KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LYNPARZA™ 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Olaparib 100 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum stearil fumarat 4mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde "OP100" baskısı bulunan, diğer yüzü düz, sarı ila koyu sarı renkli, oval, bikonveks tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LYNPARZA aşağıdakiler için endikedir:
Over kanseri

Monoterapi olarak;

- ilerlemiş (FIGO evre III ve IV) *BRCA1/2*-mutasyonlu (germ hattı ve/veya somatik) yüksek dereceli epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanser görülen ve birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasını takiben tam ya da kısmi yanıt alınan yetişkin hastalara uygulanan idame tedavisinde,

- daha önce platin içeren kemoterapi sonrası relaps gelişen platin duyarlı (Platin duyarlılığı son tedavi dozundan en az 6 ay ve üzerinde relaps gelişen hastalardır.) BRCA mutasyonu (*BRCA1/2* mutasyonu, akreditasyon almış bir laboratuvarda çalışılmış olmalıdır.) pozitif olan yüksek dereceli epitelyal over tümörü, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastaların platin içeren ikinci basamak tedavisi sonrası idame tedavisinde endikedir.

Bevasizumabla kombinasyon halinde

- İlerlemiş (FIGO evre III ve IV) Homolog rekombinasyon eksikliği (BRCA 1-2 patojenik mutant veya genomik instabilite skoru pozitif) olan yüksek dereceli seröz epitelyal over kanseri, fallop tüpü kanseri veya primer peritoneal kanser görülen ve birinci basamak platin bazlı kemoterapi ve bevasizumab kombinasyon tedavisinin tamamlanmasını takiben yanıt veren (tam veya kısmi) ve ECOG Performans durumu 0-1 olan yetişkin

hastalara bevasizumabla kombinasyon halinde uygulanan idame tedavisinde progresyona kadar veya en fazla 24 ay süreyle endikedir.

Meme kanseri

LYNPARZA, germline BRCA 1 veya 2 mutasyonu olan triple negatif yüksek riskli (Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik rezidüel hastalığı olanlar veya primer cerrahisini olmuş ve patolojik olarak tümör çapı 2 cm üstünde ya da lenf nodu pozitif olan adjuvan tedavisini almış hastalar) erken evre meme kanserinde lokal tedaviler ve antrasiklin ve/veya taksan içeren adjuvan/neoadjuvan kemoterapi tamamlandıktan sonra monoterapi halinde maksimum 1 yıl süreyle endikedir.

LYNPARZA, germ hattı BRCA1 veya 2 mutasyonlarına sahip olan, HER2 negatif metastatik meme kanseri olan yetişkin hastalarının tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Hastalar, bu tedavi için uygun olmaları durumunda, daha önce (neo)adjuvan veya metastatik ortamda bir antrasiklin ve bir taksan ile tedavi görmüş olmalı ve (neo) adjuvan platin temelli bir tedavi almışlarsa son tedaviden itibaren 12 ay geçmiş olmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanseri görülen hastalar aynı zamanda önceki endokrin tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon göstermiş olmalıdır veya endokrin tedavisi için uygun olmadıkları yönünde değerlendirme yapılmış olmalıdır.

Pankreas adenokarsinomu
LYNPARZA, birinci basamak platin bazlı kemoterapiyi en az 16 hafta kullanıp hastalığı progresyon göstermeyen, germ hattı BRCA1/2-mutasyonlu, metastatik pankreas adenokarsinomlu, ECOG Performans durumu 0-1 olan yetişkin hastalarının idame tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

Prostat kanseri

LYNPARZA,

- metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde önceki enzalutamid veya abireteron tedavisine progresyon göstermiş ve BRCA1,2 veya ATM mutasyonu olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak
- metastatik kastrasyona dirençli BRCA 1 veya 2 mutasyonu gösterilmiş ve kastrasyon dirençli dönemde sistemik tedavi almamış prostat kanserinde abirateron asetat ile birlikte kullanımı endikedir. Hormon duyarlı dönemde yeni jenerasyon anti-androjen ajan kullanan hastalarda metastatik kastrasyona dirençli dönemde birinci basamak tedavi olarak abirateron+LYNPARZA kullanımı uygun değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

LYNPARZA ile tedavi, anti-kanser tıbbi ürünlerin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Hasta Seçimi

BRCA mutasyonlu ileri over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:
Yüksek dereceli epitelyal over kanseri (EOK), fallop tüpü kanseri (FTK) veya primer peritoneal kanserin (PPK) birinci basamak idame tedavisi için LYNPARZA tedavisi başlatılmadan önce

hastaların meme kanserine duyarlılık genleri (*BRCA*) 1 veya 2'de patojen veya olası patojen germ hattı ve/veya somatik mutasyonlara sahip olduğu valide edilmiş bir test kullanılarak doğrulanmalıdır.

Platine duyarlı relaps yapmış over kanserinin idame tedavisi:
Platin bazlı tedaviye tam veya kısmi yanıt veren hastalarda, relaps yapmış EOK, FTK veya PPK'nin idame tedavisinde monoterapi olarak LYNPARZA kullanılmasından önce hastaların meme kanserine duyarlılık genleri (*BRCA*) 1 veya 2'de patojen veya olası patojen germ hattı ve/veya somatik mutasyonlara sahip olduğu valide edilmiş bir test kullanılarak doğrulanmalıdır.

Bevasizumab ile kombinasyon halinde over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:

Bevasizumabla birlikte birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasını takiben yanıt veren (tam veya kısmi) hastalarda EOK, FTK veya PPK'nin birinci basamak idame tedavisinde bevasizumabla kombinasyon halinde LYNPARZA tedavisi başlatılmadan önce hastalarda homolog rekombinasyon eksikliğinin (meme kanserine duyarlılık genleri (*BRCA*) 1 veya 2'de patojen veya olası patojen germ hattı ve/veya somatik mutasyonu veya pozitif genomik instabilite skoru) varlığı valide bir test ile doğrulanmalıdır.

Germline BRCA-mutasyonlu yüksek riskli erken meme kanserinin adjuvan tedavisi

Triple negatif, yüksek riskli erken meme kanserinin adjuvan tedavisi için LYNPARZA başlanmadan önce hastalarda geçerli bir test ile zararlı veya zararlı olduğundan şüphe edilen *gBRCA1/2* mutasyonu doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

gBRCA1/2-mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanseri:

Germline meme kanseri duyarlılık genleri (gBRCA1/2) mutasyona uğramış insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)-negatif metastatik meme kanseri için, LYNPARZA tedavisine başlanmadan önce hastalarda zararlı veya şüpheli zararlı bir gBRCA1/2 mutasyonu doğrulanmalıdır. gBRCA1/2 mutasyon durumu, onaylanmış bir test yöntemi kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından belirlenmelidir. Meme kanserinde tümör BRCA1/2 testlerinin klinik doğrulamasını gösteren veriler şu anda mevcut değildir.

BRCA mutasyonlu metastatik pankreas adenokarsinomunun birinci basamak idame tedavisi:

Germ hattı *gBRCA1/2* mutasyonlu metastatik pankreas adenokarsinomunun birinci basamak tedavisi için LYNPARZA tedavisi başlatılmadan önce hastaların patojenik veya olası patojenik bulunan g*BRCA1/2* mutasyonuna sahip olduğu doğrulamalıdır. g*BRCA1/2* mutasyonu durumu deneyimli bir laboratuvar tarafından valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir.

BRCA1/2 ya da ATM genlerinde mutasyona uğramış metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri monoterapi tedavisi:

BRCA1,2 ya da ATM genlerinde mutasyonlu metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (mCRPC) LYNPARZA tedavisine başlanmadan önce hastaların homolog rekombinasyon onarım geni mutasyonu doğrulanmalıdır (bir doku örneğinden alınan tümör DNA'sı veya bir plazma örneğinden alınmış ctDNA veya kan ya da başka bir tümör dışı örnekten elde edilmiş

germ hattı DNA'sı kullanılarak). HRR genetik durumu, deneyimli bir laboratuvar tarafından valide edilmiş bir test yöntemi kullanılarak belirlenmelidir.

Hormona duyarlı dönemden önce abirateron ile kombinasyon halinde metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisi:

LYNPARZA abirateron ile kombinasyon halinde metastatik kastrasyona dirençli BRCA 1 veya 2 mutasyonu olan prostat kanseri hastalarına uygulanır. Hormon duyarlı dönemde yeni jenerasyon anti-androjen ajan kullanan hastalarda metastatik kastrasyona dirençli dönemde birinci basamak tedavi olarak abirateron + LYNPARZA kullanımı uygun değildir.

Eğer uygulanabilir ise BRCA1/2 veya ATM genlerindeki mutasyonlar açısından test uygulanan hastalara yönelik genetik danışmanlık yerel düzenlemelere uygun şekilde verilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
LYNPARZA, 100 mg ve 150 mg'lık tabletler halinde mevcuttur.

LYNPARZA'nın önerilen dozu, 600 mg'lık toplam günlük doza karşılık gelecek şekilde günde iki kez alınan 300 mg'dır (iki adet 150 mg tablet). 100 mg tablet, dozun azaltılması için kullanılmalıdır.

LYNPARZA monoterapi:

Platin bazlı kemoterapiye (tam veya kısmi) yanıt veren platine duyarlı nükseden (PSR) yüksek dereceli epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanseri olan hastalar, platin içeren rejimin son dozu tamamlandıktan en geç 8 hafta sonra LYNPARZA ile tedaviye başlamalıdır.

Bevasizumabla kombinasyon halinde LYNPARZA:

Bevasizumabla birlikte uygulanan birinci basamak platin bazlı tedavinin tamamlanmasını takiben yüksek dereceli epitelyal over kanserine, fallop tüpü kanserine veya primer peritoneal kansere yönelik birinci basamak idame tedavisinde LYNPARZA ile bevasizumab kombinasyonu uygulanırken *hastalar bevasizumabla kombinasyon halinde LYNPARZA tedavisine son kemoterapi dozlarının tamamlanmasından en az 3 hafta ve en fazla 9 hafta sonra başlamalıdır.* LYNPARZA bevasizumab ile kombinasyon halinde kullanılacak olduğunda önerilen dozaj bilgisi için bevasizumaba ilişkin ürün bilgisine başvurun (bkz. bölüm 5.1).

Endokrin tedavi ile kombinasyonda LYNPARZA*:*
Önerilen pozoloji için endokrin tedavi kombinasyonu bileşenlerinin (aromataz inhibitörü/anti-östrojen ajan ve/veya LHRH) ürün bilgisine başvurun.

gBRCA1/2 mutasyonlu metastatik pankreas adenokarsinomu görülen hastalar LYNPARZA tedavisine birinci basamak platin bazlı kemoterapilerinin son dozunun tamamlanmasından en geç 8 hafta sonra başlamalıdır.

Abirateron ile kombinasyon halinde LYNPARZA:

LYNPARZA, metastatik kastrasyona dirençli BRCA 1 veya 2 mutasyonu gösterilmiş prostat kanseri hastalarının tedavisi için abirateron ile kombinasyon halinde kullanıldığında, abirateron dozu oral olarak günde bir kez 1000 mg'dır (bkz. bölüm 5.1). Abirateron, günde iki kez oral olarak 5 mg prednizon veya prednizolon ile birlikte verilmelidir. Lütfen abiraterone ait Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurun

Tedavi süresi

BRCA mutasyonlu ilerlemiş over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:
Tedavi marker yüksekliği ve/veya radyolojik hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar verilebilir. Maksimum tedavi süresi 2 yıldır.

BRCA mutasyonlu platine duyarlı relaps yapmış over kanserinin idame tedavisi:
BRCA mutasyonlu platine duyarlı relaps yapmış yüksek dereceli epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanser görülen hastalarda tedavinin altta yatan hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürülmesi önerilmektedir.

BRCA mutasyonlu metastatik pankreas adenokarsinomunun birinci basamak idame tedavisi:
Altta yatan hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

BRCA1/2 veya ATM geni mutasyonlu metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri monoterapi tedavisi:
Altta yatan hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Cerrahi kastrasyon uygulanmış olmayan hastalarda tedavi sırasında lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu kullanılarak ilaçla kastrasyona devam edilmelidir.

Genomik instabilite skoru pozitif ve/veya BRCA mutasyonlu ilerlemiş over kanserinin bevasizumab ile kombinasyon halinde birinci basamak idame tedavisi:
Hastalar radyolojik hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite veya 2 yıl tedaviden sonra radyolojik hastalık kanıtı yoksa 2 yıla kadar tedaviye devam edebilir. Tedaviyi uygulayan doktorun görüşüne göre devam eden LYNPARZA tedavisinden ilave yarar elde edebilecek olan ve 2. yılda hastalık kanıtı sergileyen hastalara 2 yıldan daha uzun süre tedavi uygulanabilir. LYNPARZA bevasizumab ile kombinasyon halinde kullanılacak olduğunda önerilen tedavi süresi için bevasizumaba ilişkin ürün bilgisine başvurun (bkz. bölüm 5.1).

Over kanseri hastalarında ilk veya sonraki relapsı takiben LYNPARZA ile tekrar idame tedavisi uygulanması konusunda herhangi bir etkililik veya güvenlilik verisi yoktur (bkz. bölüm 5.1).

Germline BRCA-mutasyonlu, yüksek riskli meme kanserinin adjuvan tedavisi:
Hastaların 1 yıla veya hastalık nüksüne veya kabul edilemez toksisite gelişimine dek, hangisi önce gerçekleşirse, tedavi edilmesi önerilir.

gBRCA1/2-mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanseri:
Altta yatan hastalık veya kabul edilemez toksisitenin ilerlemesine kadar tedaviye devam edilmesi önerilir.

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri abirateron ile kombinasyon halinde tedavisi:

LYNPARZA abirateron ile kombinasyon halinde kullanıldığında, altta yatan hastalık veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedaviye devam edilmesi önerilir. Tedavi süresince tüm hastalarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoğu tedavisine devam edilmelidir veya hastalar önceden bilateral orşiektomi geçirmiş olmalıdır. Lütfen abiraterone ait Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurun.

Prostat kanseri hastalarında LYNPARZA ile yeniden tedaviye ilişkin etkililik veya güvenlilik verileri yoktur (bkz. bölüm 5.1).

Dozun unutulması
Eğer hastalar bir LYNPARZA dozunu almayı unuturlarsa, bir sonraki normal dozu planlı saatinde almalıdır.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları
Bulantı, kusma, diyare ve anemi gibi advers reaksiyonların yönetimi için tedaviye ara verilebilir ve dozun azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Önerilen doz azaltımı günde iki kez 250 mg'dır (bir adet 150 mg tablet ve bir adet 100 mg tablet; 500 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer).

Eğer dozun daha fazla azaltılması gerekirse, günde iki kez 200 mg'a (iki adet 100 mg tablet; 400 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir.

CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama için doz ayarlamaları
LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir ve alternatif ilaçlar düşünülmelidir. Eğer güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 100 mg'a (bir adet 100 mg tablet; 200 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir. Eğer orta derece güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 150 mg'a (bir adet 150 mg tablet; 300 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:
LYNPARZA oral kullanım içindir.

LYNPARZA tabletler bütün halde yutulmalı ve çiğnenmemeli, ezilmemeli, çözülmemeli ve bölünmemelidir. LYNPARZA tabletler aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 31 ila 50 mL/dk) olan hastalarda LYNPARZA'nın önerilen dozu günde iki kez 200 mg'dır (iki adet 100 mg tablet; 400 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) (bkz. Bölüm 5.2).

LYNPARZA, hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 51 ila 80 mL/dk) olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir.

LYNPARZA'nın ağır derecede böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı (kreatinin

klirensi ≤30 mL/dk) olan hastalarda kullanımı, bu hastalardaki güvenlilik ve etkililik çalışılmamış olduğundan önerilmemektedir. LYNPARZA ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ancak beklenen yarar, muhtemel risklere ağır bastığı takdirde kullanılabilir ve hasta böbrek fonksiyonları ve advers olaylar açısından dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:
LYNPARZA, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A veya B Sınıfı) olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2). LYNPARZA'nın ağır derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C Sınıfı) olan hastalarda kullanılması, bu hastalardaki güvenliliği ve etkililiği çalışılmamış olduğundan önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
LYNPARZA' nın çocuklarda ve ergenlerde (< 18 yaş) güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır, ancak dozaj konusunda herhangi bir öneride bulunulamaz.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılar için başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama gerekmemektedir.

Diğer:
Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:
Beyaz ırka mensup olmayan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur. Bununla birlikte etnik kökene dayalı herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar
- Olaparibe veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta ya da,
- Tedavi sırasında ve son doz alındıktan sonra 1 ay boyunca emzirmede (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite

LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda, genellikle hafif veya orta şiddetli (CTCAE derece 1 veya 2) anemi, nötropeni, trombositopeni ve lenfopeninin klinik tanılarını ve/veya laboratuvar bulgularını içeren hematolojik toksisite bildirilmiştir. Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) (bkz. Bölüm 4.8) ve/veya otoimmün hemolitik anemi (AIHA), LYNPARZA'nın durvalumab ile birlikte kullanıldığı durumlarda bildirilmiştir.

Önceki anti-kanser tedavisinin neden olduğu hematolojik toksisiteleri düzelene kadar (hemoglobin, trombosit ve nötrofil düzeyleri ≤ CTCAE derece 1 olmalıdır) hastaların LYNPARZA ile tedaviye başlamamaları gerekir. Tedavi sırasında herhangi bir parametredeki klinik olarak anlamlı değişikliklerin izlenebilmesi için tedavi öncesi (başlangıç) tam kan sayımı, bunu takiben tedavinin ilk 12 ayı süresince aylık takip ve ardından periyodik takip önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer hasta ağır hematolojik toksisite veya kan transfüzyonu bağımlılığı geliştirirse, LYNPARZA ile tedaviye ara verilmeli ve uygun hematolojik testler başlatılmalıdır. Eğer

LYNPARZA uygulamasına ara verildikten 4 hafta sonra kan parametreleri halen klinik olarak anormal seyrediyorsa, kemik iliği analizi ve/veya kan sitogenetik analizi önerilir. PRCA veya AIHA doğrulanırsa, LYNPARZA ve durvalumab ile tedavi kesilmelidir.

Miyelodisplastik Sendrom/Akut Miyeloid Lösemi (MDS/AML)

LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda, miyelodisplastik sendrom (MDS)/akut miyeloid lösemi (AML) oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Olayların çoğu ölümle sonuçlanmıştır .Önceden en az iki basamak platin kemoterapi almış ve BRCAm platin duyarlı nüks etmiş yumurtalık kanseri olan hastalarında MDS/AML görülme riski daha yüksektir. MDS/AML gelişen hastalarda olaparib ile tedavi süresi <6 ay ile >4 yıl arasında değişmiştir.

MDS/AML'den şüpheleniliyorsa, hasta kemik iliği analizi ve sitogenetik için kan numunesi alınması dahil olmak üzere ileri araştırmalar için bir hematoloğa sevk edilmelidir. Uzun süreli hematolojik toksisite araştırmasının ardından MDS/AML doğrulanırsa, LYNPARZA kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Venöz Tromboembolik Olaylar

LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda ağırlıklı olarak pulmoner emboli olayları olmak üzere venöz tromboembolik olaylar meydana gelmiştir ve tutarlı bir klinik paterni yoktur. Diğer onaylanmış endikasyonlarla karşılaştırıldığında, aynı zamanda androjen deprivasyon tedavisi alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda daha yüksek bir insidans gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar venöz tromboz ve pulmoner emboli klinik belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi açıdan uygun şekilde tedavi edilmelidir. Daha önce VTE öyküsü olan hastalar daha fazla risk altında olabilir ve uygun şekilde izlenmelidir.

Pnömonit

Ölümle sonuçlanan olayları da içeren pnömonit, klinik çalışmalarda LYNPARZA ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalarda dispne, öksürük ve ateş gibi yeni veya kötüleşen respiratuvar semptomlar gelişirse ya da anormal göğüs radyolojik bulgusu gözlenirse, LYNPARZA tedavisine ara verilmeli ve derhal inceleme başlatılmalıdır. Eğer pnömonit doğrulanırsa, LYNPARZA tedavisi kesilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Hepatotoksisite

Olaparib ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksisite vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hepatotoksisiteyi düşündüren klinik semptomlar veya bulgular gelişirse, hastanın derhal klinik değerlendirmesi yapılmalı ve karaciğer fonksiyon testleri ölçülmelidir. İlaca bağlı karaciğer hasarından (DILI) şüphelenilmesi durumunda tedavi kesilmelidir. Şiddetli DILI tedavisinin tamamlanarak kesildiği durumlarda hastanın klinik olarak olaparib tedavisine uygun olduğu düşünülmelidir.

Embriyofetal toksisite

Etki mekanizmasına (PARP inhibisyonu) dayanılarak, LYNPARZA, gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Sıçanlar üzerinde yürütülen klinik dışı çalışmalar olaparibin embriyofetal sağkalım üzerinde advers etkiler gösterdiğini ve günde iki kez 300 mg

olarak önerilen insan dozunda beklenenlerin altındaki maruziyetlerde majör fetal malformasyonları tetiklediğini göstermiştir.

Gebelik/Kontrasepsiyon

LYNPARZA gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, LYNPARZA tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve son LYNPARZA dozunu aldıktan sonra 6 ay boyunca iki adet güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. İki adet yüksek etkili ve tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir. Erkek hastalar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın partnerleri, tedavi sırasında ve son LYNPARZA dozunu aldıktan sonra 3 ay boyunca güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Etkileşimler

LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Eğer güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı uygulanması gerekiyorsa, LYNPARZA dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.5).
LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A indükleyicileri ile eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir. Eğer halihazırda LYNPARZA almakta olan bir hastanın, güçlü veya orta derecede güçlü bir CYP3A indükleyicisi ile tedavi edilmesi gerekiyorsa, hekim, LYNPARZA'nın etkisinin önemli ölçüde azalacağını bilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, dolayısıyla esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler
DNA'ya zarar veren ilaçlar da dahil olmak üzere diğer anti-kanser ilaçları ile kombinasyon halinde olaparibin incelendiği klinik çalışmalar, miyelosupresif toksisitenin arttığına ve süresinin uzadığına işaret etmektedir. Önerilen LYNPARZA monoterapi dozu, miyelosupresif anti-kanser tıbbi ürünler ile kombinasyon için uygun değildir.

Olaparibin aşılar veya immünosüpresan ilaçlar ile kombinasyonu çalışılmamıştır. Bu nedenle, eğer bu ilaçlar LYNPARZA ile eşzamanlı kullanılıyorsa, dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

Farmakokinetik etkileşimler
Diğer ilaçların olaparib üzerindeki etkisi
CYP3A4/5'ler, ağırlıklı olarak olaparibin metabolik klirensinden sorumlu olan izoenzimlerdir.

Bilinen bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazolün etkisini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışmada, olaparib ile eşzamanlı uygulama durumunda ortalama olaparib C_{maks} değerinin %42 (%90 GA: %33-52) ve ortalama EAA değerinin %170 (%90 GA: %144-197) arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu enzimin bilinen güçlü (örn., itrakonazol, telitromisin, klaritromisin, kobisistat, boseprevir, telaprevir veya ritonavir ile güçlendirilen proteaz inhibitörleri) veya orta derecede güçlü (örn., eritromisin, diltiazem, flukonazol, verapamil) inhibitörlerinin LYNPARZA ile kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer

LYNPARZA'nın güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılması gerekiyorsa, LYNPARZA dozu azaltılmalıdır. LYNPARZA güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanılacaksa, LYNPARZA dozunun günde iki kez 100 mg'a (200 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) veya orta derecede güçlü bir CYP3A inhibitörü ile kullanılacaksa günde iki kez 150 mg'a (300 mg'lık toplam günlük doza eşdeğer) azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Ayrıca, LYNPARZA tedavisi sırasında, bir CYP3A inhibitörü olduğundan greyfurt suyunun tüketilmemesi önerilir.

Bilinen bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisinin etkisini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışmada, olaparib ile eşzamanlı uygulama durumunda ortalama olaparib C_{maks} değerinin %71 (%90 GA: %76-67) ve ortalama EAA değerinin %87 (%90 GA: %89-84) azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu enzimin bilinen güçlü indükleyicilerinin (örn., fenitoin, rifampisin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital ve sarı kantaron) LYNPARZA ile kullanılması önerilmemektedir; çünkü LYNPARZA'nın etkililiğinin önemli ölçüde azalma ihtimali bulunmaktadır. Orta ila güçlü indükleyicilerin (örn., efavirenz, rifabutin) olaparib maruziyeti üzerindeki etkilerinin boyutu belirlenmemiştir, dolayısıyla LYNPARZA'nın bu ilaçlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Olaparibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri
Olaparib *in vitro* olarak CYP3A4'ü inhibe eder ve *in vivo* olarak hafif CYP3A inhibitörü olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, duyarlı CYP3A substratları veya dar terapötik indekse sahip substratlar (örn., simvastatin, sisaprid, siklosporin, ergot alkaloidleri, fentanil, pimozid, sirolimus, takrolimus ve ketiapin) LYNPARZA ile kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Dar terapötik indekse sahip CYP3A substratları ile eşzamanlı olarak LYNPARZA kullanan hastaların uygun klinik izlemi önerilmektedir.

CYP1A2, 2B6 ve 3A4'ün indüklenmesi *in vitro* olarak gösterilmiştir, klinik olarak anlamlı boyutta indüklenmesi en muhtemel olan CYP2B6'dır. Olaparibin CYP2C9, CYP2C19 ve P-gp'yi indükleme potansiyeli de göz ardı edilemez. Bu nedenle, birlikte uygulandığında olaparib, bu metabolik enzimlerin substratlarına maruziyeti ve taşıyıcı proteinleri azaltabilir. Bazı hormonal kontraseptiflerin etkililiği, olaparib ile birlikte uygulandığında azalabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

In vitro olarak, olaparib, eflüks taşıyıcısı P-gp'yi (IC50 = 76µM) inhibe eder, bu nedenle, olaparibin P-gp substratları (örn., Simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin ve kolşisin) ile klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olabileceği göz ardı edilemez. Eş zamanlı olarak bu tip tıbbi ürünleri alan hastalar için uygun klinik izlem önerilmektedir.

İn vitro olarak, olaparibin BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 ve MATE2K'nin bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Olaparibin BCRP (örn. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (örn. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statinler ve valsartan), OCT1 (örn. metformin), OCT2 (örn. serum kreatinin), OAT3 (örn. furosemid ve metotreksat), MATE1 (örn. metformin) ve MATE2K (örn. metformin) substratlarına maruziyeti artırabileceği göz ardı edilemez. Olaparib, özellikle bir statin ile kombinasyon halinde verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Anastrozol, letrozol ve tamoksifen ile kombinasyon
Olaparibin anastrozol, letrozol veya tamoksifen ile kombinasyonunu değerlendirmek için bir klinik çalışma yapılmıştır. Klinik açıdan anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon
Veri bulunmamaktadır

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, LYNPARZA tedavisi gördükleri süre boyunca gebe kalmamaları ve tedaviye başladıklarında gebe olmamaları gerekir. Tedavi öncesinde çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara hamilelik testi yapılmalı ve tedavi süresince düzenli olarak testin yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, LYNPARZA tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında ve son LYNPARZA dozunu aldıktan sonra 6 ay boyunca, seçilen kontrasepsiyon yöntemi cinsel perhiz olmadıkça, iki adet güvenilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). İki adet yüksek etkili ve tamamlayıcı kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir.

Olaparibin enzim indüksiyonu yoluyla CYP2C9 substratlarına maruziyeti azaltabileceği göz ardı edilemeyeceğinden, olaparib ile birlikte uygulandığında bazı hormonal kontraseptiflerin etkinliği azalabilir. Bu nedenle, tedavi sırasında ek bir hormonal olmayan kontraseptif yöntem uygulanması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5). Hormona bağlı kanseri olan kadınlar için iki adet hormonal olmayan kontraseptif yöntem düşünülmelidir.

Erkeklerde kontrasepsiyon
Olaparib veya metabolitlerinin seminal sıvıya geçip geçmediği bilinmemektedir. Erkek hastalar tedavi sırasında ve son LYNPARZA dozunu almalarını takip eden 3 ay süresince hamile veya çocuk doğurma potansiyeline sahip olan bir kadınla girilen cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmalıdır. Aynı zamanda erkek hastaların kadın partnerleri de çocuk doğurma potansiyeline sahip olmaları durumunda yüksek düzeyde etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.4). Erkek hastalar tedavi sırasında ve son LYNPARZA dozunu almalarını takip eden 3 ay süresince sperm bağışı yapmamalıdır.

Gebelik dönemi
Olaparibin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvanlar ile gerçekleştirilen çalışmalarda, sıçanlar üzerinde, insanlarda kullanılan terapötik dozlardan daha düşük maternal sistemik maruziyetlerde, ciddi teratojenik etkiler ve embriyofetal sağkalım üzerindeki etkileri içeren üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Olaparibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır; ancak olaparibin etki mekanizmasına dayanılarak, LYNPARZA gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup tedavi süresince ve LYNPARZA'nın son dozunu aldıktan sonra 6 ay süreyle güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır (Doğum kontrolü ve gebelik testi hakkında daha fazla bilgi için yukarıdaki "Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)" bölümüne bakınız).

Laktasyon dönemi

Olaparibin süt ile atıldığına ilişkin hayvan çalışması bulunmamaktadır. Olaparibin veya metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ürünün farmakolojik özelliği göz önünde bulundurulduğunda, emzirme süresince ve son doz alındıktan sonra bir ay boyunca LYNPARZA kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Fertilite hakkında klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda konsepsiyon üzerinde bir etki gözlenmemiştir; ancak embriyofetal sağkalım üzerinde advers etkiler söz konusudur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
LYNPARZA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede bir etkisi bulunmaktadır. LYNPARZA ile tedavi sırasında asteni, yorgunluk ve sersemlik hali bildirilmiştir. Bu semptomları yaşayan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
LYNPARZA monoterapisi genellikle hafif veya orta derece şiddetli olan (CTCAE derece 1 veya 2) ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmeyen advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda LYNPARZA monoterapisi (≥%10) alan hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar; bulantı, bitkinlik/asteni, anemi, kusma, diyare, iştah azalması baş ağrısı, disguzi, öksürük, nötropeni, dispne, baş dönmesi, dispepsi, lökopeni olmuştur.

Hastaların >%2'sinde ortaya çıkan Derece ≥3 advers reaksiyonlar anemi (%14), nötropeni (%5), bitkinlik/asteni (%4), lökopeni (%2) ve trombositopeni (%2) olmuştur.

Monoterapide doza ara verilmesine ve/veya azaltılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar anemi (%16), bulantı (%7), yorgunluk/asteni (%6), nötropeni (%6) ve kusma (%6) olmuştur. Kalıcı tedavi kesilmesine en sık yol açan advers reaksiyonlar ise anemi (%1,7), bulantı (%0,9), yorgunluk/asteni (%0,8), trombositopeni (%0,7), nötropeni (%0,6) ve kusma (%0,5) olmuştur
LYNPARZA over kanseri için bevasizumab ile kombinasyon veya prostat kanseri için abirateron ve prednizon veya prednizolon ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, güvenlilik profili genellikle tedavilerin tek başına sergiledikleri güvenlik profili ile uyumludur.

Advers olaylar, bevasizumab ile birlikte kullanıldığında hastaların %57'sinde doza ara verilmesine ve/veya azaltılmasına yol açmış ve hastaların %21'inde olaparib/bevasizumab ve %6'sında plasebo/bevasizumab ile tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açmıştır. Doz duraklatmaya ve/veya doz azaltmaya en sık neden olan advers olaylar anemi (%21,7), bulantı (%9,5), halsizlik/asteni (%5,4), kusma (%3,7), nötropeni (%3,6), trombositopeni (%3,0) ve diyare (%2,6) idi. Dozun kalıcı olarak kesilmesine en sık neden olan advers reaksiyonlar anemi (%3,7), bulantı (%3,6) ve halsizlik/asteni (%1,5) idi.

Advers olaylar abirateron ile kombine kullandığında hastaların %50,7'sinde olaparib dozunun duraklatılmasına ve/veya azaltılmasına ve hastaların %19,0 ve %8,8'inde sırasıyla olaparib/abirateron ve plasebo/abirateron tedavisinin kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştu. Doz duraklatmaya ve/veya doz azaltmaya en sık neden olan advers olaylar anemi (%17,1), halsizlik/asteni (%5,5), bulantı (%4,1), nötropeni (%3,4), kusma (%2,3), diyare (%2,1) ve

venöz trombotik olaylar (%2,1) idi. Dozun kalıcı olarak kesilmesine en sık neden olan advers reaksiyonlar anemi (%4,5), ve halsizlik/asteni (%1,3) idi.

Advers reaksiyonların listesi

Güvenlilik profili, klinik çalışmalarda terapötik endikasyonda önerilen dozda solid tümörlerle LYNPARZA monoterapisi ile tedavi edilen 4.499 hastaya ait veri havuzuna dayanmaktadır.

Hasta maruziyetinin bilindiği LYNPARZA monoterapisi alan hastaların incelendiği klinik çalışmalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) ve ardından MedDRA tercih edilen terime göre listelenmektedir. Her bir SOC içinde terimler azalan sıklığa ve sonrasında azalan ciddiyet derecesine göre düzenlenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1.LYNPARZA için bildirilen advers reaksiyonların listesi

	Advers reaksiyonlar	
MedDRA Sistem Organ Sınıfı	**Tüm CTCAE derecelerinin sıklığı**	**CTCAE derece ≥3 sıklığı**
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	**Yaygın olmayan** Miyelodisplastik sendrom/ Akut miyeloid lösemi[a]	**Yaygın olmayan** Miyelodisplastik sendrom/ Akut miyeloid lösemi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	**Çok yaygın** Anemi[a], Nötropeni[a], Lökopeni[a] **Yaygın** Lenfopeni[a] ,Trombositopeni[a]	**Çok yaygın** Anemi[a] **Yaygın** Nötropeni[a], Trombositopeni[a], Lökopeni[a],Lenfopeni[a]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	**Yaygın olmayan** Aşırı duyarlılık[a] **Seyrek** Anjiyoödem[*]	**Seyrek** Aşırı duyarlılık[a]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	**Çok yaygın** İştahsızlık	**Yaygın olmayan** İştahsızlık
Sinir sistemi hastalıkları	**Çok yaygın** Baş dönmesi, Baş ağrısı, Tat alma duyusunda değişiklik[a]	**Yaygın olmayan** Baş dönmesi, Baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	**Yaygın** Venöz tromboembolizma[a]	**Yaygın** Venöz tromboembolizma[a]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	**Çok yaygın** Öksürük[a], Dispne[a] **Yaygın olmayan** Pnömonit[a]	**Yaygın** Dispne[a] **Yaygın olmayan** Öksürük[a], Pnömonit[a]

Gastrointestinal hastalıklar	**Çok yaygın** Kusma, Diyare, Bulantı, Dispepsi **Yaygın** Stomatit[a], Üst abdominal ağrı	**Yaygın** Kusma, Bulantı **Yaygın olmayan** Stomatit[a], Diyare **Seyrek** Dispepsi, Üst abdominal ağrı
Hepato-bilier hastalıkları	**Yaygın** Transaminazlarda artış[a] **Bilinmiyor** İlaca bağlı karaciğer hasarı*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	**Yaygın** Döküntü[a] **Yaygın olmayan** Dermatit[a] **Seyrek** Eritema nodozum	**Yaygın olmayan** Döküntü[a] **Seyrek** Dermatit[a]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	**Çok yaygın** Yorgunluk (asteni dahil)	**Yaygın** Yorgunluk (asteni dahil)
Araştırmalar[b]	**Yaygın** Kanda kreatinin artışı **Yaygın olmayan** Ortalama hücre hacmi artışı	**Seyrek** Kanda kreatinin artışı

[a] MDS/AML'nin tercih edilen terimleri (PTs); akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve miyeloid lösemidir.

- Anemi; anemi, makrositik anemi, eritropeni, hematokritte azalma, hemoglobinde azalma, normositik anemi ve kırmızı kan hücresi sayısında azalma tercih edilen terimlerini (PT) içerir.
- Nötropeni; febril nötropeni, nötropeni, nötropenik enfeksiyon, nötropenik sepsis ve nötrofil sayısında azalma PT'lerini içerir.
- Trombositopeni; trombosit sayısında azalma ve trombositopeni PT'lerini içerir.
- Lökopeni; lökopeni ve beyaz kan hücresi sayısında azalma PT'lerini içerir.
- Lenfopeni; lenfosit sayısında azalma ve lenfopeni PT'lerini içerir.
- Aşırı duyarlılık; ilaca aşırı duyarlılık ve aşırı duyarlılık PT'lerini içerir.
- Transaminaz artışı; alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, karaciğer enzim artışı ve hipertransaminazemi PT'lerini içerir.
- Disguzi; disguzi ve tat bozukluğu PT'lerini içerir.
- Öksürük; öksürük ve balgamlı öksürük PT'lerini içerir.
- Dispne; dispne ve efor dispnesi PT'lerini içerir.
- Pnömonitis; pnömonitis, interstisyel akciğer hastalığı, akut interstisyel pnömonitis, eozinofilik pnömoni, akut eozinofilik pnömoni ve aşırı duyarlılık pnömonitisi PT'lerini içerir.
- Stomatit; aftöz ülser, ağız ülserasyonu ve stomatit PT'lerini içerir.
- Döküntü; eritem, eksfolyatif döküntü, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü ve pruritik döküntü PT'lerini içerir.
- Dermatit; dermatit ve alerjik dermatit PT'lerini içerir.
- Venöz tromboembolizm; emboli, pulmoner emboli, tromboz, derin ven trombozu, vena kava trombozu ve venöz tromboz PT'lerini içerir.

[b] Kayıtlı laboratuvar verileri aşağıda sunulmaktadır: Hematolojik toksisite ve diğer laboratuvar bulguları.
* Pazarlama sonrası ortamda gözlemlendiği gibi.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hematolojik toksisite

Anemi ve diğer hematolojik toksisiteler genellikle düşük dereceli (CTCAE derece 1 veya 2) idi, ancak CTCAE derece 3 ve daha yüksek olaylar bildirilmiştir. Anemi ve diğer hematolojik toksisiteler genellikle düşük dereceli (CTCAE derece 1 veya 2) idi, ancak CTCAE derece 3 ve daha yüksek olaylar bildirilmiştir. Aneminin ilk başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 4 hafta idi (CTCAE derece ≥ 3 olaylar için yaklaşık 7 hafta). Anemi, doz kesintileri ve dozun azaltılması ile (bölüm 4.2'ye bakınız) ve uygun olduğu durumlarda kan transfüzyonu ile kontrol altına alınmıştır. Tablet formülasyonuyla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda anemi advers reaksiyonlarının insidansı %35,2 olmuştur (CTCAE derece ≥3 %14,8), anemi nedeniyle doza ara verme, doz azaltma ve kesme insidansları ise sırasıyla %16,4, %11,1 ve %2,1 olmuştur; olaparib ile tedavi edilen hastaların %15,6'sı bir veya daha fazla kan transfüzyonuna ihtiyaç duymuştur. Olaparib ve hemoglobin düşüşleri arasında bir maruziyet-yanıt ilişkisi kanıtlanmıştır. LYNPARZA ile yapılan klinik çalışmalarda, hemoglobinde başlangıca göre CTCAE derece ≥2 kaymaların (azalmalar) insidansı %21, mutlak nötrofillerde bu oran %17, trombositlerde %5, lenfositlerde %26 ve lökositlerde %19 (hepsi yaklaşık %) idi.

Başlangıçta düşük veya normal olan ortalama eritrosit hacminin ULN'nin üzerine çıktığı vakaların insidansı yaklaşık %51'di. Tedavi kesildikten sonra seviyelerin normale döndüğü ve bu durumun herhangi bir klinik sonuç doğurmadığı görülmüştür.

Tedavi sırasında herhangi bir parametrede klinik açıdan anlama sahip olan ve doza ara verilmesini, dozun azaltılmasını ve/veya ilave tedavi uygulanmasını gerektirebilecek değişiklik ortaya çıkıp çıkmadığının takip edilmesi için başlangıçta test yapılması ve tedavinin ilk 12 ayı boyunca her ay ve sonrasında periyodik olarak tam kan sayımı takibi yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Miyelodisplastik sendrom/Akut miyeloid lösemi

MDS/AML, monoterapi klinik çalışmalarında tüm endikasyonlarda (%0.9) terapötik dozda yaygın olmayan şekilde meydana gelen ciddi advers reaksiyonlardır. İnsidans, uzun süreli güvenlilik takibi sırasında bildirilen olaylar dahil %0,5 olmuştur (klinik çalışmalarda en az bir doz oral olaparibe maruz kalan 18.576 hastalık genel güvenlilik popülasyonuna göre hesaplanmış olan oran). Tüm hastalar, daha önce platin bazlı ajanlarla kemoterapi almış olup MDS/AML gelişimi için potansiyel katkıda bulunan faktörlere sahipti. Birçoğu ayrıca DNA'ya zarar veren başka ajanlar ve radyoterapi almıştı. Raporların çoğunluğu germ hattı meme kanseri duyarlılığı geni 1 veya 2 *(gBRCA1/2)* mutasyonunun taşıyıcıları ile ilgiliydi. MDS/AML olgularının insidansı *gBRCA1m* ve *gBRCA2m* hastaları arasında benzerdi (sırasıyla %1,6 ve %1,2). Hastaların bazılarında kanser veya kemik iliği displazisi öyküsü vardı.

Önceden en az iki basamak platin kemoterapi görmüş ve hastalık progresyonuna kadar çalışma tedavisi almış (SOLO2 Çalışması, hastaların %45'i ≥ 2 yıl olaparib tedavisi almıştır) BRCAm platin duyarlı nüks etmiş yumurtalık kanserli hastalarda MDS/AML insidansı, 5 yıllık takipte olaparib alan hastalarda %8 ve plasebo alan hastalarda %4 olmuştur. Olaparib kolunda, 16 MDS/AML olgusundan 9'u, sağkalım takibi sırasında olaparibin kesilmesinden sonra meydana gelmiştir. MDS/AML insidansı, olaparib kolunda uzatılmış genel sağkalım ve geç başlangıçlı MDS/AML bağlamında gözlenmiştir.Olaparib idame tedavisi, bir çizgi platin kemoterapisi sonrasında 2 yıl süreyle verildiğinde birinci basamakta MDS/AML riski düşük kalmaktadır:

SOLO1 çalışmasında 7 yıllık takipte %1,5 ve PAOLA-1 çalışmasında 5 yıllık takipte %1,1 Risk azaltma ve yönetimi için bölüm 4.4'e bakın.

Venöz Tromboembolik Olaylar

mCRPC için birinci basamak tedavi olarak olaparib artı abirateron alan erkeklerde (PROpel çalışması), venöz tromboembolik olayların insidansı, olaparib artı abirateron kolunda %8 ve plasebo artı abirateron kolunda %3,3'tü. Bu çalışmada başlangıca kadar geçen medyan süre 170 gündü (aralık: 12 ila 906 gün). Hastaların büyük çoğunluğu olaydan kurtulmuş ve standart tıbbi tedavi ile olaparibe devam edebilmiştir.

Önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kardiyovasküler hariç bırakma kriterleri için lütfen abirateron ürün bilgilerine bakınız (bölüm 4.4).

Diğer laboratuvar bulguları
LYNPARZA ile yapılan klinik çalışmalarda, kandaki kreatinin seviyesinde başlangıca göre ortaya çıkan CTCAE derece ≥2 kaymaların (artışlar) insidansı yaklaşık %11'di. Çift kör plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen veriler, başlangıca kıyasla %23'e varan medyan artış ortaya koymuştur ve bu artış zaman içinde tutarlılık sergilemiş, tedavi durdurulduktan sonra ise belirgin bir klinik sekel bırakmadan başlangıç değerine geri dönmüştür. Başlangıç noktasında hastaların %90'ının kreatinin değerleri CTCAE derece 0 olup, başlangıçta CTCAE derece 1 olanların oranının ise %10 olduğu görülmüştür.

Gastrointestinal toksisiteler
Bulantı genellikle çok erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk bir ayı içerisindedir. Kusma da erken dönemde bildirilmiş olup, ilk başlama zamanı hastaların çoğunluğunda LYNPARZA tedavisinin ilk iki ayı içerisindedir. Gerek bulantı gerekse kusmanın hastaların çoğunluğunda aralıklı olduğu ve dozlara ara verme, dozun azaltılması ve/veya antiemetik tedavi ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir. Antiemetik profilaksi gerekmemektedir.

Birinci basamak over kanseri idame tedavisinde, hastalar bulantı olayları (olaparible %77, plaseboyla%38), kusma (olaparible %40, plaseboyla %15), ishal (olaparible %34, plaseboyla %25) ve dispepsi (olaparible %17, plaseboyla %12) yaşamıştır. Bulantı olayları olaparible tedavi uygulanan hastaların %2,3'ünde (CTCAE Derece 2) ve plasebo ile tedavi uygulanan hastaların %0,8'inde (CTCAE Derece 1) ilacın kesilmesine neden olmuştur; olaparible tedavi uygulanan hastaların %0,8'i ve %0,4'ü, sırasıyla düşük dereceli (CTCAE Derece 2) kusma ve dispepsi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Olaparib veya plasebo ile tedavi edilen hiçbir hasta, ishal nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Plasebo ile tedavi edilen hiçbir hasta, kusma veya dispepsi nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Bulantı olayları, olaparible tedavi edilen hastaların %14'ünde ve %4'ünde sırasıyla doza ara verilmesine ve dozun azaltılmasına neden olmuştur. Kusma olayları olaparible tedavi uygulanan hastaların %10'unda tedavinin duraklatılmasına neden olmuştur; olaparible tedavi uygulanan hiçbir hasta dozun azalmasına neden olan bir kusma olayı yaşamamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
D0816C00025 çalışmasında olaparib ile tedavi edilen sınırlı sayıdaki pediatrik hastaya dayanarak, yetişkinlerde LYNPARZA'nın bilinen güvenlik profiliyle uyumlu şekilde çalışma

popülasyonunda yeni bir güvenlik sinyali gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılara ilişkin veri mevcut değildir.

Diğer:
Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:
Beyaz ırka mensup olmayan hastalarda sınırlı klinik veri mevcuttur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Olaparible doz aşımı konusundaki deneyim sınırlıdır. İki gün boyunca 900 mg'ye varan dozda olaparib tablet alan az sayıda hastada hiçbir beklenmeyen advers reaksiyon bildirilmemiştir. Doz aşımı belirtileri saptanmamıştır ve LYNPARZA doz aşımı durumunda özel bir tedavi yoktur. Doz aşımı söz konusu olduğunda, hekimler genel destekleyici önlemleri takip etmeli ve hastayı semptomatik tedavi etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antineoplastikler ve immunomodülatör ajanlar, antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar, Poli (ADP-riboz) polimeraz(PARP) inhibitörleri
ATC kodu: L01XK01

Etki mekanizması ve Farmakodinamik etkiler:
Olaparib, insan poli (ADP-riboz) polimeraz enzimlerinin (PARP-1, PARP-2 ve PARP-3) potent bir inhibitörüdür ve ister tek başına tedavi olarak ister mevcut kemoterapiler ile kombinasyon halinde *in vitro* koşullarda seçili tümör hücre dizilerinin büyümesini ve *in vivo* ortamda tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.

PARP, DNA tek sarmal kırılmalarının etkin onarımı için gereklidir ve PARP kaynaklı onarımın önemli bir özelliği için kromatin modifikasyonu sonrasında PARP'ın kendi kendini modifiye etmesi ve DNA'dan ayrılarak baz eksizyon tamiri (BER) enzimlerinin erişimini kolaylaştırması gerekir. Olaparib, DNA bağlantılı PARP'ın aktif bölgesine bağlandığında PARP'ın ayrılmasını önler ve DNA'ya hapsederek onarımı bloke eder. Replike olan hücrelerde bu durum ayrıca replikasyon çatalı, PARP-DNA eklentileri ile karşılaştığında DNA çift sarmal kırılmaları (DSB'ler) oluşumuna da yol açar. Normal hücrelerde homolog rekombinasyon onarım (HRR) yolağı, bu DNA çift sarmal kırılmalarını onarmada etkilidir. BRCA1 veya 2 ve benzeri HRR fonksiyonel bileşenleri olmayan kanserlerde DNA DSB'ler doğru veya etkili şekilde tamir edilemez. Bunun yerine genomik instabilitede artışa yol açan klasik homolog olmayan uç birleşmesi (NHEJ) mekanizması gibi, alternatif ve hataya eğilimli mekanizmalar aktive edilir. Birkaç replikasyon turunun ardından genomik instabilite desteklenebilir olmayan düzeylere ulaşabilir ve kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla halihazırda daha yüksek bir DNA hasarı

yüküne sahip olduğundan, bu durum kanser hücresinin ölümü ile sonuçlanabilir. Neden olan bozukluk ve etkinlik tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlarının yokluğunda HRR mekanizması başka mekanizmalar tarafından bozulabilir. Tam fonksiyonel HRR mekanizmasının mevcut olmayışı over kanserlerinde ve diğer kanserlerde platin duyarlılığının kilit roldeki belirleyicilerinden biridir.

BRCA1/2-eksikliği bulunan *in vivo* modellerde platin tedavisinden sonra verilen olaparib, tek başına platin tedavisine kıyasla tümör progresyonunda bir gecikme ve genel sağkalımda bir artış ortaya çıkarmıştır ve bunlar olaparib idame tedavisi periyodu ile korelasyon göstermiştir.

NHA'lar ile kombine anti-tümör etkisi

Prostat kanseri modellerinde yapılan klinik öncesi çalışmalarda, PARP inhibitörleri ve yeni nesil hormonal ajanlar birlikte uygulandığında birleşik bir anti-tümör etkisi bildirilmiştir. PARP, androjen reseptörü (AR) sinyalinin pozitif ortak regülasyonunda yer alır; bu, PARP/AR sinyali birlikte inhibe edildiğinde artan AR hedef gen supresyonuna yol açar. Diğer klinik öncesi çalışmalarda, NHA'larla yapılan tedavinin bazı HRR genlerinin transkripsiyonunu inhibe ettiği dolayısıyla HRR eksikliğini indüklediği ve genetik olmayan mekanizmalar yoluyla PARP inhibitörlerine karşı duyarlılığın arttığı bildirilmiştir.

BRCA1/2 mutasyonunun tespiti

Genetik testler, onaylanmış bir test kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır. Kan ve/veya tümör örnekleri üzerinde *BRCA1/2* mutasyonları açısından lokal veya merkezi olarak uygulanan testler farklı çalışmalarda kullanılmıştır. Kullanılan teste ve uluslararası sınıflandırma konsensusuna bağlı olarak, *BRCA1/2* mutasyonları zararlı/şüpheli zararlı veya patojenik/olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) pozitif durumu, zararlı / şüpheli zararlı veya patojenik / muhtemelen patojenik olarak sınıflandırılan bir BRCA1 / 2 mutasyonunun saptanmasıyla tanımlanabilir. Bu mutasyonların tespiti, HRD pozitif durumunu belirlemek için pozitif HRD skoru ile birleştirilebilir.

Genomik instabilitenin tespiti

PAOLA-1'de araştırılan HR eksikliği ile ilişkili genomik değişiklikler, önceden tanımlanmış kriterleri ve puanı olan sürekli ölçümler olan genom çapında heterozigotluk kaybı, telomerik alelik dengesizlik ve büyük ölçekli geçişi içerir. Bileşik genomik kararsızlık skoru (GIS, HRD skoru olarak da adlandırılır), tümör hücrelerinde biriken spesifik genomik anormalliklerin kapsamını değerlendirmek için birleştirilmiş ölçümler ve ilgili skorlar kullanılarak belirlenir. Daha düşük puan, DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kalmaya göre numune alma sırasında tümör hücrelerinin HR eksikliği olasılığının daha düşük olduğunu tanımlar ve daha yüksek puan, tümör hücrelerinin HR eksikliği olasılığının daha yüksek olduğunu belirler. GIS pozitif durumunu belirlemek için valide edilmiş kesme noktaları kullanılmalıdır.

HRD pozitif durumu, valide edilmiş bir test kullanılarak deneyimli bir laboratuvar tarafından test edilen HR eksikliği ile ilişkili genomik değişiklikler için birleşik bir GIS puanı ile tanımlanabilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

BRCA mutasyonlu ileri over kanserinin birinci basamak idame tedavisi:
SOLO1 Çalışması

Bir Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasının ardından olaparibin idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği yeni tanı konmuş ilerlemiş (FIGO Evre III-IV) yüksek dereceli seröz veya endometroid *BRCA1/2* mutasyonlu (mBRCA1/2) over kanseri hastalarında araştırılmıştır. Bu çalışmada 391 hasta LYNPARZA (günde iki defa 300 mg [2 x 150 mg tablet]) veya plasebo almak üzere 2/1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar birinci basamak platin kemoterapisine verilen yanıta göre tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) şeklinde basamaklandırılmıştır. Altta yatan hastalığın radyolojik progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 2 yıla kadar tedaviye devam edilmiştir. Tam klinik yanıt durumunda kalan (yani, radyolojik hastalık kanıtı olmayan) hastalar için maksimum tedavi süresi 2 yıl olarak belirlenmiştir; bununla birlikte, stabil kalan bir hastalık kanıtı olan (yani, hastalık progresyonuna dair kanıt bulunmayan) hastalar, 2 yıldan uzun süre LYNPARZA almaya devam edebilmiştir.

Germ hattı veya somatik *BRCA1/2* mutasyonları görülen hastalar ya lokal bir test (n=208) veya merkezi bir test (n=181) yoluyla kanda germ hattı testinden ya da lokal bir test kullanılarak bir tümör numunesinin test edilmesinden (n=2) prospektif şekilde tespit edilmiştir. Merkezi germ hattı testinde, patojen veya olası patojen mutasyonlar, hastaların sırasıyla %95,3'ünde (365/383) ve %4,7'sinde (18/383) tespit edilmiştir. Randomize edilen hastaların %5,5'inde (21/383) *BRCA1/2* genlerinde büyük yeniden düzenlenmeler tespit edilmiştir. Yerel test yoluyla kaydedilen hastaların g*BRCAm* durumu merkezi testle retrospektif şekilde doğrulanmıştır. Tümör örnekleri mevcut olan hastalara uygulanan retrospektif testler merkezi test kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve %95'inde uygun bir mutasyon bulunan (bilinen [n = 47] veya muhtemel patojenik [n = 277]) 341 hastada başarılı sonuçlar elde edilmiştir ve 2 g*BRCAwt* hastasının sadece s*BRCAm* taşıdığı doğrulanmıştır. SOLO1'de *BRCA1/2m* germ hattı görülen 389 hasta tespit edilmiştir ve bunların 2'sinin somatik *BRCA1/2m* olduğu görülmüştür.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparib ve plasebo tedavisi kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 53 olduğu belirlenmiştir. Over kanserinin hastaların %85'inde primer tümör olduğu görülmüştür. En yaygın histolojik tipin seröz (%96) olduğu görülmüştür, hastaların %2'sinde endometrioid histoloji bildirilmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%78), performans durumu 2 ila 4 olan hastalarda herhangi bir veri mevcut değildir. Hastaların yüzde altmış üçüne (%63) önceden tümör rezeksiyon cerrahisi uygulanmış olduğu belirlenmiştir ve bunların çoğunluğunda (%75) makroskobik rezidüel hastalık gözlenmemiştir. Hastaların %35'ine aralıklı tümör rezeksiyon cerrahisi uygulanmıştır ve bunların %82'sinde makroskobik rezidüel hastalık bildirilmemiştir. Tümü evre IV olan yedi hastaya sitoredüktif cerrahi uygulanmamıştır. Tüm hastalar birinci basamak platin bazlı tedavi görmüştür. Çalışmaya girişte olaparib ve plasebo kollarındaki hastaların %73'ünde ve %77'sinde, araştırmacı tarafından sırasıyla radyolojik hastalık kanıtı bulunmaması ve kanser antijeni 125'in (CA-125) normal aralıkta olması şeklinde tanımlandığı üzere, hastalık kanıtı gözlenmemiştir (CR). Başlangıçta ölçülebilir veya ölçülemez lezyonların varlığı veya yüksek CA-125 şeklinde tanımlanan PR, olaparib ve

plasebo kollarındaki hastaların sırasıyla %27'sinde ve %23'ünde bildirilmiştir. Hastaların yüzde doksan üçü (%93) son platin bazlı kemoterapi dozunu takip eden 8 hafta içinde randomize edilmiştir. Bevasizumab ile tedavi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır, dolayısıyla daha önce bevasizumab almış olaparib hastalarına ilişkin güvenlilik ve etkililik verisi bulunmamaktadır. Somatik *BRCA* mutasyonu görülen hastalara ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur.

Primer sonlanma noktası modifiye Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesi yoluyla belirlenen ve randomizasyondan progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlanan progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdür. Sekonder etkililik sonlanma noktaları randomizasyondan ikinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre (PFS2); OS (genel sağkalım), randomizasyondan tedavinin kesilmesine ölüme kadar geçen süre (TDT), randomizasyondan takip eden ilk anti-kanser tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre (TFST) ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) içermiştir. Hastalar başlangıçta ve 3 yıl boyunca her 12 haftada bir ve daha sonra randomizasyon tarihi baz alınarak objektif radyolojik hastalık progresyonuna kadar her 24 haftada bir tümör değerlendirmelerinden geçirilmiştir.

Çalışma araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de plaseboya kıyasla olaparib için klinik anlamlılığa sahip olan ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme ortaya koymuştur. PFS konusunda araştırmacı tarafından yapılan değerlendirme, PFS üzerinde yapılan bir körleştirilmiş bağımsız merkezi radyolojik (BICR) inceleme ile desteklenmiştir. Son hastanın randomizasyonundan yedi yıl sonra yapılan betimleyici analiz, olaparib kolunda sayısal olarak üstünlük gösteren ve klinik açıdan anlamlı bir genel sağkalım (OS) faydasını ortaya koymuştur. Etkililik sonuçları Tablo 2 ve Şekil 1 ve 2'de sunulmaktadır.

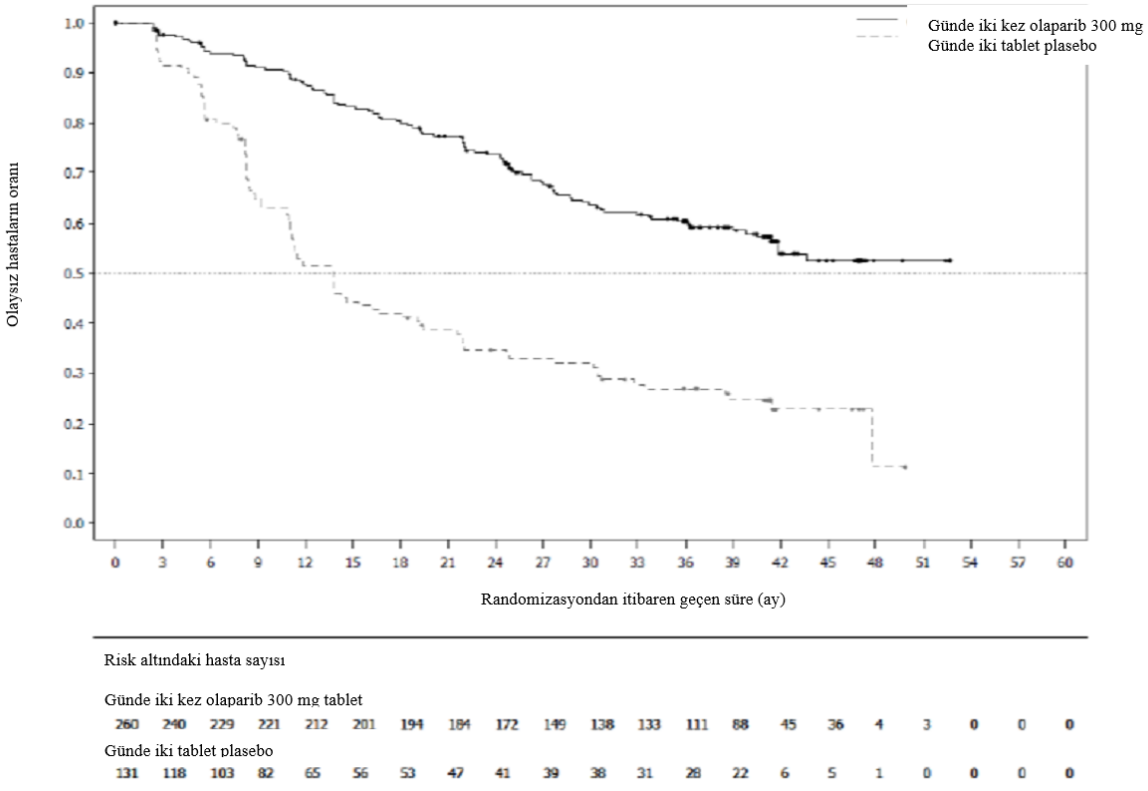
Tablo 2: SOLO1'de *BRCA1/2m* ilerlemiş over kanseri görülen, yeni tanı konmuş hastalara ait etkililik sonuçları

	Olaparib 300 mg bd	**Plasebo[c]**
PFS (%51 olgunluk)[a]		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Medyan süre (ay)	NR	13,8
HR (%95 GA)[b]	0,30 (0,23 – 0,41)	
P değeri (2 taraflı)	p < 0,0001	
PFS2 (%31 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	69:260 (7)	52:131 (40)
Medyan süre (ay)	NR	41,9
HR (%95 GA)[c]	0,50 (0,35 – 0,72)	
P değeri (2 taraflı)	p = 0,0002	
OS (%38 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Medyan süre (ay)	NR	75,2
HR (%95 GA)[b]	0,55 (0,40 – 0,76)	
TFST (%60 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Medyan süre (ay)	64,0	15,1
HR (%95 GA)[c]	0,37 (0,28 – 0,48)	

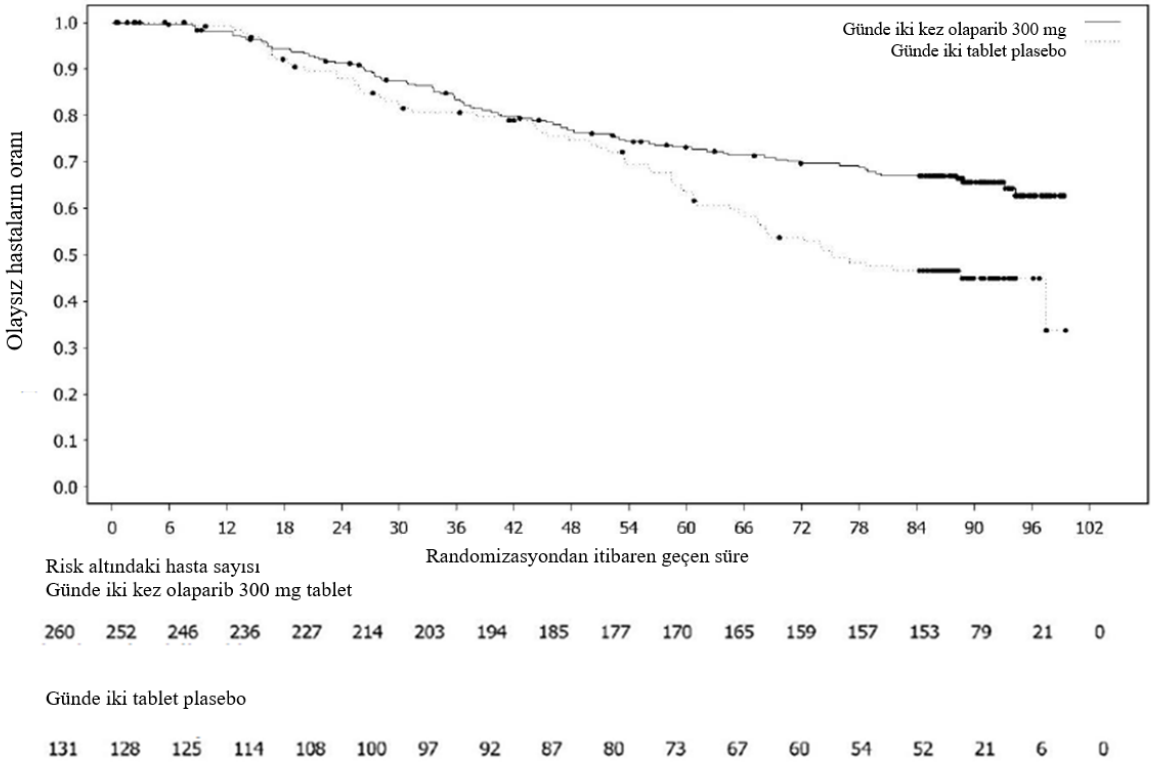
[a] Kaplan-Meier hesaplamalarına göre 24 ve 36. aylarda progresyon gözlenmeyen hastaların oranı olaparib için

%74 ve %60 plasebo içinse %35 ve %27 olmuştur; medyan takip süresi hem olaparib hem de plasebo kollarında 41 ay olmuştur.
[b] < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, önceki platin kemoterapisine verilen yanıtı (CR veya PR) eş değişken olarak içeren bir Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
[c] Plasebo kolunda takiben bir tedavi uygulanan 97 hastanın 58'i (%60) bir PARP inhibitörü almıştır
[d] Kaplan-Meier hesaplamalarına göre 84. ayda sağ kalan hastaların oranı olaparib için %67 ve plasebo için %47 idi.
bd Günde iki kez; NR Erişilmemiştir; GA Güven aralığı; PFS progresyonsuz sağkalım; PFS2 İkinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre; OS Genel sağkalım; TFST Randomizasyondan takip eden ilk anti-kanser tedaviye veya ölüme kadar geçen süre.

Şekil 1 SOLO1: Yeni tanı konmuş *BRCA1/2m* ilerlemiş over kanseri hastalarında Kaplan-Meier PFS grafiği (%51 olgunluk - araştırmacı değerlendirmesi)



Şekil 2: SOLO1: Yeni tanı konmuş, *BRCA1/2m* ilerlemiş over kanseri bulunan hastalarda Kaplan-Meier OS grafiği (%38 olgunluk)



Çalışmaya girişteki hastalık kanıtına göre oluşturulmuş hasta alt gruplarında tutarlı sonuçlar gözlenmiştir. Araştırmacı tarafından tanımlanan CR görülen hastalarda HR 0,34 (%95 CI 0,24-0,47) olmuştur; olaparibte medyan PFS'ye ulaşılmamıştır, plaseboda ise medyan PFS 15,3 aydı. 24. ve 36. ayda, olaparib kolunda hastaların sırasıyla %68'i ve %45'i, plasebo kolundaki hastaların ise %34'ü ve%22'si CR durumunda kalmıştır. Çalışmaya girişte PR görülen hastalarda PFS HR 0,31 olarak tespit edilmiştir (%95 CI 0,18, 0,52; ortalama PFS olaparible 30,9 ay, plaseboyla ise 8,4 ay). Çalışmaya girişte PR görülen hastalar CR'ye ulaşmış (24. ayda olaparib kolunda %15 ve plasebo kolunda %4, 36. ayda CR durumunda kalmıştır) veya daha fazla PR/stabil hastalık sergilemiştir (24. ayda olaparib kolunda %43 ve plasebo kolunda %15, 36. ayda olaparib kolunda %17 ve plasebo kolunda %15). Son platin bazlı kemoterapi dozunu takip eden 6 ay içinde progresyon yaşayan hastaların oranı olaparib ile %3,5, plaseboyla ise %8,4 olmuştur.

<u>Platine duyarlı relaps yapmış (PSR) over kanserinin idame tedavisi</u>

SOLO2 çalışması
Olaparibin idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği germline *BRCA1/2*-mutasyonlu, platine duyarlı, relaps yapmış (PSR) over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastalarla gerçekleştirilen bir Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada progresyona kadar alınan LYNPARZA (günde iki defa 300 mg [2 x 150 mg tablet]) idame tedavisinin etkililiği platin içeren kemoterapinin tamamlanmasının ardından yanıt (CR veya PR) sergilemekte olan 295 yüksek evre seröz veya endometrioid PSR over kanseri hastasında plasebo tedavisiyle karşılaştırılmıştır (2/1 randomizasyon: 196 olaparib ve 99 plasebo).

İki veya daha fazla platin içeren rejim uygulanan ve hastalıkları sondan önceki platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından > 6 ay sonra nükseden hastalar kaydedilmiştir. Hastaların daha önce olaparib veya başka bir PARP inhibitörü tedavisi almış olmasına izin verilmemiştir. Hastaların, randomizasyondan hemen önceki rejimde olmamak koşuluyla, daha önce bevasizumab almış olmasına izin verilmiştir.

Tüm hastalarda başlangıçta g*BRCA1/2*m kanıtı tespit edilmiştir. Hastalarda görülen *BRCA1/2* mutasyonlarından germline mutasyonu, ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® testi yoluyla yahut da tümör dokusundan lokal bir test kullanılarak saptanmıştır. Randomize edilen hastaların %4,7'sinde (14/295) *BRCA1/2* genlerinde büyük rearanjmanlar tespit edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparib ve plasebo kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 56 olduğu belirlenmiştir. Over kanserinin, hastaların > % 80'inde primer tümör olduğu görülmüştür. En yaygın histolojik tipin seröz (> %90) olduğu görülmüştür, hastaların %6'sında endometrioid histoloji bildirilmiştir. Olaparib kolunda hastaların %55'inin daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir ve hastaların %45'i daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi görmüştür. Plasebo kolunda hastaların %61'inin daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü, %39'unun ise daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%81). Platin uygulanmayan dönem, hastaların %60'ında > 12 ay, %40'ında ise > 6 - 12 ay olmuştur. Önceki platin kemoterapisine yanıt hastaların %47'sinde tam, %53'ünde ise kısmi yanıt olmuştur. Olaparib ve plasebo kollarında hastaların sırasıyla %17'si ve %20'si daha önce bevasizumab almıştır.

Primer sonlanım noktası RECIST 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesiyle PFS'dir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları, PFS2; OS TDT, TFST, TSST ve HRQoL içermiştir.

Çalışma primer amacına ulaşmıştır ve araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de 0,30'luk HR plaseboya kıyasla olaparib lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya koymuştur (%95 CI 0,22 - 0,41; p < 0,0001; olaparible medyan 19,1 aya karşılık plaseboyla medyan 5,5 ay). Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS, körleştirilmiş bir bağımsız merkezi radyolojik inceleme ile desteklenmiştir (HR 0,25; %95 CI 0,18 – 0,35; p < 0,0001; olaparib için medyan 30,2 ay, plasebo için medyan 5,5 ay). Olaparib tedavisi uygulanan hastaların %43'ü 2. yılda progresyon sergilememeye devam etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran yalnızca %15'te kalmıştır.

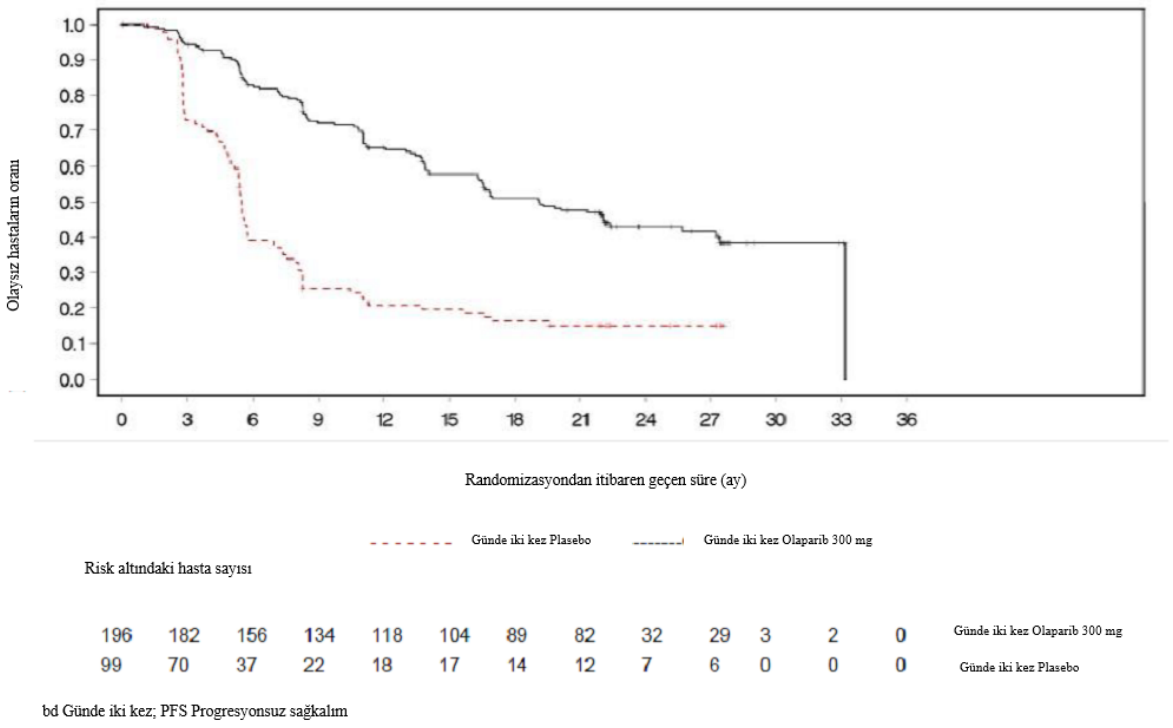
SOLO2'de g*BRCA1/2*m PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 3 ve Şekil 3'te verilmiştir.

Tablo 3: SOLO2'de g*BRCA1/2*m PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun özeti

	Günde iki defa olaparib 300 mg tablet	**Plasebo**
PFS (%63 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	19,1 (16,3 – 25,7)	5,5 (5,2 – 5,8)
HR (%95 CI)[a]	0,30 (0,22 – 0,41)	
P değeri (2 taraflı)	P < 0,0001	

[a] HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz önceki platin kemoterapisine verilen yanıta (CR veya PR) ve penultimat platin bazlı kemoterapisinde hastalık progresyonuna kadar geçen süreye (> 6 - 12 ay ve > 12 ay) göre basamaklandırılmış bir log-sıra test kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
PFS progresyonsuz sağkalım; CI güven aralığı;

Şekil 3: SOLO2: g*BRCA1/2*m PSR over kanseri hastalarında Kaplan-Meier PFS grafiği (%63 olgunluk - araştırmacı değerlendirmesi)



bd Günde iki kez; PFS Progresyonsuz sağkalım

OS'nin son analizinde (%61 olgunluk) HR 0,74 idi (%95 GA 0,54-1,00; p=0,0537; plasebo için medyan 51,7 ay ve plasebo için 38,8 ay) ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

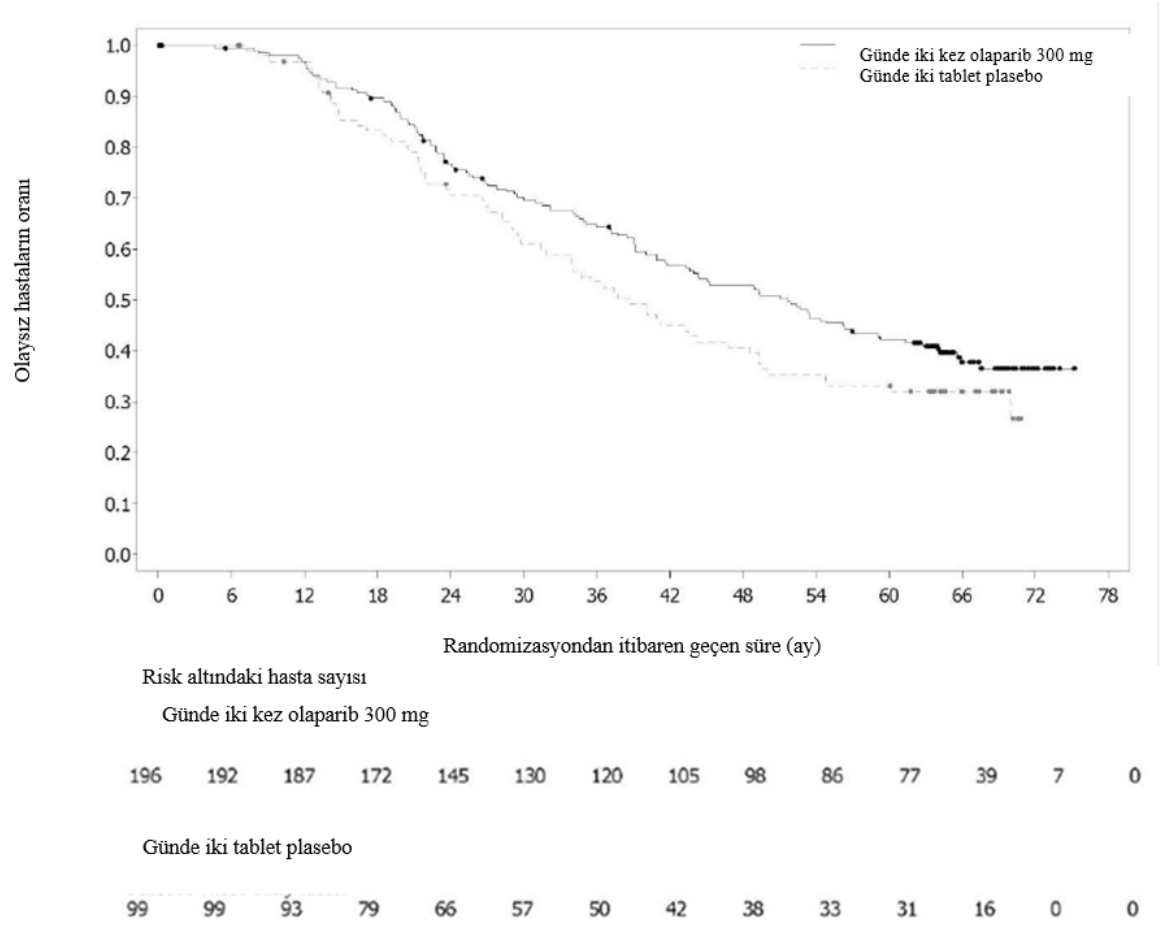
Sekonder sonlanma noktaları olan TFST ve PFS2, plaseboya kıyasla olaparib için kalıcı ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sergilemiştir. OS, TFST ve PFS2 için sonuçlar Tablo 4 ve Şekil 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: SOLO2'de *gBRCA1/2m* PSR yumurtalık kanseri hastaları için kilit sekonder objektif sonuçların özeti

	Olaparib 300 mg tablet, günde iki kez (bd)	**Plasebo**
OS (%61 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Medyan süre (%95 GA), ay	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
HR (%95 GA)[a]	0,74 (0,54 – 1,00)	
P değeri (2-taraflı)	p=0,0537	
TFST (%71 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	139:196 (71)	86:99(87)
Medyan süre (%95 GA), ay	27,4 (22,6 – 31,1)	7,2 (6,3 – 8,5)
HR (%95 GA)[a]	0,37 (0,28 – 0,48)	
P değeri (2-taraflı)	p < 0,0001	
PFS2 (%40 olgunluk)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Medyan süre (%95 GA), ay	NR (24,1 – NR)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (%95 GA)[a]	0,50 (0,34 – 0,72)	
P değeri (2-taraflı)	p = 0,0002	

* Multiplisite açısından kontrol edilmemiştir.
[a] HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değer olaparib lehinedir. Analiz önceki platin kemoterapisine verilen yanıtı (CR veya PR) ve penultimat platin bazlı kemoterapisinde hastalık progresyonuna kadar geçen süreyi (> 6 - 12 ay ve > 12 ay) eşdeğişkenler olarak içeren Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
bd Günde iki kez; NR erişilmemiştir; CI güven aralığı; PFS2 randomizasyondan ikinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre; TFST Randomizasyondan takip eden ilk tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre.

Şekil 4 SOLO2: gBRCA1/2m PSR yumurtalık kanseri hastalarında Kaplan-Meier OS grafiği (%61 olgunluk)



Çalışmaya ölçülebilir hastalıkla (başlangıçta hedef lezyonlar) katılan hastalar arasında LYNPARZA kolunda %41'lik bir objektif yanıt oranına erişilmiştir, plaseboda ise bu oran %17'ydi. Çalışmaya hastalık kanıtıyla (başlangıçta hedef veya hedef dışı lezyonlar) dahil edilen ve LYNPARZA ile tedavi uygulanan hastaların %15,0'ı tam yanıt elde ederken plasebo alan hastalarda ise bu oran %9,1'di.

PFS analizi sırasında medyan tedavi süresi olaparib için 19,4 ay, plasebo içinse 5,6 ay şeklindeydi. Hastaların çoğu günde iki kez 300 mg şeklindeki başlangıç dozunda kalmıştır. Advers olay nedeniyle doz duraklatma, azaltma, kesme insidansı sırasıyla %45,1,%25,1 ve %10,8'di. Doz duraklatma en sık olarak tedavinin ilk 3 ayı içinde, doz azaltma ise 3-6 ayı içinde meydana gelmiştir. Doz duraklatmaya veya doz azaltmaya neden olan en sık görülen advers olaylar anemi, bulantı ve kusmaydı.

FACT-O'ya ait TOI'da başlangıca göre meydana gelen değişiklik ile değerlendirildiği üzere, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) verileri, plaseboya kıyasla olaparib ile tedavi edilen hastalar için herhangi bir farka işaret etmemektedir.

Çalışma 19 (D0810C00019)

Olaparibin platin temelli iki veya daha fazla tedaviyi takiben fallop tüpü veya primer peritoneal kanseri de içeren PSR over kanseri hastalarında idame tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği, büyük bir Faz II randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (Çalışma 19) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada progresyona kadar alınan LYNPARZA kapsül idame tedavisinin (günde iki defa 400 mg [8 x 50 mg kapsül]) etkililiği platin içeren kemoterapinin tamamlanmasının ardından yanıt (CR veya PR) sergilemekte olan 265 (136 olaparib ve 129 plasebo) PSR yüksek dereceli seröz over kanseri hastasında plasebo tedavisiyle karşılaştırılmıştır. Primer sonlanma noktası RECIST 1kullanılarak araştırmacı değerlendirmesine göre belirlenen PFS'dir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları OS'yi, CR/PR+ SD (stabil hastalık) şeklinde tanımlanan hastalık kontrol oranını (DCR), HRQoL'yi ve hastalıkla ilişkili semptomları içermiştir. Aynı zamanda araştırma amaçlı TFST ve TSST analizleri de gerçekleştirilmiştir.

Hastalıkları sondan önceki platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından > 6 ay sonra nükseden hastalar kaydedilmiştir. Kayıtta *BRCA1/2* mutasyonu kanıtı şartı aranmamıştır (bazı hastaların BRCA mutasyonu durumu retrospektif şekilde belirlenmiştir). Hastaların daha önce olaparib veya başka bir PARP inhibitörü tedavisi almış olmasına izin verilmemiştir. Hastaların, randomizasyondan hemen önceki rejimde olmamak koşuluyla, daha önce bevasizumab almış olmasına izin verilmiştir. Olaparib tedavisi sırasında ortaya çıkan progresyonun ardından olaparible yeniden tedaviye izin verilmemiştir.

BRCA1/2 mutasyonları görülen hastalar ya lokal bir test ya da Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® testi yoluyla kandan germline mutasyon ya da Foundation Medicine tarafından gerçekleştirilen bir test kullanılarak bir tümör dokusunda mutasyon saptanmıştır. Randomize edilen hastaların %7,4'ünde (10/136) *BRCA1/2* genlerinde büyük rearanjmanlar tespit edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri olaparib ve plasebo kolları arasında genel olarak iyi bir denge sergilemiştir. Medyan yaşın her iki kolda 59 olduğu belirlenmiştir. Over kanserinin hastaların %86'sında primer tümör olduğu görülmüştür. Olaparib kolunda hastaların %44'ünün daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir ve hastaların %56'sı daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi görmüştür. Plasebo kolunda hastaların %49'unun daha önce yalnızca 2 basamak tedavi gördüğü, %51'inin ise daha önce 3 veya daha fazla basamak tedavi gördüğü belirlenmiştir. Çoğu hastanın ECOG performans durumu 0 olarak belirlenmiştir (%77). Platin uygulanmayan dönem hastaların %60'ında > 12 ay, %40'ında ise > 6-12 ay olmuştur. Önceki platin kemoterapisine yanıt hastaların %45'inde tam, %55'inde ise kısmi olmuştur. Olaparib ve plasebo kollarında hastaların sırasıyla %6'sı ve %5'i daha önce bevasizumab almıştır.

Çalışma primer amacına ulaşmıştır ve genel popülasyonda PFS'de 0,35'lik HR ile plaseboya kıyasla olaparib lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşme ortaya koymuştur (%95 CI 0,25 - 0,49; p < 0,00001; olaparible medyan 8,4 aya karşılık plaseboyla medyan 4,8 ay). Olgunluk düzeyi %79 olan son OS analizinde (veri kesme tarihi [DCO] 9 Mayıs 2016), olaparib ile plasebo karşılaştırıldığında gözlenen tehlike oranı 0,73 (%95 CI 0,55 – 0,95; p = 0,02138 [<0,0095'lik önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyini karşılamamıştır]; olaparible medyan 29,8 aya karşılık plaseboyla medyan 27,8 ay) olmuştur. Olaparible tedavi uygulanan grupta hastaların %23,5'i (n=32/136) tedaviye ≥ 2 yıl süresince devam etmiştir, plasebo alan hastalarda ise bu oran %3,9 (n=5/128) olmuştur. Hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte olaparible tedavi

uygulanan grupta hastaların %13,2'si (n=18/136) tedaviye ≥ 5 yıl süresince devam etmiştir, plasebo grubunda ise bu oran %0,8 (n=1/128) olmuştur.

Önceden planlanmış alt grup analizinde *BRCA1/2*-mutasyonlu over kanseri görülen hastaların (n=136, %51,3; somatik tümör *BRCA1/2* mutasyonu tespit edilen 20 hasta dahil) olaparib idame monoterapisinden en fazla klinik fayda elde eden alt grup olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda *BRCA1/2*'nin yabanıl tipinin/anlamı belirsiz olan varyantlarının (*BRCA1/2* wt/VUS) görüldüğü hastalarda da daha düşük boyutlu olmakla birlikte bir fayda gözlenmiştir. Alt grup analizleri için uygulamaya konmuş herhangi bir çoklu test stratejisi mevcut değildir.

Çalışma 19'da *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 5'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo 5 ve Şekil 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında primer sonlanma noktası açısından elde edilen sonucun özeti

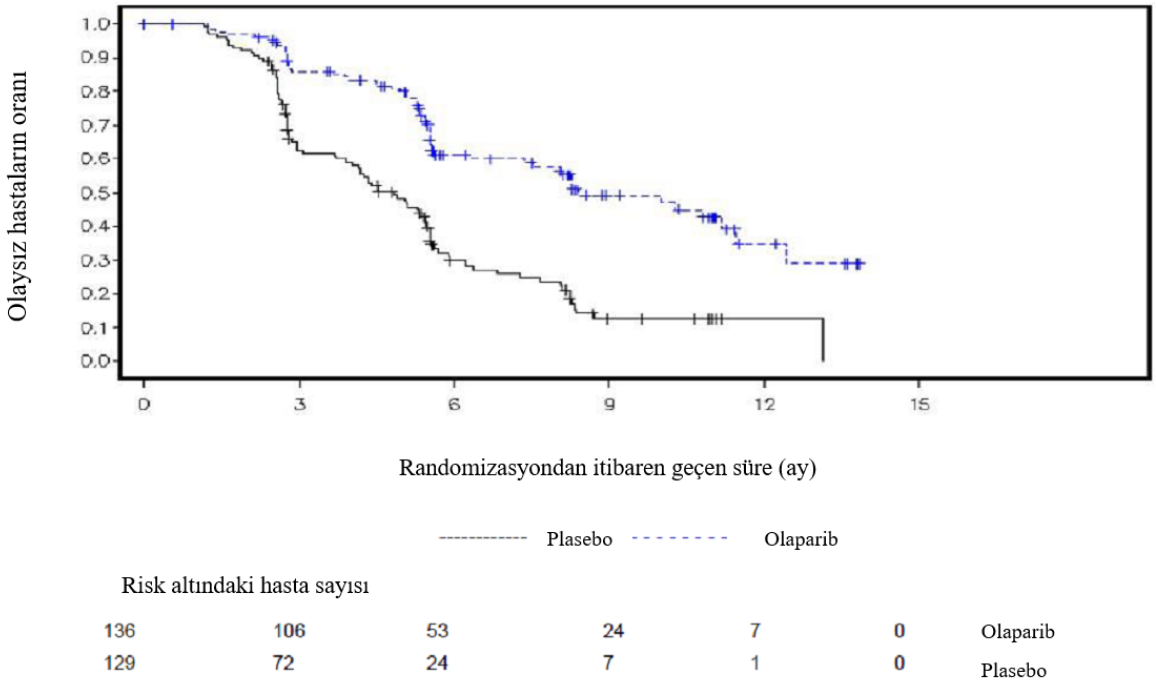
	Tüm hastalar[a]		***BRCA1/2*-mutasyonlu**		***BRCA1/2* wt/VUS**	
	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	**Plasebo**	**Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül**	**Plasebo**	**Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül**	**Plasebo**
PFS – DCO 30 Haziran 2010						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	8,4 (7,4 – 11,5)	4,8 (4,0 – 5,5)	11,2 (8,3 – NR)	4,3 (3,0 – 5,4)	7,4 (5,5 – 10,3)	5,5 (3,7 – 5,6)
HR (%95 CI)[b]	0,35 (0,25 – 0,49)		0,18 (0,10 – 0,31)		0,54 (0,34 – 0,85)	
P değeri (2 taraflı)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

[a] Tüm hastalar şu alt gruplardan oluşmaktadır: *BRCA1/2*-mutasyonu, *BRCA1/2* wt/VUS ve *BRCA1/2* durumu bilinmeyen (durumu bilinmeyen 11 hasta tabloda ayrı bir alt grup olarak gösterilmemektedir).

[b] HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, faktörlerin tedavi, etnik köken, platine duyarlılık ve son platin tedavisine yanıt olduğu bir Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

PFS progresyonsuz sağkalım; DCO veri kesme tarihi; CI güven aralığı; NR erişilmemiştir.

Şekil 5: Çalışma 19: DCO 30 Haziran 2010'da FAS'de (%58 olgunluk – araştırmacı değerlendirmesi) Kaplan-Meier PFS grafiği



DCO Veri kesme tarihi; FAS Tam analiz grubu; PFS progresyonsuz sağkalım

Çalışma 19'da *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun bir özeti Tablo 4'te ve Çalışma 19'daki tüm hastalar için Tablo 6 ve Şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma 19'da tüm hastalar ve *BRCA1/2*-mutasyonlu ve *BRCA1/2* wt/VUS PSR over kanseri hastalarında kilit sekonder sonlanma noktaları açısından elde edilen sonucun özeti

	Tüm hastalar[a]		***BRCA1/2*-mutasyonlu**		***BRCA1/2* wt/VUS**	
	Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül	**Plasebo**	**Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül**	**Plasebo**	**Günde iki defa olaparib 400 mg kapsül**	**Plasebo**
OS – DCO 09 Mayıs 2016						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81)[c]	45:57 (79)	57:61 (93)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	29,8 (26,9 – 35,7)	27,8 (24,9 – 33,7)	34,9 (29,2 – 54,6)	30,2 (23,1 – 40,7)	24,5 (19,8 – 35,0)	26,6 (23,1 – 32,5)
HR (%95 CI)[b]	0,73 (0,55 – 0,95)		0,62 (0,42 – 0,93)		0,84 (0,57 – 1,25)	
P değeri (2 taraflı)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	

TFST – DCO 09 Mayıs 2016						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Medyan süre (ay) (%95 CI)	13,3 (11,3 – 15,7)	6,7 (5,7 – 8,2)	15,6 (11,9 – 28,2)	6,2 (5,3 – 9,2)	12,9 (7,8 – 15,3)	6,9 (5,7 – 9,3)
HR (%95 CI)[b]	0,39 (0,30 – 0,52)		0,33 (0,22 – 0,49)		0,45 (0,30 – 0,66)	
P değeri (2 taraflı)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

[*] Alt grup analizleri veya TFST'nin değerlendirildiği tüm hastalar için uygulamaya konmuş herhangi bir çoklu test stratejisi mevcut değildir.

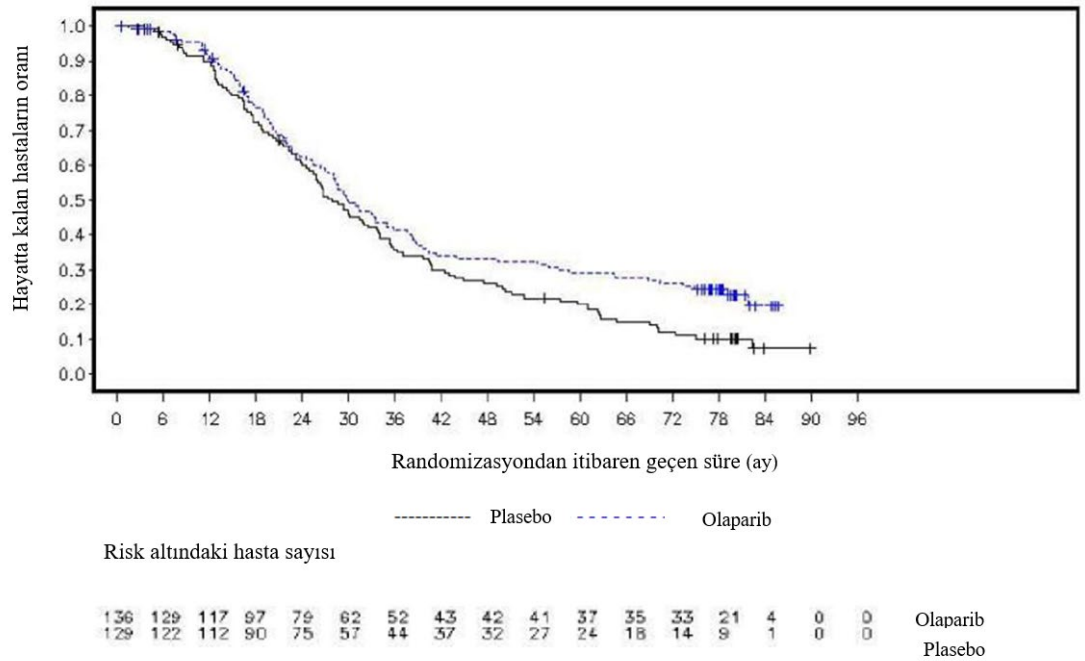
[a] Tüm hastalar şu alt gruplardan oluşmaktadır: *BRCA1/2*-mutasyonu, *BRCA1/2* wt/VUS ve *BRCA1/2* durumu bilinmeyen (durumu bilinmeyen 11 hasta tabloda ayrı bir alt grup olarak gösterilmemektedir).

[b] HR= Tehlike Oranı. < 1 olan değerler olaparib lehinedir. Analiz, faktörlerin tedavi, etnik köken, platine duyarlılık ve son platin tedavisine yanıt olduğu bir Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

[c] BRCA mutasyonlu alt grupta plasebo uygulanan hastaların yaklaşık olarak çeyreği (14/62; %22,6) sonradan PARP inhibitörü almıştır.

OS Genel sağkalım; DCO veri kesme tarihi; CI güven aralığı; TFST randomizasyondan takip eden ilk tedavinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre.

Şekil 6: Çalışma 19: DCO 09 Mayıs 2016'da FAS'de (%79 olgunluk) Kaplan-Meier OS grafiği



DCO veri kesme tarihi; FAS Tam analiz seti; OS Genel sağkalım

PFS analizi sırasında medyan tedavi süresi olaparib için 8 ay, plasebo içinse 4 ay olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğu günde iki defa 400 mg şeklindeki başlangıç dozunda kalmıştır. Advers olay nedeniyle doz duraklatma, azaltma, kesme insidansı sırasıyla %34,6, %25,7 ve %5,9 olmuştur. Doz duraklatma ve azaltma en sık olarak tedavinin ilk 3 ayı içinde ortaya çıkmıştır. Dozun duraklatılmasına veya azaltılmasına en sık neden olan advers olaylar bulantı,

anemi, kusma, nötropeni ve bitkinlik olmuştur. Anemi advers reaksiyonlarının insidansının %22,8 (CTCAE derece ≥ 3 %7,4) olduğu belirlenmiştir.

TOI ve FACT-O toplam iyileşme ve kötüleşme oranları ile değerlendirildiği üzere, hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) verileri olaparib ile tedavi uygulanan hastalar ile plasebo arasında herhangi bir farka işaret etmemektedir.

OPINION Çalışması

Bir Faz IIIb tek kollu, çok merkezli çalışma olan OPINION'da olaparib, PSR yumurtalık, fallop tüpü veya primer periton kanseri olan ve bilinen bir zararlı veya zararlı olduğundan şüphelenilen gBRCA mutasyonu olmayan hastalarda, iki veya daha fazla basamak platin bazlı kemoterapiyi takiben idame tedavisi olarak araştırılmıştır. Platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasının ardından hastalığı yanıt veren (CR veya PR) hastalar çalışmaya kaydedilmiştir. Toplam 279 hasta kaydedilmiş olup bu hastalara, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar olaparib tedavisi verilmiştir. Merkezi teste göre hastaların %90,7'sinin durumu gBRCAm dışı olarak onaylanmış, ayrıca %9,7'sinin durumu ise sBRCAm olarak tanımlanmıştır.

Primer sonlanma noktası, değiştirilmiş RECIST v.1.1'e göre araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS idi. Sekonder sonlanma noktaları OS'i içermiştir.

Olaparib, idame tedavisi olarak kullanıldığında, gBRCAm olmayan PSR yumurtalık kanserli hastalarda klinik aktivite göstermiştir. Nihai genel sağkalım analizinde (DCO 17 Ekim 2021), genel sağkalım verileri %52,3 olgunlukta idi.

OPINION'da gBRCAm olmayan PSR yumurtalık kanserli hastalar için primer objektif sonucun bir özeti Tablo 7' de sunulmuştur.

Tablo 7: OPINION çalışmasında gBRCAm dışı PSR over kanseri bulunan hastalar için anahtar objektif sonuçların özeti

	Olaparib tablet 300 mg bd
PFS (%75 olgunluk) (DCO 2 Ekim 2020)	
Olay sayısı: hasta sayısı (%)	210:279 (75,3)
Medyan PFS (%95 GA), aylar[a]	9,2 (7,6, 10,9)
OS (%52,3 olgunluk) (DCO 17 Eylül 2021)	
Olay sayısı: hasta sayısı (%)	146:279 (52,3)
Medyan OS (%95 GA), aylar[a]	32,7 (29,5, 35,3)

[a] Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır.
Medyan PFS ve OS için güven aralıkları Brookmeyer Crowley yöntemi ile elde edilmiştir.
bd Günde iki kez: PFS Progresyonsuz sağkalım; OS Genel sağkalım; DCO Veri kesim: GA Güven aralığı

HRD pozitif ileri evre yumurtalık kanserinin birinci basamak idame tedavisi

PAOLA-1 Çalışması

PAOLA-1, bevasizumab (her 3 haftada bir intravenöz infüzyon olarak verilen 15 mg/kg) ile kombinasyon halinde verilen LYNPARZA'nın (günde iki kez 300 mg [2 x 150 mg tablet]) etkililik ve güvenliliğini birinci basamak platin bazlı kemoterapi ve bevasizumabı takiben ileri evre (FIGO Evre III-IV) yüksek dereceli epitelyal over, fallop tüpü veya primer periton kanserinin idame tedavisi için plasebo ile kombine bevasizumab ile karşılaştıran bir Faz III

randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmaydı. Bevasizumab tedavisi, kemoterapi ile birlikte verildiği ve idame olarak verildiği dönem dahil olmak üzere toplam 15 ay/22 kürdü.

Çalışmada 806 hasta (2:1 randomizasyon: 537 olaparib/bevasizumab: 269 plasebo/bevasizumab) randomize edilmiş olup bunlar tam cerrahi rezeksiyon nedeniyle hastalık belirtisi olmayan (NED) ya da platin ve bevasizumab içeren birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasından sonra tam yanıt (CR) ya da kısmi yanıt (PR) veren hastalardı. Hastalar minimum 4 ve maksimum 9 kürü tamamlamış olup çoğu (%63), minimum 2 kür bevasizumab ile birlikte kemoterapinin son 3 kürü dahil olmak üzere 6 kür birinci basamak platin-taksan bazlı kemoterapi görmüştür. Randomizasyon öncesinde bevasizumab kürlerinin medyan sayısı 5'ti.

Hastalar, birinci basamak tedavinin sonucuna (sitoredüktif cerrahinin zamanlaması ve sonucu ile platin bazlı kemoterapiye yanıt) ve prospektif lokal testlerle belirlenen tBRCAm durumuna göre katmanlandırılmıştır. Hastalar idame ortamında bevasizumaba devam etmiş ve son kemoterapi dozlarının tamamlanmasından minimum 3 hafta ve maksimum 9 hafta sonra LYNPARZA tedavisine başlamıştır. Altta yatan hastalığın progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 2 yıla kadar LYNPARZA tedavisine devam edilmiştir. Tedaviyi uygulayan doktorun düşüncesine göre tedaviye devam edilmesinden daha da yarar sağlayabileceği düşünülen hastalar 2 yıldan daha uzun süre tedavi edilebilir.

Demografik ve başlangıç özellikleri, ITT popülasyonu ile tBRCAm (prospektif ve retrospektif olarak tanımlanan), GIS ve HRD durumuna (bu çalışmada her iki biyobelirteçin kombinasyonu şeklinde tanımlanan) göre biyobelirteç tanımlı alt gruplardaki her iki kolda dengeliydi. Hastaların medyan yaşı 61'di. Her iki koldaki çoğu hastanın ECOG performans durumu 0'dı (%70). Yumurtalık kanserinin hastaların %86'sında primer tümör olduğu görülmüştür. En yaygın histolojik tipin seröz (%96) olduğu görülmüştü ve hastaların %2'sinde endometrioid histoloji bildirilmiştir. Hastaların çoğuna FIGO evresi NIC'te tanı konmuştu (%63). Tüm hastalara birinci basamak platin bazlı tedavi ve bevasizumab verilmiştir. Hastaların %63'ünde ilk veya aralıklı tümör çıkarma cerrahisinde tam sitoredüksiyon ve %37'sinde rezidüel makroskopik hastalık olan hastalar cerrahi sonuçla sınırlanmamıştır. Her iki koldaki hastaların yüzde otuzu (%30) taramada tBRCAm idi. Biyobelirteç alt gruplarındaki demografik ve başlangıç özellikleri ITT popülasyonundakilerle tutarlıydı. HRD-pozitif alt grubunda, hastaların %65'i tam sitoredüksiyon görmüştü ve hastaların %35'inde rezidüel makroskopik hastalık vardı. Kaydolan genel hasta popülasyonunda, her iki koldaki hastaların %30'u lokal testlerle yapılan taramada tBRCAm idi (yıkıcı/patojenik mutasyon) ve hastaların %4'ü için BRCAm durumu bilinmiyordu. Mevcut klinik örneklerin retrospektif analizi, tBRCAm durumunu doğrulamak ve yukarıda açıklandığı gibi genomik instabiliteyi araştırmak üzere hastaların %97'si üzerinde gerçekleştirilmiştir.

tBRCAm olmayan hastaların %29'unda (genel popülasyonun %19'u) bu çalışmada bileşik skor ≥42 olarak önceden tanımlanmış pozitif GİS vardı. tBRCAm durumu ve pozitif GIS birleştirildiğinde, tümörleri HRD-pozitif, HRD-negatif ve HRD bilinmiyor durumunda olan hastalar genel hasta popülasyonunun %48'i, %34'ü ve %18'ini temsil ediyordu.

Primer sonlanma noktası modifiye Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak araştırmacı değerlendirmesi yoluyla belirlenen ve randomizasyondan progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlanan progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdü. Sekonder etkililik sonlanma noktaları arasında randomizasyondan ikinci progresyona veya

ölüme kadar geçen süre (PFS2); genel sağkalım (OS), randomizasyondan takip eden ilk kanser tedavisinin başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre (TFST) ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) bulunuyordu. Hastalara başlangıçta ve 42 aya kadar veya objektif radyolojik hastalık progresyonuna kadar her 24 haftada bir (klinik veya CA 125 progresyonu ise 12 haftada CT/MRI) RECIST 1.1 tümör değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışma, plasebo/bevasizumab koluna kıyasla olaparib/bevasizumab kolu için araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'de istatistiksel açıdan önemli bir iyileşme sergileyen ITT popülasyonunda primer sonlanma noktasını karşılamıştır (plasebo/bevasizumab için medyan 16,6 ay karşısında olaparib/bevasizumab için 22,1 ay ile HR 0,59, %95 GA 0,49-0,72, p<0,0001). Bu, PFS'nin BICR analizi ile tutarlıydı. Bununla birlikte, biyobelirteç pozitif (tBRCAm ve/veya GIS pozitif olarak tanımlanan tBRCAm, GIS, HRD durumu pozitif) olarak tanımlanmış hastalar en çok faydayı görmüştür.

Genel popülasyonda nihai PFS2 analizi (DCO 22 Mart 2020, %53 olgunluk) istatistiksel açıdan önemliydi (HR 0,78, %95 GA, p=0,0125 plasebo/bevasizumab için 32,6 aya karşılık olaparib/bevasizumab için 36,5 aylık medyanla). Genel sağkalım verileri, genel popülasyon ve biyobelirteç alt gruplarında olgun değildi. Olaparib/bevasizumab kolundaki hastaların yüzde altmışı (%60) ile plasebo/bevasizumab kolundaki hastaların %74'ü daha sonra tedavi görmüştür ve olaparib/bevasizumab ve plasebo/bevasizumab kollarındaki bu hastaların sırasıyla %20 ve %47'si bir PARP inhibitörü almıştır.

HRD durumu pozitif hastalardaki (t*BRCA*m ve/veya GIS) nihai OS analizinde (DCO 22 Mart 2022), plasebo/bevasizumab koluna kıyasla olaparib/bevasizumab kolunda OS'de sayısal bir iyileşme vardı (bkz. Tablo 8).

Randomize alt grup olarak tBRCAm'de (241/806 hasta) olaparib/bevasizumab kolu için medyan PFS 37,2 ay iken plasebo/bevasizumab kolu için 22,0 aydı (HR = 0,34, %95 GA 0,23,0,51) Nihai genel sağkalım analizinde (DCO 22 Mart 2022), alt grup olarak randomize edilen t*BRCA*m plasebo/bevasizumab koluna kıyasla olaparib/bevasizumab kolunda ölüm riskinde sayısal azalma gösterir (HR: 0,63; %95 GA 0,41, 0,97).

Retrospektif olarak analiz edilen tümör örneklerine dayanan diğer biyobelirteç alt grup analizlerindeki etkililik sonuçları Tablo 8'de sunulmaktadır.

Tablo 8 PAOLA-1'de ileri evre yumurtalık kanseri hastalarında tBRCAm ve/veya GIS ile tanımlanan homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) pozitif durumu olan hastalar için temel etkililik bulgularının özeti

	tBRCAm*,[c] (n=235)		**GIS pozitif *,[d] (n=152)**		**HRD pozitif* (n=387)**	
	Olaparib / bevasizumab	**Plasebo / bevasizumab**	**Olaparib / bevasizumab**	**Plasebo / bevasizumab**	**Olaparib / bevasizumab**	**Plasebo / bevasizumab**
PFS, araştırmacı değerlendirmesi (%46 olgunluk) DCO 22 Mart 2019[a]						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Medyan süre (ay)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (%95) GA[b]	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	
PFS2, araştırmacı değerlendirmesi (%40 olgunluk) DCO 22 Mart 2020						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	44/158 (28)	37/77(48)	41/97 (42)	33/55 (60)	85/255 (33)	70/132 (53)
Medyan süre (ay)	NR	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (%95) GA[b]	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
Nihai OS (%42 olgunluk) DCO 22 Mart 2022						
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	49:158 (31,0)	37:88 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Medyan süre (ay)	75,2	66,9	NR	52,0	75,2	57,3
HR (%95 GA)[b]	0,50 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45, 1,13)		0,62 (0,45, 0,85)	

***** Önceden planlanan alt grup

[a]Kaplan-Meier hesaplamalarına göre 12 ve 24. aylarda progresyonsuz hastaların oranı plasebo/bevasizumab için %71 ve %29 karşısında olaparib/bevasizumab için %89 ve %66 idi.

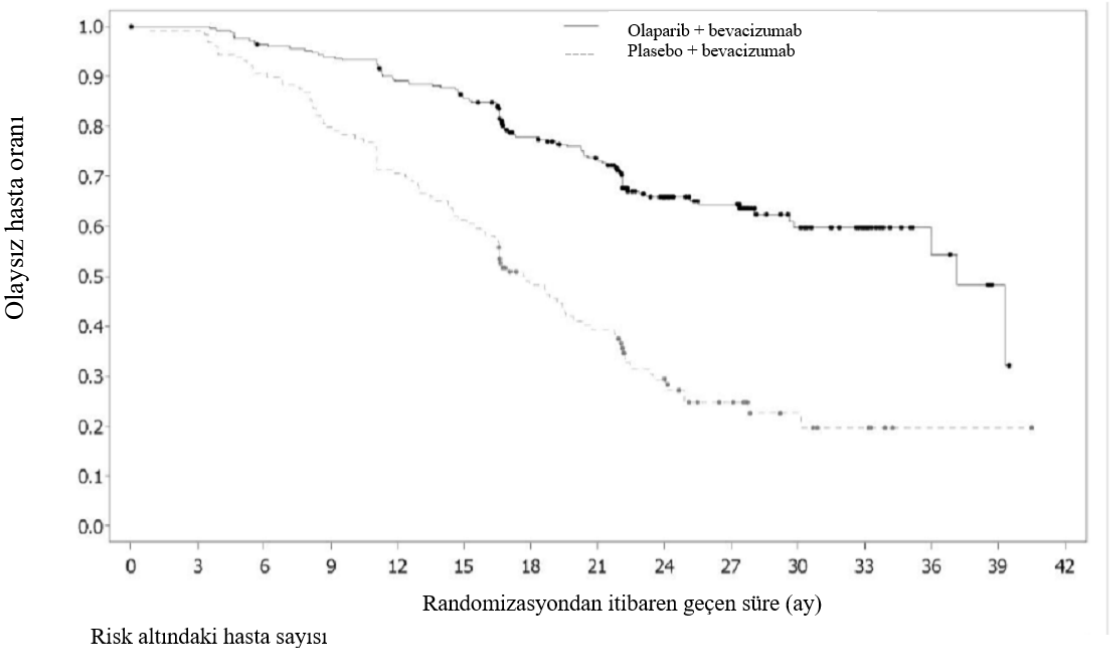
[b] <1 değeri olaparib lehinedir. Bu analiz, tarama sırasındaki birinci basamak tedavi sonucu ile tarama laboratuvarı tBRCA durumuna göre katmanlandırılmış Cox orantısal risk modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

[c] Myriad ile tBRCAm durumu

[d] Myriad ile genomik instabilite skoru (GIS) ≥42 (önceden belirlenmiş eşik)

GA Güven aralığı; HR Risk oranı; NR ulaşılamadı.

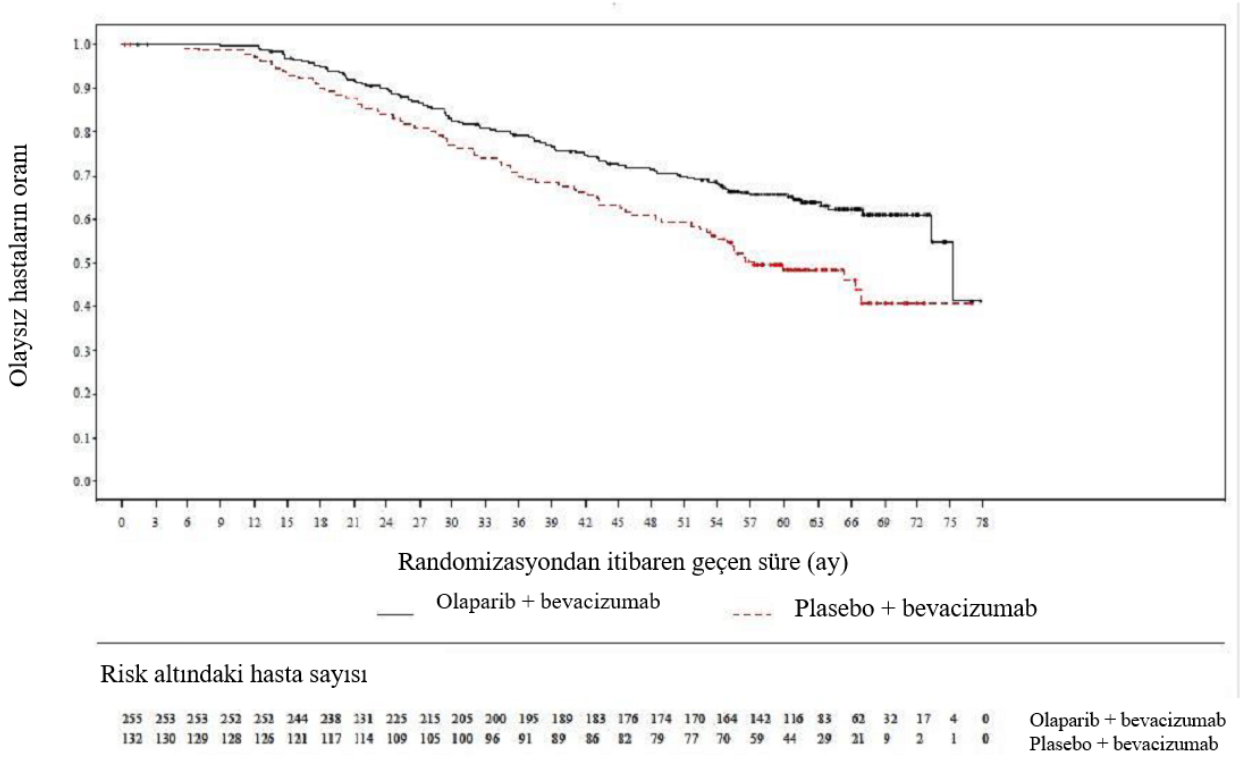
Şekil 7: PAOLA-1: PAOLA-1'de HRD pozitif olarak tanımlanmış ileri evre yumurtalık kanseri olan hastalar için Kaplan Meier PFS grafiği (%46 olgunluk - araştırmacı değerlendirmesi)



Risk altındaki hasta sayısı

Olaparib + bevacizumab	255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
Plasebo + bevacizumab	132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

Şekil 8 PAOLA-1: Kaplan-Meier Grafiği, HRD Pozitiflik Durumuna (t*BRCA*m dahil) Göre Nihai Genel Sağkalım (DCO 22 Mart 2022)



<u>*Germline BRCA mutasyonlu yüksek riskli erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisi*</u>

OlympiA

Definitif lokal tedaviyi ve neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiyi tamamlamış germline *BRCA1/2* mutasyonları ve HER2-negatif yüksek riskli erken meme kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi olarak olaparibin güvenliliği ve etkililiği, bir Faz III randomize, çift kör, paralel grup, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada (OlympiA) incelenmiştir. Hastaların antrasiklin, taksan veya her ikisini birden içeren en az 6 kür neoadjuvan veya adjuvan kemoterapisini tamamlamaları gerekiyordu. Önceki kanser (ör. yumurtalık) için veya meme kanserinde adjuvan veya neoadjuvan tedavi olarak daha önce platine izin verilmiştir. Yüksek riskli erken meme kanseri hastaları şu şekilde tanımlanmıştır:daha önce neoadjuvan kemoterapisi almış hastalar: üçlü negatif meme kanseri (TNBC) veya hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalarda, cerrahi sırasında memede ve/veya rezeke edilen lenf düğümlerinde (patolojik olmayan tam yanıt) rezidüel invazif kanser bulunmalıdır. Ek olarak, hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastaların, Tablo 9'da gösterildiği gibi tedavi öncesi klinik ve tedavi sonrası patolojik evre (CPS), östrojen reseptörü (ER) durumu ve histolojik dereceye göre ≥ 3 CPS&EG skoruna sahip olması gerekir.

Tablo 9: Çalışmaya Kayıt için Erken Evre Meme Kanseri, Reseptör Durumu ve Derece Puanlama Gereklilikleri

Evre / özellik		**Noktalar**
Klinik evre (tedavi öncesi)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patolojik Evre (tedavi sonrası)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Reseptör durumu	ER pozitif	0
	ER negatif	1
Nükleer derece	Nükleer derece 1-2	0
	Nükleer derece 3	1

* Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalar için toplam skorun ≥ 3 olması gerekiyordu.

•Önceden adjuvan kemoterapi almış hastalar: üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hastalarının, nod pozitif hastalığı veya ≥ 2 cm primer tümörü olan nod negatif hastalığı olmalıdır; HR pozitif, HER2 negatif hastaların ≥ 4 patolojik olarak doğrulanmış pozitif lenf nodu olması gerekir.

Hastalar günde iki kez 300 mg olaparib (2 x 150 mg tablet) (n=921) veya plasebo (n=915) alacak şekilde (1:1) randomize edilmiştir. Randomizasyon, hormon reseptör durumuna (HR pozitif/HER2 negatife karşı TNBC), önceki neoadjuvana karşı adjuvan kemoterapisine ve mevcut meme kanseri için önceki platin kullanımına (evete karşı hayır) göre katmanlandırılmıştır.
Tedaviye, 1 yıla kadar ya da hastalık rekürrensi veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmiştir. HR pozitif tümörleri bulunan hastalara aynı zamanda endokrin tedavisi uygulanmıştır.

Primer sonlanım noktası, randomizasyondan ilk rekürrens tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanan invazif hastalık olmadan sağkalım (IDFS) idi; burada rekürrens, invazif loko-bölgesel, uzak rekürrens, kontralateral invazif meme kanseri, yeni kanser veya herhangi bir nedenden ölüm olarak tanımlanır. Sekonder amaçlar arasında OS, uzak hastalıksız sağkalım (randomizasyondan meme kanserinin ilk uzak rekürrens kanıtına kadar geçen süre olarak tanımlanan DDFS), yeni primer kontralateral meme kanserlerinin insidansı (invazif ve invazif olmayan), yeni primer yumurtalık kanseri, yeni primer fallop tüpü kanseri ve yeni primer periton kanseri ve FACIT-Yorgunluk ve EORTC QLQ-C30 anketlerini kullanan hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO) bulunuyordu.

Myriad'daki merkezi test veya varsa lokal *gBRCA* testi, çalışma uygunluğunu belirlemek için kullanılmıştır. Lokal *gBRCA* test sonuçlarına göre kaydedilen hastalardan retrospektif doğrulayıcı test için bir örnek alınmıştır. OlympiA'ya kaydolan 1.836 hastadan 1.623'ü, prospektif veyaretrospektif olarak merkezi testlerle *gBRCAm* olarak doğrulanmıştır.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri iki tedavi kolu arasında iyi dengelenmişti. Medyan yaş 42 idi. Hastaların yüzde altmış yedisi (%67) Beyaz, %29'u Asyalı ve %2,6'sı Siyahtı. Olaparib kolunda iki hasta (%0,2) ve plasebo kolundaki dört hasta (%0,4) erkekti. Hastaların yüzde altmış biri (%61) menopoz öncesi dönemdeydi. Hastaların yüzde seksen dokuzunun (%89) ECOG performans durumu 0 ve %11'inin ECOG PS'i 1'di. Hastaların yüzde seksen ikisinde (%82) TNBC ve %18'inde HR pozitif hastalık vardı. Hastaların yüzde ellisi

(%50) daha önce neoadjuvan ve %50'si daha önce adjuvan kemoterapi görmüştü. Hastaların yüzde doksan dördüne (%94) antrasiklin ve taksan verilmişti. Genel olarak hastaların yüzde yirmi altısına (%26) meme kanseri için daha önce platin verilmişti. Olaparib ve plasebo kollarında, HR pozitif hastalığı olan hastaların sırasıyla %87'si ve %92'si eş zamanlı endokrin tedavisi görüyordu. Genel olarak, HR pozitif hastalığı olan hastaların %89,5'i, letrozol (%23,7), tamoksifen (%40,9), anastrozol (%17,2) veya eksemestan (%14,8) içeren bir endokrin tedavisi görmüştür.

Çalışma, plasebo koluna kıyasla olaparib kolunda IDFS'te istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sergileyerek primer sonlanım noktasını karşılamıştır. İki yüz seksen dört (284) hastada IDFS olayları vardı; bu, olaparib kolundaki hastaların %12'sini (uzak %8, lokal/bölgesel %1,4, kontralateral invazif meme kanseri %0,9, meme dışı ikinci primer maligniteler %1,2, ölüm %0,2) ve plasebo kolundaki hastaların %20'sini (uzak %13, lokal/bölgesel %2,7, kontralateral invazif meme kanseri %1,3, meme dışı ikinci primer maligniteler %2,3, ölüm %0) temsil ediyordu. Plasebo koluna kıyasla olaparib kolunda DDFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme de gözlenmiştir. Birincil OS analizinde (%10 olgunluk, DCO 12 Temmuz 2021), plasebo koluna kıyasla olaparib kolunda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (HR=0,68 [%98,5 GA 0,47, 0,97], p değeri=0,0091). Son hastanın randomize edilmesinden yaklaşık beş yıl sonra, olaparib kolunda medyan takip süresi 6,2 yıl ve plasebo kolunda 6,1 yıl olacak şekilde gerçekleştirilen önceden belirlenmiş bir analizde, olaparib plaseboya kıyasla daha iyi OS göstermeye devam etmiştir. FAS'taki etkililik sonuçları Tablo 10 ile Şekil 9 ve 10'da sunulmaktadır.

Tablo 10: OlympiA'da germline *BRCA* mutasyonlu erken meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisine ait etkililik sonuçları

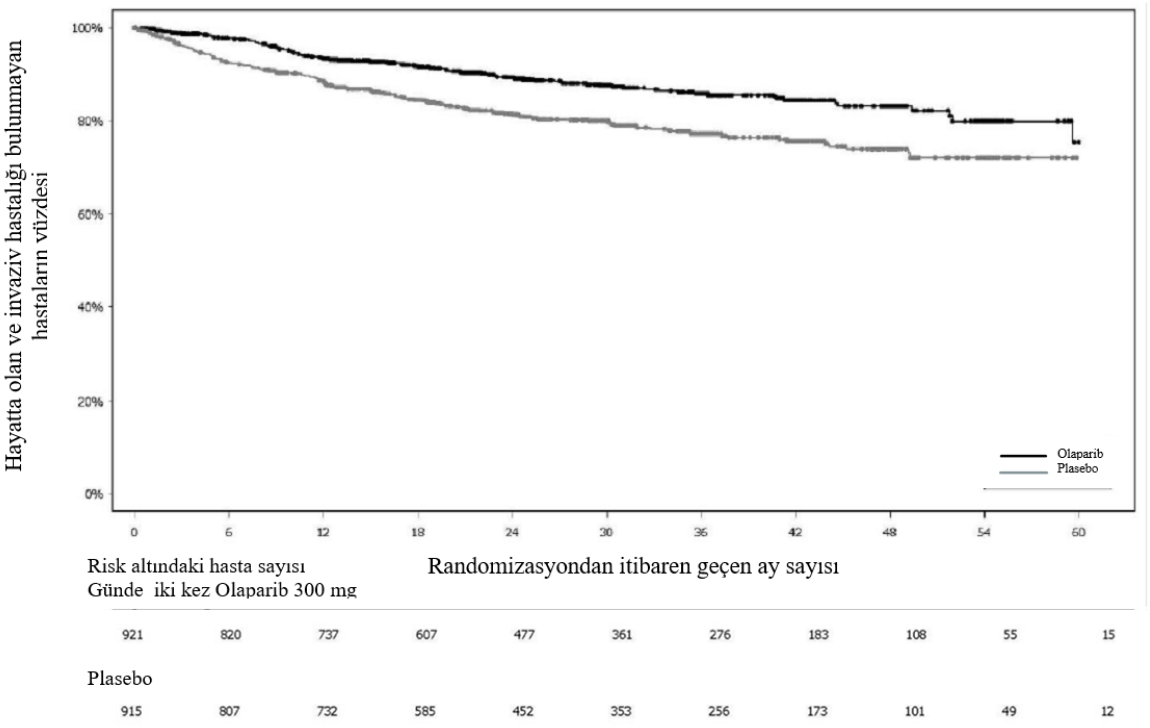
	Olaparib 300 mg bd (N=921)	**Plasebo (N=915)**
IDFS (%15 olgunluk) – DCO 27 Mart 2020		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (%99,5 GA)[a]	0,58 (0,41, 0,82)	
p-değeri (2-taraflı)[b]	0,0000073	
3 yılda invazif hastalığı olmayan hastaların yüzdesi (%95 GA)[c]	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (%13 olgunluk) - DCO 27 Mart 2020		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (%99,5 GA)[a]	0,57 (0,39, 0,83)	
p-değeri (2-taraflı)[b]	0,0000257	
3 yılda invazif hastalığı olmayan hastaların yüzdesi (%95 GA)[c]	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (%14 olgunluk) - DCO 05 Haziran 2024 [5 Yıllık Takip Analizi]		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	107:921 (12)	143:915 (16)
HR (95% GA)[a]	0,72 (0,56, 0,93)	
3 yılda hayatta olan hastaların yüzdesi (%95 GA) [c]	93 (91, 94)	89 (87, 91)
4 yılda hayatta olan hastaların yüzdesi (%95 GA)[c]	90 (88,92)	87 (85, 89)
5 yılda hayatta olan hastaların yüzdesi (%95 GA) [c]	89 (87,91)	86 (83, 88)

6 yılda hayatta olan hastaların yüzdesi (%95 GA) [c]	88 (85, 90)	83 (80,86)

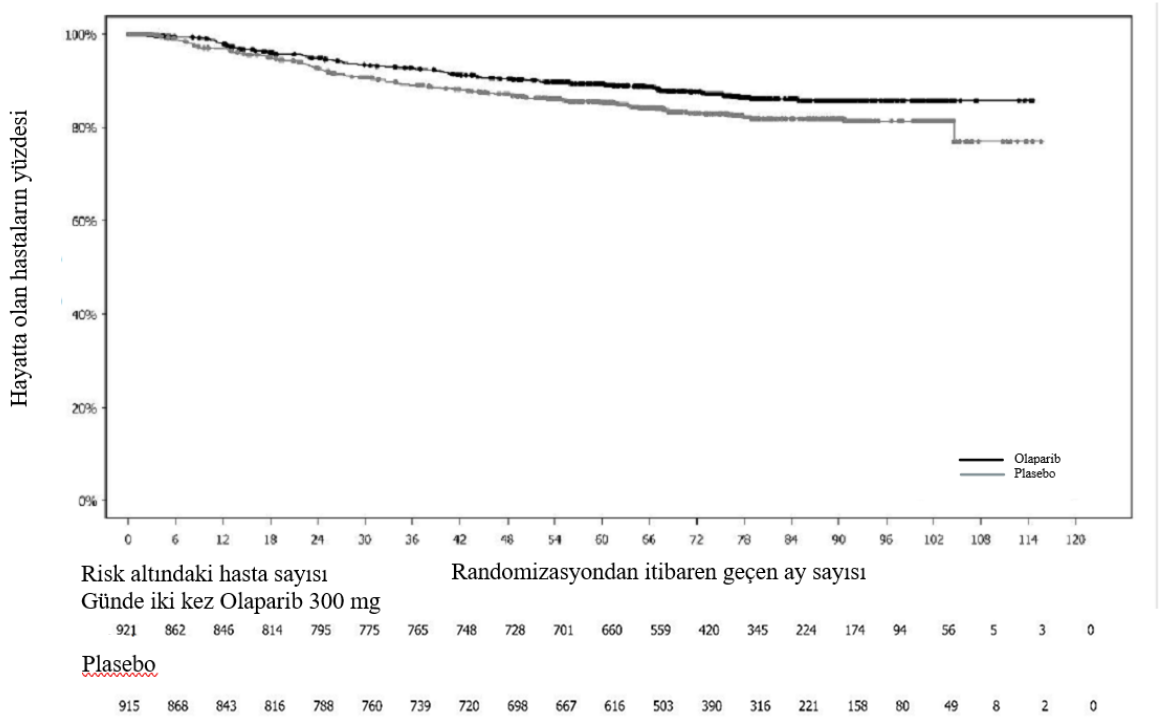
[a] Katmanlandırılmış Cox orantısal tehlike modeline göre, <1, plasebo koluna kıyasla olaparib ile daha düşük bir riski göstermektedir.
[b] Katmanlandırılmış log sıra testindeki p değeri.
[c] KM tahminleri kullanılarak hesaplanan yüzdeler.

bd = günde iki kez; GA = güven aralığı; DCO= veri kesintisi; DDFS = uzak metastaz olmadan sağkalım; HR= tehlike oranı; IDFS = invazif hastalık olmadan sağkalım; KM = Kaplan-Meier; OS = genel sağkalım.

Şekil 9: OlympiA'da germline *BRCA* mutasyonlu yüksek riskli erken meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisine ait Kaplan-Meier IDFS grafiği (DCO 27 Mart 2020)



Şekil 10: OlympiA'da germline *BRCA* mutasyonlu yüksek riskli erken meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisine ait Kaplan-Meier OS grafiği (DCO 5 Haziran 2024)



---

gBRCA1/2-mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanseri

OlympiAD (Çalışma D0819C00003)

HER2-negatif metastatik meme kanseri olan gBRCA1/2-mutasyonlu hastalarda olaparibin etkililiği ve güvenliliği randomize, açık-etiketli, kontrollü bir Faz III çalışmasında (OlympiAD) çalışılmıştır. Bu çalışmada, belgelendirilmiş zararlı veya şüpheli zararlı bir gBRCA mutasyonu bulunan 302 hasta progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar 2:1 oranında LYNPARZA (300 mg [2 x 150 mg tablet] günde 2 kez) veya hekimin kemoterapi seçimini (kapesitabin %42, eribulin %35, veya vinorelbin %17) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. *BRCA1/2* mutasyonları olan hastalar lokal bir test veya Myriad'da merkezi bir test yoluyla germ hattının test edilmesiyle tanımlanmışlardır. Hastalar şunlara göre basamaklandırılmıştır: metastatik meme kanseri için daha önce kemoterapi rejimi alıcısı (evet/hayır), hormon reseptörü (HR) pozitife karşı üçlü negatif (TNBC), meme kanseri için daha önce platinum tedavisi (evet/hayır). Primer sonlandırma noktası, körleştirilmiş bağımsız merkezi denetleme (BCIR) tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirilen PFS idi. Sekonder sonlandırma noktaları PFS2, OS, objektif yanıt oranı (ORR) ve HRQoL'yi içermekteydi.

Hastalar kontrendike değilse bir antrasiklin ve (neo)adjuvan veya metastatik bir ortamda bir taksan almış olmalıydı. HR+ (ER ve/veya PgR pozitif) tümörleri olan hastalar en az bir endokrin tedavi (adjuvan veya metastatik) almış ve bu tedavi esnasında progresyon göstermiş olmalı veya tedaviyi yürüten hekim tarafından endokrin tedavi için uygun olmayan bir hastalıklarının olması gerekmekteydi. Platinum tedavisi sırasında hastalık progresyon kanıtlarının olmaması şartıyla metastatik ortamda ve son dozun randomizasyondan en az 12 ay önce alınmış olması şartıyla (neo)adjuvan ortamda daha önceden platinum tedavisi alınmış

olmasına izin verilmiştir. Olaparib dahil olmak üzere bir PARP inhibitörüyle daha önceki tedaviye izin verilmemiştir.
Demografik ve bazal karakteristikler olaparib ve karşılaştırma kollarında genellikle iyi dengeliydi (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11: OlympiAD'da hasta demografik ve bazal karakteristikleri

	Olaparib 300 mg bd n = 205	**Kemoterapi n = 97**
Yaş – yıl (medyan)	44	45
Cinsiyet (%)		
Kadın	200 (98)	95 (98)
Erkek	5 (2)	2 (2)
Irk (%)		
Beyaz	134 (65)	63 (65)
Asyalı	66 (32)	28 (29)
Diğer	5 (2)	6 (6)
ECOG performans durumu (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Genel hastalık sınıflandırması		
Metastatik	205 (100)	97 (100)
Lokal olarak ilerlemiş	0	0
Yeni metastatik meme kanseri (%)	26 (13)	12 (12)
Hormon reseptör durumu (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
gBRCA mutasyon tipi (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 ve *gBRCA2*	4 (2)	0
≥2 Metastatik yer (%)	159 (78)	72 (74)
Metastaz lokalizasyonu (%)		
Sadece kemik	16 (8)	6 (6)
Diğer	189 (92)	91 (94)
BICR ile Ölçülebilir hastalık (%)	167 (81)	66 (68)
Randomizasyon tarihinde progressif hastalık (%)	159 (78)	73 (75)

Tanı anında tümör derecesi		
İyi diferansiye (G1)	5 (2)	2 (2)
Orta derecede diferansiye (G2)	52 (25)	23 (24)
Kötü diferansiye (G3)	108 (53)	55 (57)
Diferansiye olmayan (G4)	4 (2)	0
Değerlendirilemeyen (GX)	27 (13)	15 (16)
Eksik	9 (4)	2 (2)
Metastatik meme kanser için daha önceki kemoterapi serisi sayısı (%)		

0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Daha önceki platinum-bazlı tedavi (%)	55 (27)	21 (22)
Sadece (neo)adjuvan ortamda	12 (6)	6 (6)
Sadece metastatik ortamda	40 (20)	14 (14)
(neo)adjuvan ve metastatik ortamda	3 (1)	1 (1)
Daha önceki antrasiklin tedavisi		
Sadece (neo)adjuvan ortamda	169 (82)	76 (78)
Metastatik ortam	41 (20)	16 (17)
Daha önceki taksan tedavisi		
Sadece (neo)adjuvan ortamda	146 (71)	66 (68)
Metastatik ortam	107 (52)	41 (42)
Daha önceki antrasiklin ve taksan tedavisi	204 (99,5)	96 (99)

Takip eden tedavi olarak, tedavi ve karşılaştırma kollarında hastaların sırasıyla %0,5 ve %8'i bir PARP inhibitörü almıştır; hastaların sırasıyla %29 ve %42'si takip eden platinum tedavisi almışlardır.

Karşılaştırma kolu ile kıyaslandığında olaparib ile tedavi edilen hastalar için primer etkililik sonucu olan PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (Bkz. Tablo 12 ve Şekil 11).

Tablo 12: OlympiAD'da gBRCA1/2 mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanserli hastalar için anahtar etkililik bulgularının özeti

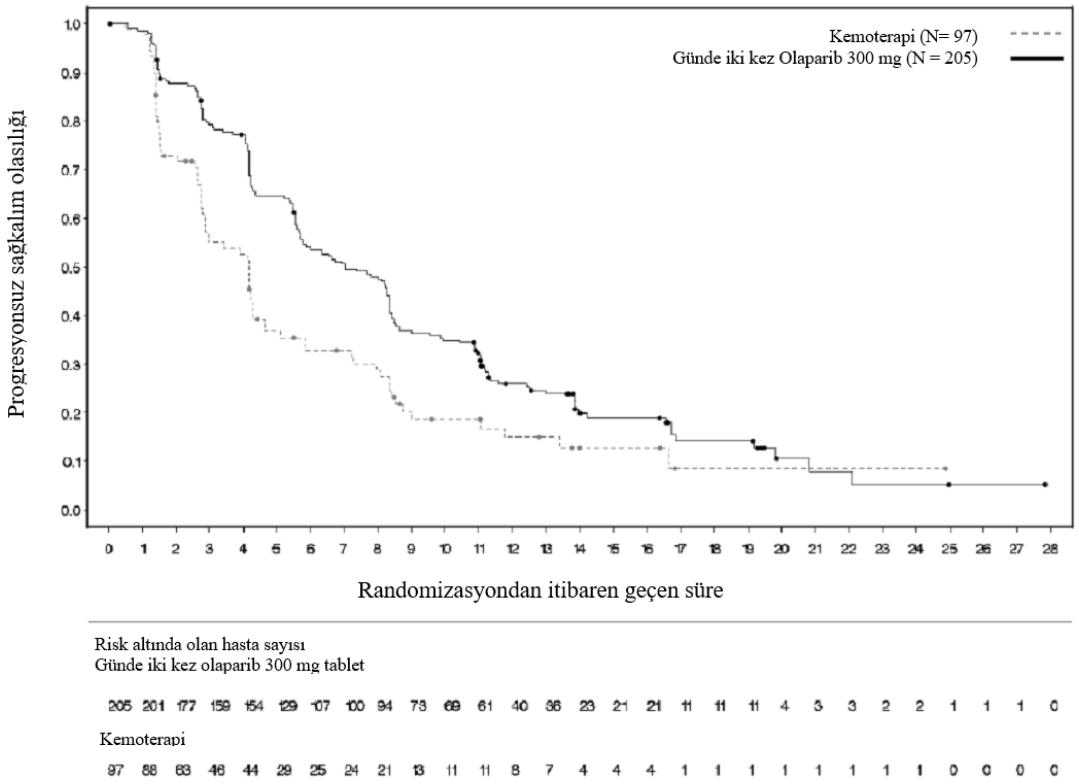
	Olaparib 300 mg bd	**Kemoterapi**
PFS (%77 olgunluk) – DCO 09 Aralık 2016		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Medyan süre (ay) (%95 GA)	7,0 (5,7 – 8,3)	4,2 (2,8 – 4,3)
HR (%95 GA)	0,58 (0,43 – 0,80)	
p-değeri (2-taraflı)[a]	p = 0,0009	
PFS2 (%65 olgunluk) - DCO 25 Eylül 2017[b]		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Medyan süre (ay) (%95 GA)	12,8 (10,9 – 14,3)	9,4 (7,4 – 10,3)
HR (%95 GA)	0,55 (0,39 – 0,77)	
p-değeri (2-taraflı)[a]	p = 0,0005	
OS (%64 olgunluk) – DCO 25 Eylül 2017		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Medyan süre (ay) (%95 GA)	19,3 (17,2 – 21,6)[c]	17,1 (13,9 – 21,9)
HR (%95 GA)	0,90 (0,66 – 1,23)	
p-değeri (2-taraflı)[a]	p = 0,5131	
ORR – DCO 09 Aralık 2016		
Objektif yanıt verenlerin sayısı: ölçülebilir hastalığı olan hastaların toplam sayısı (%)	87:167 (52)[d]	15:66 (23)
%95 GA	44,2 – 59,9	13,3 – 35,7
DOR – DCO 09 Aralık 2016		

Medyan, (ay) (%95 GA)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

[a] Basamaklandırılmış log-sıra testine göre.
[b] Post-hoc analiz.
[c] Sansürlenmiş hastalarda medyan izlem süresi olaparib için 25,3 aya karşı karşılaştırma ilacı için 26,3 ay idi.
[d] Teyit edilmiş yanıtlar (BICR ile teyit edilen) yanıtın ilk kez gözlendiği vizitten 4 haftadan daha kısa olmayan bir süre sonra tekrar görüntüleme ile teyit edilen kaydedilmiş bir CR/PR yanıtı olarak tanımlanmıştır. Olaparib kolunda ölçülebilir hastalığı olan hastaların %8'inde tam bir yanıt varken karşılaştırma kolunda hastaların %1,5'inde tam yanıt vardı; olaparib kolunda 74/178 (%44) hastada parsiyel yanıt varken kemoterapi kolunda 14/66 (%21) hastada parsiyel yanıt vardı. TNBC hasta alt-grubunda teyit edilmiş ORR olaparib kolunda %48 (41/86) ve karşılaştırma kolunda %12 (4/33) idi. HR+ hasta alt-grubunda teyit edilmiş ORR olaparib kolunda %57 (46/81) ve karşılaştırma kolunda %33 (11/33) idi.

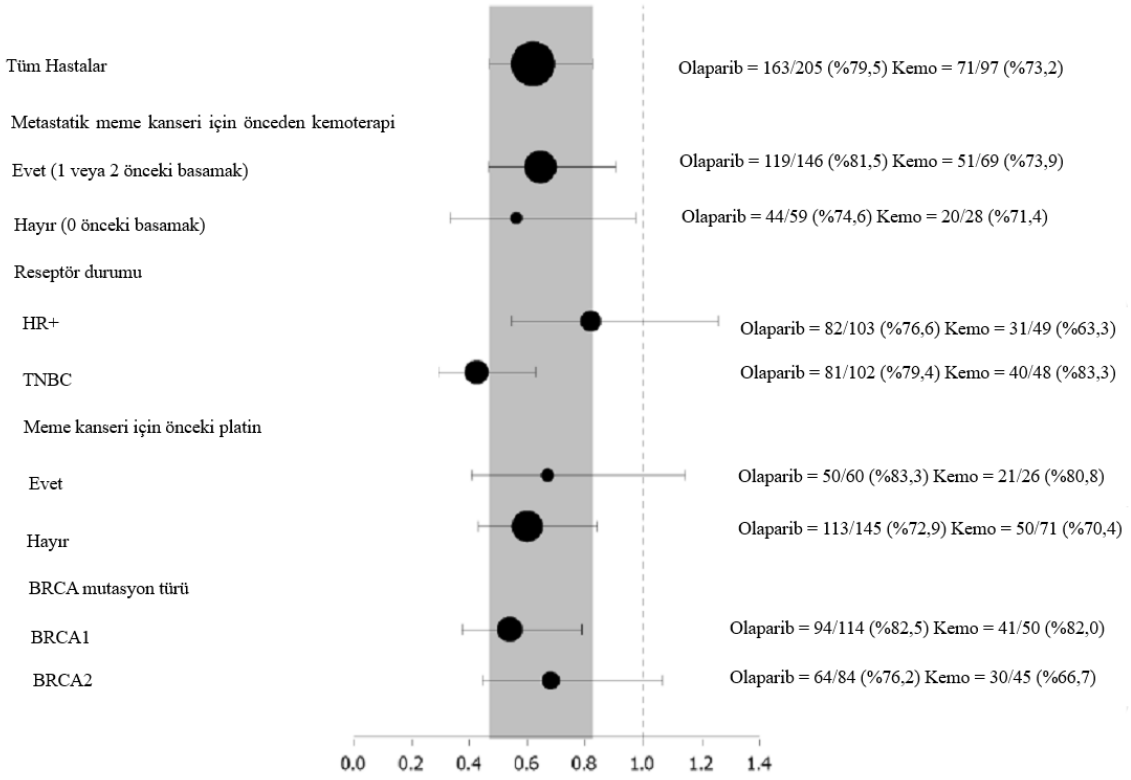
bd Günde 2 kez; DOR Yanıt süresi; DCO Veri kesme noktası; HR Tehlike oranı; HR+ Hormon reseptörü pozitif, ORR Objektif yanıt oranı; OS genel sağkalım; PFS progresyonsuz sağkalım; PFS2 İkinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre, TNBC üçlü negatif meme kanseri.

Şekil 11: OlympiAD: gBRCA1/2-mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanseri hastalarında Kaplan-Meier BICR PFS eğrisi (%77 olgunluk) DCO 09 Aralık2016



Önceden tanımlanmış bütün hasta alt-gruplarında tutarlı sonuçlar gözlenmiştir (Bkz. Şekil 12). Alt-grup analizi TNBC (HR 0,43; %95 GA: 0,29 – 0,63, n = 152) ve HR+ (HR 0,82; %95 GA: 0,55 – 1,26, n = 150) hasta alt-gruplarında karşılaştırma ilacına karşı olaparibin PFS yararını göstermiştir.

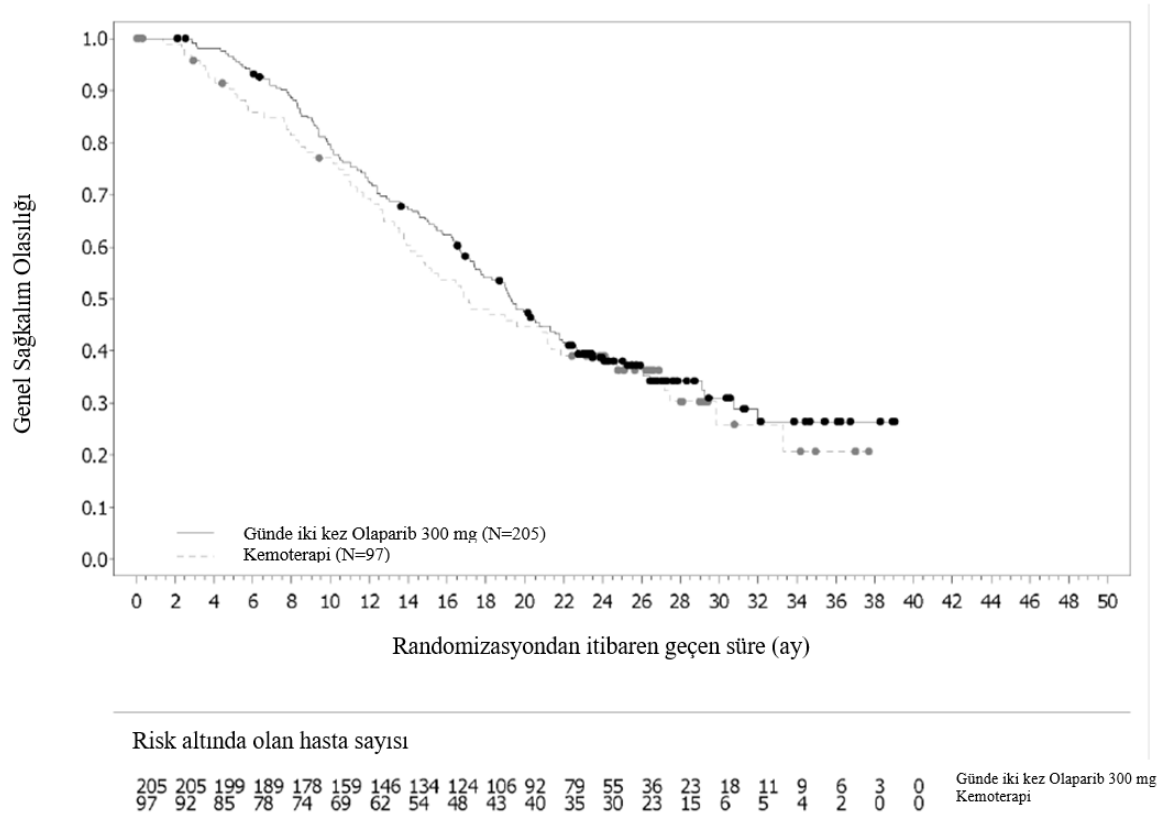
Şekil 12: PFS (BICR), meta-analiz diyagramı, önceden belirlenmiş alt-gruba göre



Platinum dışında başka bir kemoterapide progresyon göstermeyen hasta alt-grubunun post-hoc analizinde medya PFS olaparib kolunda (n=22) 8,3 aya karşı (%95 GA 3,1 – 16,7) kemoterapi kolunda 2,8 ay (%95 GA 1,4 – 4,2) (n = 16) olup HR 0,54 (%95 GA 0,24 – 1,23) idi. Ancak hastaların sayısı bu alt-grupta etkililik konusunda anlamlı sonuçlar çıkartılamayacak kadar sınırlıydı.

Yedi erkek hasta randomize edilmiştir (5 olaparib ve 2 karşılaştırma ilacı). PFS analizi anında olaparib kolundaki bir hastada 9,7 aylık yanıt süreli teyit edilmiş bir parsiyel yanıt vardı. Karşılaştırma kolunda teyit edilmiş yanıtlar yoktu.

Şekil 13: OlympiAD: gBRCA1/2-mutasyonlu HER2-negatif metastatik meme kanseri hastalarında Kaplan-Meier OS grafiği (%64 olgunluk) DCO 25 Eylül 2017



Metastatik meme kanseri için daha önce kemoterapi almayan hastalarda OS analizi, bu hastalarda 0,45 HR (%95 GA 0,27 – 0,77) ile birlikte bir yararı gösterirken daha fazla tedavi serisi için HR'nin 1'i geçtiğini göstermiştir.

Germ hattı BRCA mutasyonlu metastatik pankreas adenokarsinomunun birinci basamak tedavisinden sonra idame:

POLO Çalışması

İdame tedavisi olarak olaparibin etkililiği ve güvenliliği metastatik pankreas adenokarsinomu bulunan germ hattı BRCA1/2 Mutasyonlu 154 hastada yapılan randomize (3:2), çift-kör, plasebo-kontrollü, çok-merkezli bir çalışmada çalışılmıştır. Hastalara, radyolojik hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar ya günde iki kez LYNPARZA 300 mg (2 x 150 mg tablet) (n=92) ya da plasebo (n=62) verildi Hastalar birinci-basamak platinum-bazlı kemoterapi esnasında progresyon göstermemiş olmalı ve daha sonra kabul edilemez toksisite sebebiyle herhangi bir zamanda sonlandırılabilecek olan minimum 16 haftalık sürekli platinum tedavisi almış olmalıyken geri kalan ajanlar planlanmış rejime göre veya diğer komponent(ler) için kabul edilemez toksisiteye göre devam ettirilebilmiştir. Progresyona kadar bütün platinum-içeren kemoterapi rejimini tolere edebilen hastalar bu çalışma için düşünülmemiştir. Progresyon yokluğunda veya daha önceki anti-kanser tedavisinin alopesi, derece 3 periferik nöropati ve Hgb ≥ 9 g/dL dışındaki diğer bütün toksisiteleri CTCAE derece 1'e çözülmemişse birinci-basamak kemoterapi komponent(ler)inin son dozundan 4 ila 8 hafta sonra başlanmıştır.

Germ hattı BRCA1/2 mutasyonlu hastaların 31'i (%31) daha önceki yerel test sonuçlarından ve %69'u merkezi testlerden tanımlanmıştır. Olaparib kolunda hastaların %32'si bir germ hattı BRCA1 mutasyonu, %64'ü bir germ hattı BRCA2 mutasyonu ve %1'i hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyonlarını taşımaktaydı. Plasebo kolunda hastaların %26'sı germ hattı BRCA1 mutasyonu, %73'ü Germ hattı BRCA2 mutasyonu taşımaktaydı ve hiçbir hasta hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyonunu taşımamaktaydı. Daha önceki lokal test sonuçları kullanılarak tanımlanan bütün hastaların BRCAm durumu merkezi teste gönderilerek teyit edilmiştir. Hastaların %98'i zararlı bir mutasyon ve %2'si şüpheli zararlı bir mutasyon taşımaktaydı. Randomize edilen hastaların %5,2'sinde (8/154) BRCA1/2 genlerinde büyük yeniden düzenlenmeler tespit edilmiştir.

Demografik ve bazal karakteristikler olaparib ve plasebo kolları arasında genellikle iyi dengeliydi. Medyan yaş her iki kolda 57 yıl idi; olaparib kolunda hastaların %30'u ≥ 65 yaşındaken bu oran plasebo kolunda %20 idi. Olaparib kolundaki hastaların %58'i ve plasebo kolundaki hastaların %50'si erkekti. Olaparib kolunda hastaların %89'u beyazdı ve %11'i beyaz değildi. Plasebo kolunda hastaların %95'i beyazdı ve %5'i beyaz değildi. Hastaların çoğu ECOG performans durumu 0 idi (olaparib kolunda %71 ve plasebo kolunda %61). Genelde kemoterapi öncesinde metastaz yerleri karaciğer %72, akciğer %10 ve diğer yerler %50 idi. Her iki kolda orijinal tanıdan randomizasyona kadar geçen süre 6,9 ay idi (3,6 – 38,4 ay).

Hastaların toplamda %75'i medyan 9 siklusla (değer aralığı:4-61 siklus) FOLFIRINOX almış, %8'i FOLFOX veya XELOX, %4'ü GEMOX ve %3'ü gemsitabin artı cisplatin almıştır; hastaların %10'u başka kemoterapi rejimleri almıştır. Metastatik hastalık için birinci-basamak kemoterapi süresi hastaların sırasıyla %77, %19 ve %4'ünde 4-6 ay, >6-<12 ay ve ≥ 12 ay iken bu oranlar plasebo kolunda sırasıyla %80, %17 ve %3 olup her iki kolda birinci-basamak kemoterapi komponent(ler)inin son dozundan çalışma tedavisinin başlamasına kadar geçen süre yaklaşık 1 ay civarındaydı. Birinci-basamak kemoterapide en iyi yanıt olarak olaparib hastalarının %7'sinde ve plasebo hastalarının %5'inde tam yanıt, olaparib hastalarının %44'ünde ve plasebo hastalarının %44'ünde parsiyel yanıt ve olaparib hastalarının %49'unda ve plasebo hastalarının %50'sinde stabil hastalık vardı. Randomizasyon anında ölçülebilir hastalık olaparib ve plasebo kollarındaki hastaların sırasıyla %85 ve %84'ünde bildirilmiştir. Birinci-basamak platinum-bazlı kemoterapiye başlanmasından randomizasyona kadar geçen medyan süre 5.7 ay idi (değer aralığı: 3,4 – 33,4 ay).

PFS analiz tarihinde olaparib kolundaki hastaların %33'ü ve plasebo kolundaki hastaların %13'ü çalışma tedavisinde kalmıştı. Olaparib kolundaki hastaların %49'u ve plasebo kolundaki hastaların %74'ü takip eden tedavi almıştı. Olaparib kolundaki hastaların %42'si ve plasebo kolundaki hastaların %55'i takip eden tedavi olarak platinum almıştı. Olaparib kolundaki hastaların %1'i ve plasebo kolundaki hastaların %15'i takip eden tedavi olarak PARP inhibitörü almıştı. Olaparib ve plasebo kollarında birinci takip eden platinum-içeren tedavi alan hastaların 33'ünden (%36) ve 28'inden (%45) sırasıyla 8 ve 6 hastada stabil hastalık bildirilirken sırasıyla 1 ve 2 hastada yanıt vardı.

Primer sonlandırma noktası, randomizasyondan hastalık kanıtları veya ölüm olmayan hastaları değerlendirmek üzere modifiye edilen Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak BICR ile belirlenen progresyona kadar geçen süre şeklinde tanımlanmıştır. Sekonder etkililik sonlandırma noktaları genel sağkalım (OS), randomizasyondan ikinci progresyona veya ölüme kadar geçen süre (PFS2), randomizasyondan birinci takip eden anti-kanser tedavisine veya ölüme kadar geçen süre (TFST), objektif yanıt

oranı (ORR), yanıt süresi (DoR), yanıt oranı, yanıta kadar geçen süre ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) içermekteydi.

Çalışma, plaseboya karşı olaparib için PFS'de istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşmeyi göstermiştir (Tablo 13). BCIR ile yapılan PFS değerlendirmesi araştırmacı değerlendirmesi ile uyumluydu.

En son OS analizinde hayatta ve izlemde kalan hastaların yüzdesi olaparib kolunda %28 ve plasebo kolunda %18 idi.

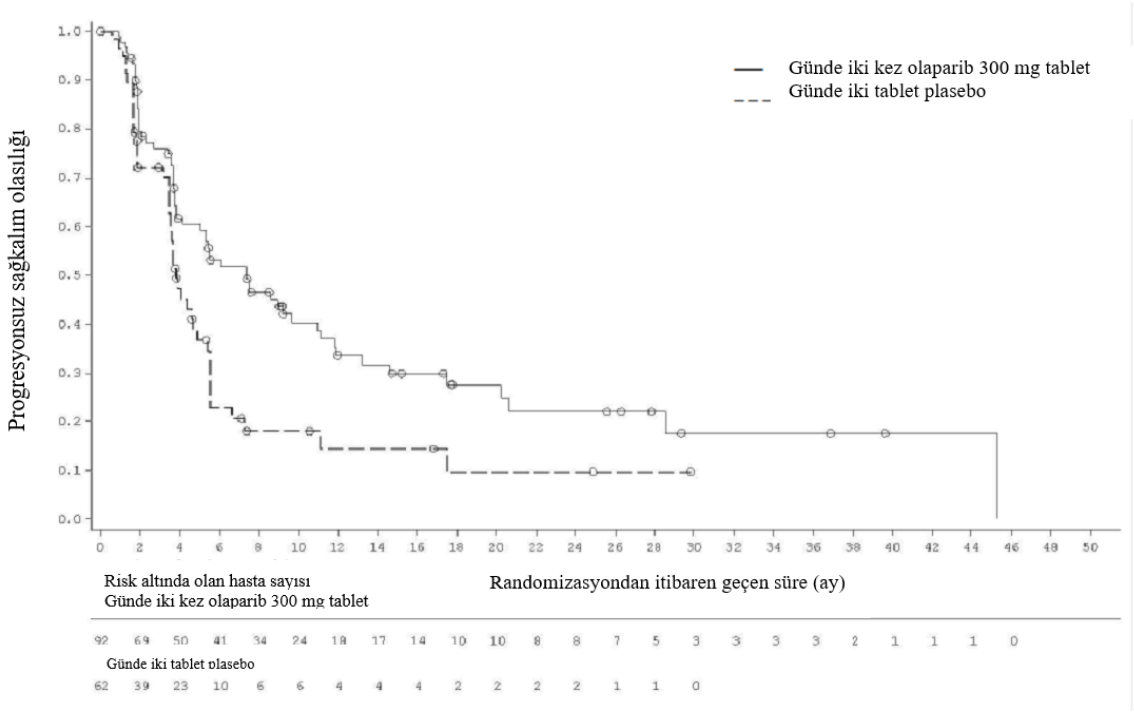
Tablo 13: POLO'da pankreasın gBRCAm metastatik adenokarsinomu olan hastalar için etkililik sonuçları

	Olaparib 300 mg bd	**Plasebo**
PFS (68% olgunluk)[a,b] (BICR, DCO 15 Ocak 2019)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Medyan süre, ay (%95 GA)	7,4 (4,14 – 11,01)	3,8 (3,52 – 4,86)
HR (%95 GA)[c,d]	0,53 (0,35 – 0,82)	
P değeri (2-taraflı)	p = 0,0038	
OS (%70 olgunluk)[e] (DCO 21 Temmuz 2020)		
Olay sayısı/toplam hasta sayısı (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Medyan süre, ay (%95 GA)	19,0 (15,28 – 26,32)	19,2 (14,32 – 26,12)
HR (%95 GA) [d]	0,83 (0,56 – 1,22)	
P değeri (2-taraflı)	p = 0,3487	

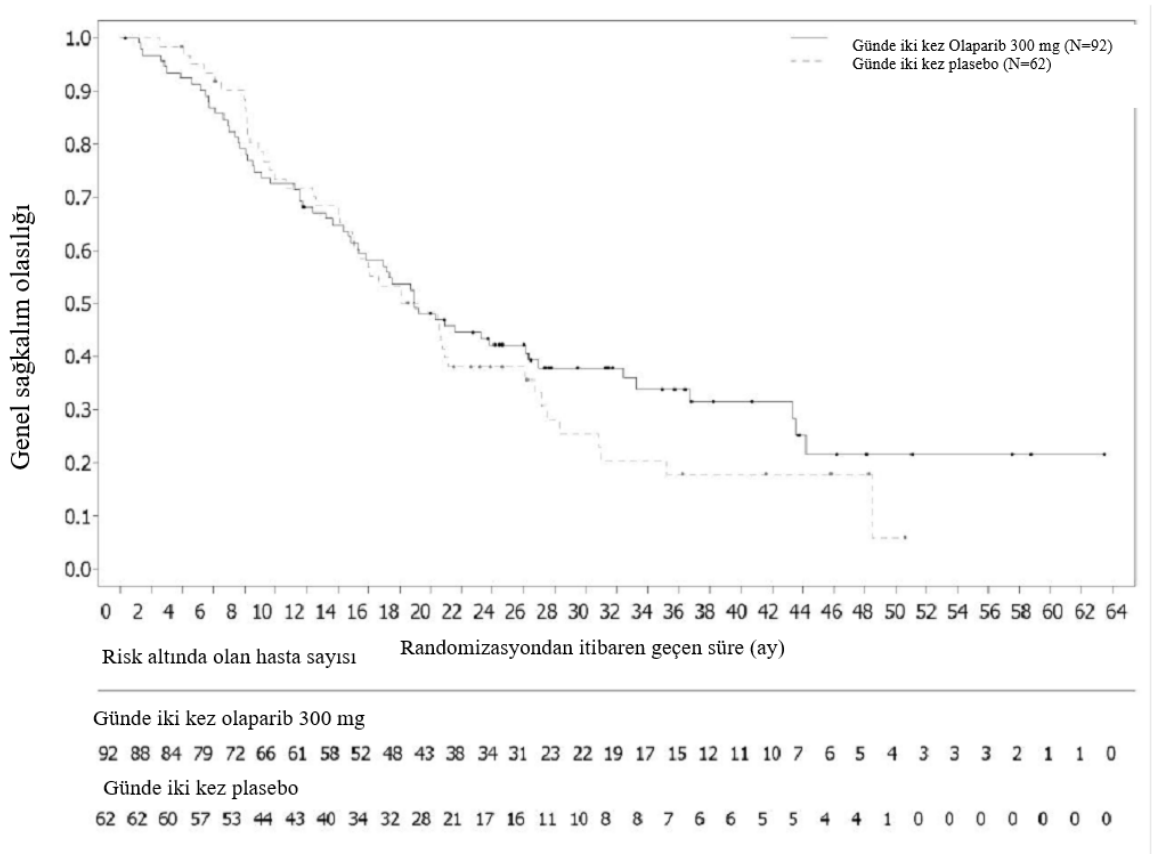
[a] Kaplan–Meier hesaplamalarına göre 12 ve 24.aylarda hayatta ve progresyonsuz kalan hastaların oranı olaparib için sırasıyla %34 ve %22, plasebo için sırasıyla %15 ve %10 idi.
[b] PFS için sansürlenmiş hastalarda medyan izlem süresi olaparib kolunda 9,1 ay ve plasebo kolunda 3,8 ay idi.
[c] < 1 olan değerler olaparib lehinedir.
[d] Analiz log-sıra testi kullanılarak yapılmıştır.
[e] OS için sansürlenmiş hastalarda medyan izlem süresi olaparib kolunda 31,3 ay ve plasebo kolunda 23,9 ay idi.

bd Günde 2 kez; CI Güven aralığı; HR Tehlike oranı; OS Genel Sağkalım; PFS Progresyonsuz sağkalım.

Şekil 14: POLO: gBRCAm metastatik adenokarsinomlu hastalar için Kaplan-Meier PFS grafiği (%68 olgunluk – BICR, DCO 15 Ocak 2019)



Şekil 15: POLO: gBRCAm metastatik adenokarsinomlu hastalar için Kaplan-Meier OS grafiği (%70 olgunluk, DCO 21 Temmuz 2020)



BRCA1/2-mutasyonlu metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri:

PROfound Çalışması

LYNPARZA'nın etkililiğinin araştırmacı tarafından seçilen NHA ([yeni hormonal ajan] enzalutamid veya abirateron asetat) sınıfı bir karşılaştırma ilacı kolu ile karşılaştırmalı şekilde değerlendirilmiş olduğu bir Faz III randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışmada olaparibin güvenliliği ve etkililiği metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) görülen erkeklerde araştırılmıştır.

Hastaların metastatik prostat kanserine ve/veya CRPC'ye yönelik önceki tedavi için uygulanan NHA sırasında progresyon sergilemiş olması gerekiyordu. A Kohortuna dahil edilmeleri için hastaların BRCA1 ya da BRCA2 genlerinde yıkıcı ya da şüpheli yıkıcı mutasyonlar olması gerekiyordu. ATM mutasyonları olan hastalar da A Kohortuna randomize edilmişti ancak bu hasta alt grubunda pozitif fayda-risk kanıtlanamamıştır. Diğer genlerde mutasyonları olan hastalar B Kohortuna randomize edilmiştir.

Bu çalışmada 387 hasta olaparib LYNPARZA (günde iki defa 300 mg [2 x 150 mg tablet]) veya karşılaştırma ilacı almak üzere 2/1 oranında randomize edilmiştir. Kohort A'da 245 hasta (162 olaparib, 83 karşılaştırma ilacı), Kohort B'de ise 142 hasta (94 olaparib, 48 karşılaştırma ilacı) yer almıştır. Hastalar önceki taksan kullanımına ve ölçülebilir hastalık kanıtına göre basamaklandırılmıştır. Tedavi hastalık progresyonuna kadar sürmüştür. Karşılaştırma ilacına randomize edilmiş olan hastalara, BICR ile radyolojik progresyonun doğrulanması durumunda, olaparibe geçiş yapma seçeneği sunulmuştur. Tümörlerinde BRCA1m, BRCA2m tespit edilmiş olan hastalar, lokal test sonucu kullanılarak kaydedilen 3 hasta dışında prospektif Merkezi testlere göre kaydedilmiştir. PROfound'da BRCA1 ya da BRCA2 mutasyonu olan 160 hastadan 114 hasta tanımlanmış BRCA1/2 mutasyonunun köken olarak germ hattı mı yoksa somatik mi olduğunu belirlemek üzere retrospektif olarak test edilmiştir. Bu hastalar içerisinde germ hattı kan örneğinde 63 BRCA1/2 mutasyonu tanımlanmış ve bu nedenle germ hattı kökenli oldukları belirlenmiştir. Kalan 51 hastada germ hattı kan örneğinde BRCA1/2 mutasyonu tanımlanmış tümör tespit edilmemiş bu nedenle BRCA1/2 mutasyonlarının somatik kökenli olduğu belirlenmiştir. Kalan 46 hasta için somatik ya da germ hattı kökeni bilinmemektedir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri, BRCA1/2 mutasyonları olan hastalarda olaparib ve karşılaştırma ilacı kolları arasında genellikle iyi dengelenmişti. Medyan yaş, olaparib ve karşılaştırma ilacı kollarında sırasıyla 68 yaş ve 67 yaştı. Olaparib kolundaki önceki tedavi %71 taksan, %41 enzalutamid, %37 abirateron asetat ve %20 enzalutamid ve abirateron asetat şeklindeydi. Karşılaştırma ilacı kolundaki önceki tedavi %60 taksan, %50 enzalutamid, %36 abirateron asetat ve %14 enzalutamid ve abirateron asetat şeklindeydi. Olaparib kolundaki hastaların yüzde elli sekizi (%58) ile karşılaştırma ilacı kolundaki hastaların %55'inde çalışmaya girişte ölçülebilir hastalık vardı. Kemik, lenf düğümü, solunum yolları ve karaciğer metastazları olan hastaların oranı olaparib kolunda sırasıyla %89, %62, %23 ve %12 ilen karşılaştırma ilacı kolunda sırasıyla %86, %71, %16 ve %17 idi. Her iki tedavi kolundaki hastaların çoğunda ECOG 0 ya da 1'di (%93). Başlangıç ağrı skorları (BPI-SF en kötü ağrı), olaparib kolunda 0-<2 (552), 2-3 (%10)) ya da >3 (%34) ve karşılaştırma ilacı kolunda ise 0-<2 (%45), 2-3 (%7) ya da >3'tü (%45). Medyan başlangıç PSA olaparib kolunda 57,48 mcg/L ve karşılaştırma ilacı kolunda 103,95 mcg/L idi.

Çalışmanın primer sonlanma noktası, Kohort A'da RECIST 1.1 (yumuşak doku) ve Prostat Kanseri Çalışma Grubu (PCWG3) (kemik) kullanılarak tespit edilen radyolojik progresyonsuz

sağkalım (rPFS) olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder sonlanma noktaları arasında BICR tarafından doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR), BICR tarafından tespit edilen rPFS, ağrı progresyonuna kadar geçen süre (TTPP) ve genel sağkalım (OS) bulunuyordu.

Çalışma, Kohort A'da karşılaştırma ilacı karşısında olaparib için BICR tarafından değerlendirilen rPFS ve nihai OS için istatistiksel açıdan önemli iyileşmeyi kanıtlamıştır.

BRCA1/2 mutasyonları olan hastalar için sonuçlar Tablo 14'te sunulmaktadır. BRCA1/2m hastalarında araştırmacının seçtiği NHA koluna karşı olaparib için BICR tarafından değerlendirilen rPFS'te istatistiksel açıdan önemli iyileşme vardı. Nihai OS analizi, LYNPARZA ve karşılaştırma ilacına randomize edilmiş BRCA1/2m hastalarında nominal olarak istatistiksel açıdan önemli iyileşme göstermiştir.

Tablo 14: PROfound'da BRCA1 /2-mutasyonlu mCRPC hastalarındaki kilit etkililik bulgularının özeti

	Günde iki defa olaparib 300 mg (N=102)	**Araştırmacı tarafından seçilen NHA (N=58)**
BICR ile rPFS[a,b,c] DCO 4 Haziran 2019		
Olay sayısı / toplam hasta sayısı (%)	62/102 (61)[c]	51/58 (88)[c]
Medyan rPFS (%95 GA) [ay]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (%95 GA)[c]	0,22 (0,15, 0,32)	
BICR ile doğrulanmış ORR[a]		
Objektif yanıt verenlerin sayısı/başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan toplam hasta sayısı (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Olasılık oranı (%95 GA)	NC (NC, NC)	
OS[a] DCO 20 Mart 2020[c]		
Olay sayısı / toplam hasta sayısı (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Medyan OS (%95 GA) [ay]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (%95 GA)	0,63 (0,42, 0,95)	

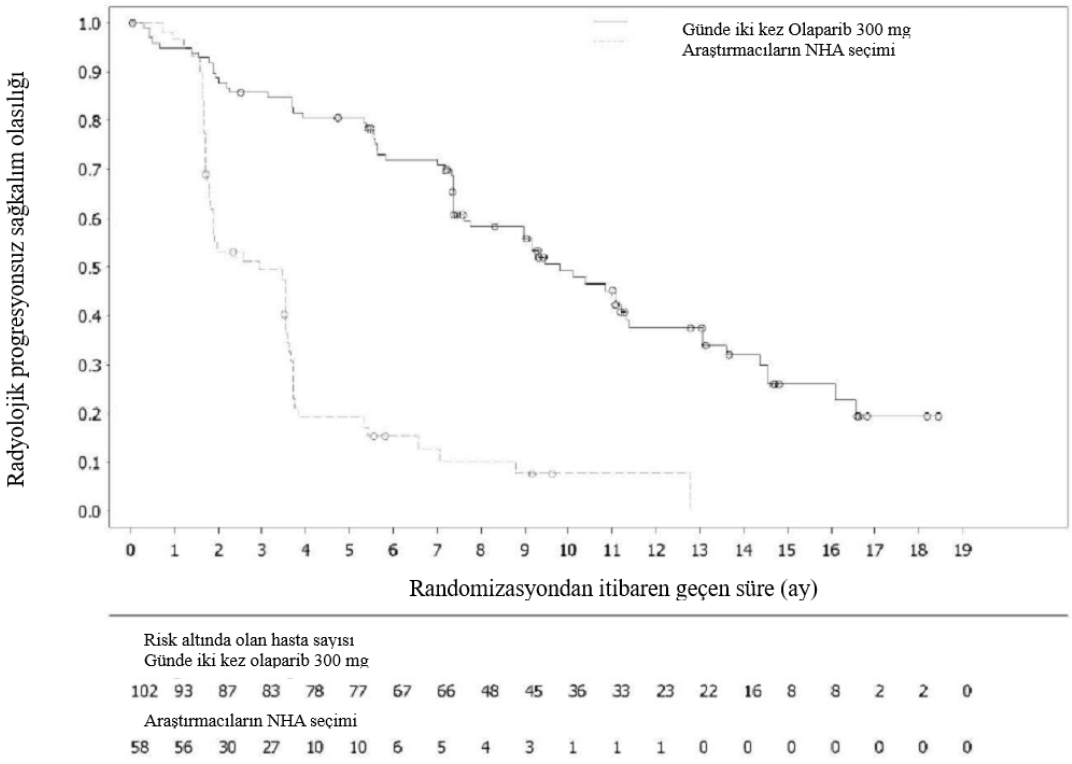
a Multiplisite açısından kontrol edilmemiştir

[b] rPFS %71 olgunluk

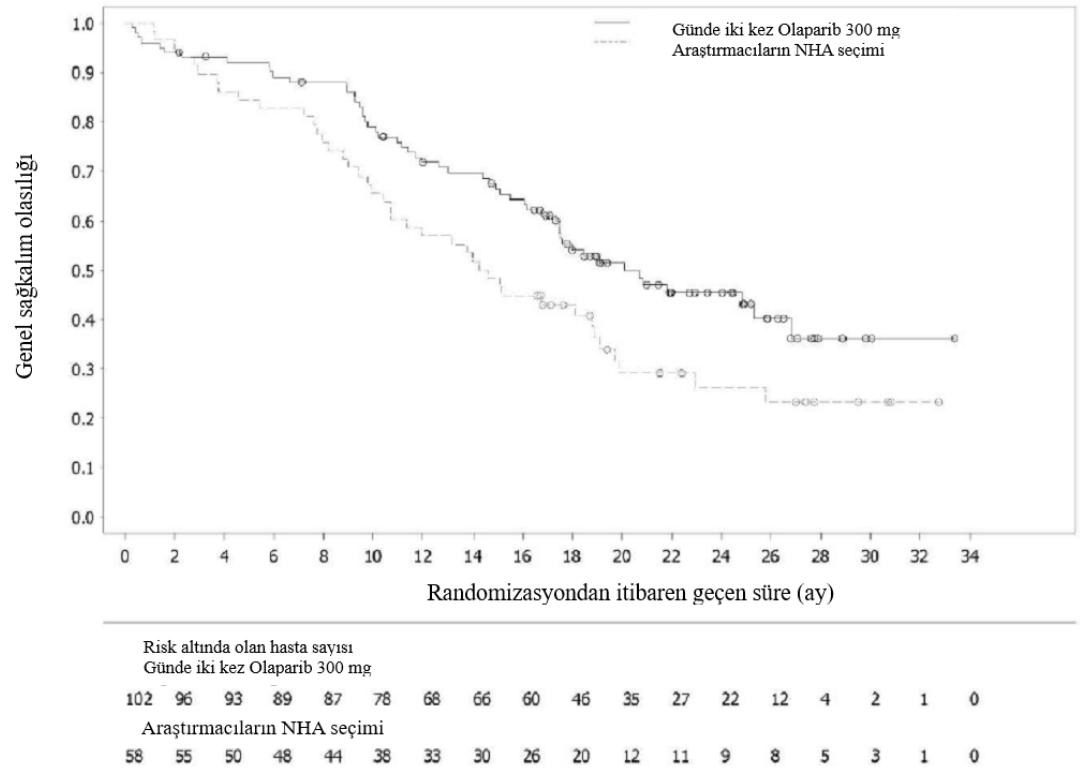
[c] HR ve GA, tedavi, faktör ve faktör etkileşimine göre tedavi terimlerini içeren Cox orantısal risk modeli kullanılarak hesaplanmıştır.

bd Günde iki kez; BICR Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme; GA Güven aralığı; HR Tehlike oranı; NC Hesaplanamaz; NHA Yeni hormonal ajan; ORR Objektif yanıt oranı; OS Genel sağkalım; rPFS Radyolojik progresyonsuz sağkalım

Şekil 16: BRCA1/2m hastaları: Kaplan Meier rPFS grafiği (BICR ile)



Şekil 17: BRCA1/2m hastaları: Kaplan-Meier OS grafiği



Birinci basamak mCRPC ortamındaki hastaların tedavisi

PROpel

Olaparibin güvenliliği ve etkililiği, plasebo artı abirateron karşılaştırma koluna karşı abirateron (günde bir kez 1000 mg [2 x 500 mg tablet]) ile kombinasyon halindeki LYNPARZA'nın (300 mg [2 x 150 mg]) etkililiğini değerlendiren bir Faz III randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) olan erkeklerde incelenmiştir. Her iki koldaki hastalara ayrıca günde iki kez 5 mg prednizon veya prednizolon verilmiştir.

Çalışma, histolojik olarak doğrulanmış prostat adenokarsinomu ve kemik veya CT/MRI taramasında belgelenmiş en az bir metastatik lezyon olarak tanımlanan metastatik durumu olan ve mCRPC ortamında daha önce kemoterapi veya NHA almamış olan tedavi görmemiş 796 hastayı (1:1 randomizasyon; 399 olaparib/abirateron:397 plasebo/ abirateron) randomize etmiştir. mCRPC evresinden önce, tedavinin randomizasyondan en az 12 ay önce durdurulması koşuluyla, tedavi sırasında PSA progresyonu (klinik veya radyolojik) göstermeyen NHA'larla (abirateron hariç) tedaviye izin verilmiştir. 4 haftalık bir arınma dönemi olması koşuluyla birinci nesil antiandrojen ajanlarla (ör., bikalutamid, nilutamid, flutamid) tedaviye de izin verilmiştir. Lokalize prostat kanseri ve metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHSPC) evresinde neoadjuvan/adjuvan tedavi sırasında, bu tür bir tedavi sırasında veya hemen sonrasında herhangi bir hastalık progresyonu belirtisi görülmediği sürece dosetaksel tedavisine izin verilmiştir. Tüm hastalara bir GnRH analogu verilmiş veya daha önce bilateral orşiektomi yapılmıştır. Hastalar, metastazlara (yalnızca kemik, viseral ya da diğer) ve mHSPC evresinde dosetaksel tedavisine (evet ya da hayır) göre katmanlandırılmıştır. Altta yatan hastalığın progresyonunun radyolojik olarak ortaya konmasına veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri iki tedavi kolu arasında dengeliydi. Hastaların medyan yaşı genel olarak 69 idi ve hastaların çoğunluğu (%71) 65 yaş ve üstü gruptaydı. Yüz seksen dokuz hasta (%24) mHSPC evresinde daha önce dosetaksel tedavisi görmüştür. Toplamda 434 (%55) hastada kemik metastazı (kemikte olup başka bir uzak yerde olmayan metastazlar), 105 (%13) hastada viseral metastaz (bir organda örneğin karaciğer, akciğer gibi uzak yumuşak doku metastazı) ve 257 (%32) hastada başka metastazlar (bu, örneğin kemik metastazları ve uzak lenf düğümleri olan hastalar veya yalnızca uzak lenf düğümlerinde hastalığı olan hastaları kapsar) vardı. Her iki koldaki hastaların çoğunda (%70) ECOG performans durumu 0'dı. Olaparib grubunda 103 (%25,8) ve plasebo grubunda 80 (%20,2) semptomatik hasta vardı. Semptomatik hastalar, Kısa Ağrı Envanteri-Kısa Form (BPI-SF) madde #3 skoru ≥ 4 ve/veya başlangıçta opiyat kullanımı ile karakterize edilmiştir.

Hasta kaydı biyobelirteç durumuna bağlı değildi. HRR gen mutasyonu durumu, FAS popülasyonunda tedavi etkisinin tutarlılığını değerlendirmek üzere ctDNA ve tümör doku testleri ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Test edilen hastaların 198'i ve 118'i sırasıyla ctDNA ve tümör dokusu ile belirlendiği gibi HRRm idi. İki kol arasında HRRm hastalarının dağılımı iyi dengelenmişti.

Primer sonlanım noktası, RECIST 1.1 ve PCWG-3 kriterlerine (kemik) dayalı araştırmacı değerlendirmesi ile belirlenen, randomizasyondan radyolojik progresyona kadar geçen süre olarak tanımlanan rPFS idi. Kilit sekonder etkililik sonlanım noktası genel sağkalımdı (OS). Diğer sekonder sonlanım noktaları arasında PFS2, TFST ve HRQoL bulunuyordu.

Çalışma, araştırmacı tarafından HR 0,66; %95 GA 0,54, 0,81; p<0,0001; olaparib/abirateron kolunda medyan rPFS 24,8 ay ve plasebo/abirateron kolunda 16,6 ay şeklinde değerlendirildiği gibi, plasebo/abirateron ile karşılaştırıldığında olaparib/abirateron için radyolojik hastalık progresyonu veya ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sergileyerek birincil sonlanım noktasını karşılamıştır. Araştırmacı tarafından yapılan rPFS değerlendirmesi, körleştirilmiş bağımsız merkezi radyolojik (BICR) inceleme ile desteklenmiştir. BICR tarafından rPFS'nin duyarlılık analizi, HR 0,61 ile araştırmacı tarafından yapılan analizle tutarlıydı; %95 GA 0,49, 0,74; p<0,0001; medyan rPFS sırasıyla olaparib/abirateron kolunda 27,6 ay ve plasebo/abirateron kolunda 16,4 ay.

Alt grup sonuçları, mHSPC evresinde önceden taksan alan ya da almayan hastalar, başlangıçta farklı metastatik hastalığı (viseral, yalnızca kemik ve diğer) olan hastalar ve HRRm'si olan veya olmayan hastalar dahil olmak üzere önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda plasebo/abirateron ile karşılaştırıldığında olaparib/abirateron için genel sonuçlarla tutarlıydı (Şekil 20).

Etkililik sonuçları Tablo 15, Tablo 16, Şekil 18 ve Şekil 19'da sunulmaktadır.

Tablo 15: PROpel'de mCRPC hastalarının tedavisine yönelik kilit etkililik bulgularının özeti

	Olaparib/abirateron N = 399	**Plasebo/abirateron N = 397**
rPFS (araştırmacı değerlendirmesine göre) (%50 olgunluk) (DCO 30 Temmuz 2021)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Medyan süre (%95 GA) (ay)	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (%95 GA)[a]	0,66 (0,54, 0,81)	
p-değeri[b]	< 0,0001	
Nihai OS (%48 olgunluk) (DCO 12 Ekim 2022)		
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Medyan süre (%95 GA) (ay)	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0 39,3)
HR (%95 GA)[a]	0,81 (0,67, 1,00)	
p-değeri[b]	p=0,0544	
36. ayda sağ olanların yüzdesi (%95 GA)	56,9 (51,7, 61,7)	49,5 (44,3, 54,5)

[a] HR ve GA primer birleştirme stratejisinde seçilen değişkenler için ayarlanan bir Cox orantısal tehlike modeli kullanılarak hesaplanmıştır: metastazlar, mHSPC evresinde dosetaksel tedavisi. Eşitlik bulunan sonuçlar için Efron yaklaşımı kullanılmıştır. HR < 1, olaparib 300 mg bd +abirateron 100 mg qd lehinedir.

[b] 2 taraflı p-değeri, primer birleştirme stratejisinde seçilen aynı değişkenlere göre katmanlandırılmış log-sıra testi kullanılarak hesaplanmıştır

[c] Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır

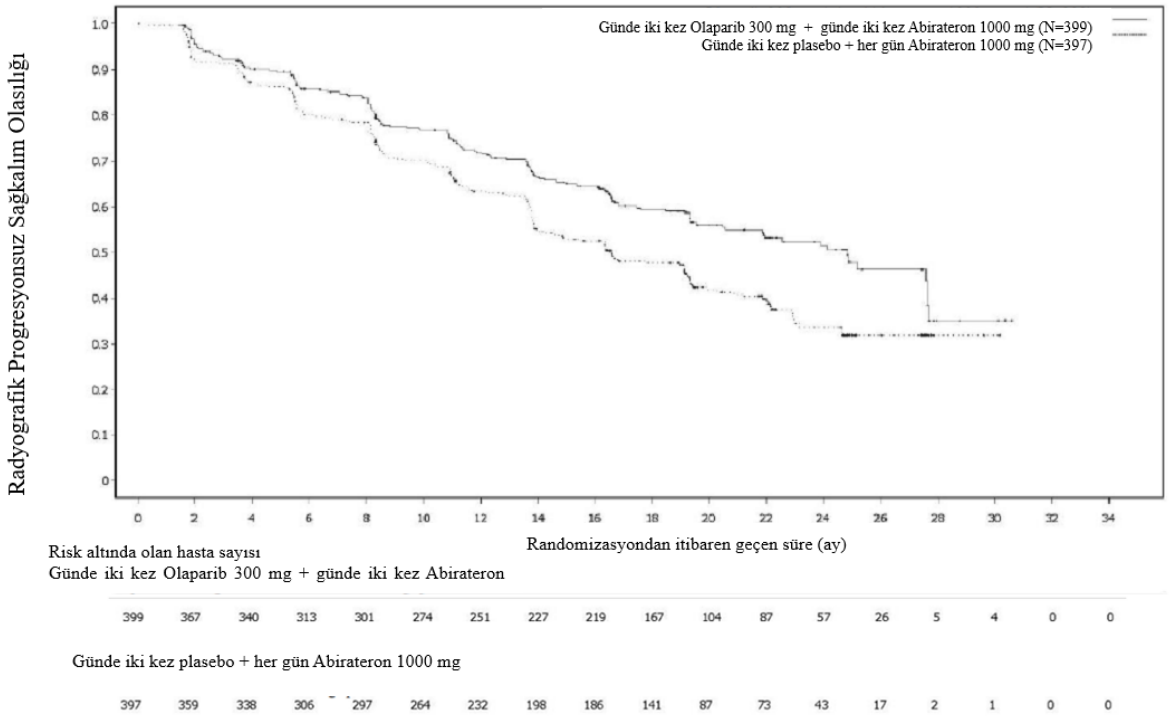
Tablo 16: Araştırmacı değerlendirmesi ile rPFS alt grup analizleri - PROpel (DCO 30 Temmuz 2021)

	Olaparib / abirateron	**Plasebo/abirateron**
Araştırmacı değerlendirmesi ile Radyolojik Progresyonsuz Sağkalım (rPFS)		
Agrega HRRm Alt Grup Analizleri[a]		
HRRm	**N = 111**	**N = 115**
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Medyan (ay)	NC	13,86
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,50 (0,34, 0,73)	
HRRm Dışı	**N = 279**	**N = 273**
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Medyan (ay)	24,11	18,96
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,76 (0,60, 0,97)	
Agrega BRCAm Alt Grup Analizleri[a]		
BRCAm	**N = 47**	**N = 38**
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Medyan (ay)	NC	8,38
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,23 (0,12, 0,43)	
BRCAm Dışı	**N = 343**	**N = 350**
Olay sayısı: Toplam hasta sayısı (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Medyan (ay)	24,11	18,96
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,76 (0,61, 0,94)	

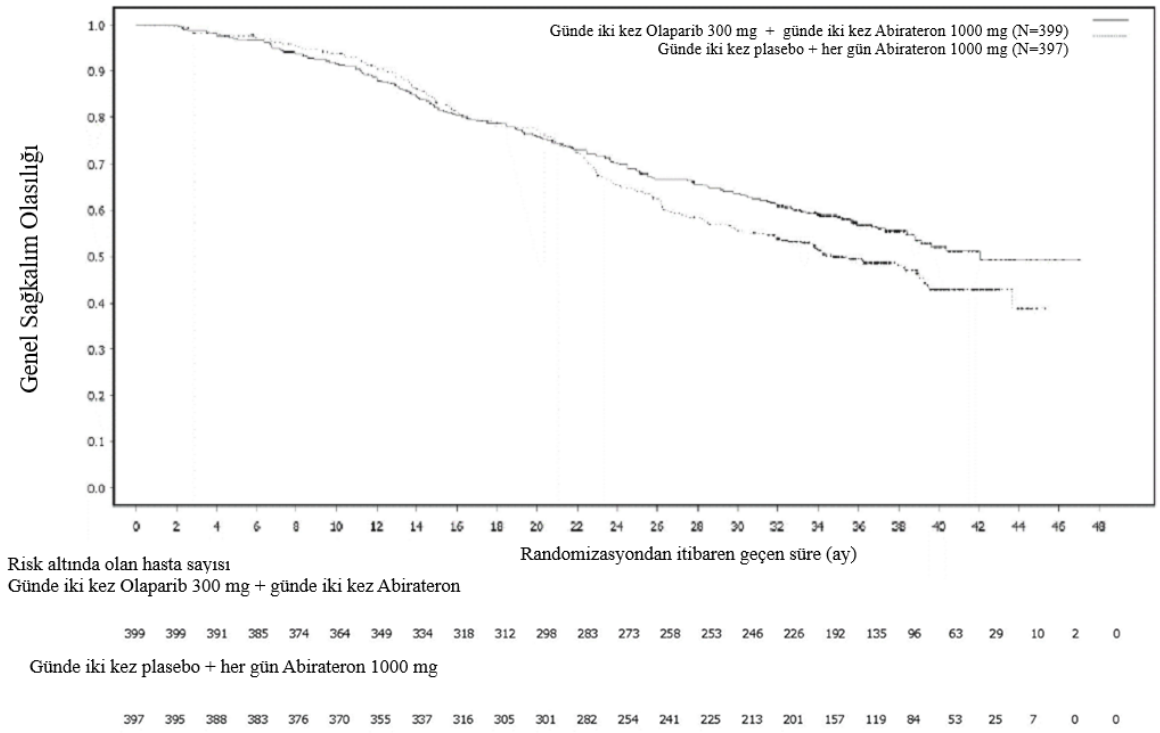
[a] Agrega alt grupları, ctDNA'dan ve doku bazlı gruplamalardan elde edilmiştir.

[b] Analiz, tedavi grubu, alt grup faktörü ve alt grup etkileşimine göre tedavi terimlerini içeren Cox orantısal risk modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Profil olasılığı yöntemi kullanılarak hesaplanan güven aralığı. HR <1, olaparib 300 mg bd lehinedir.

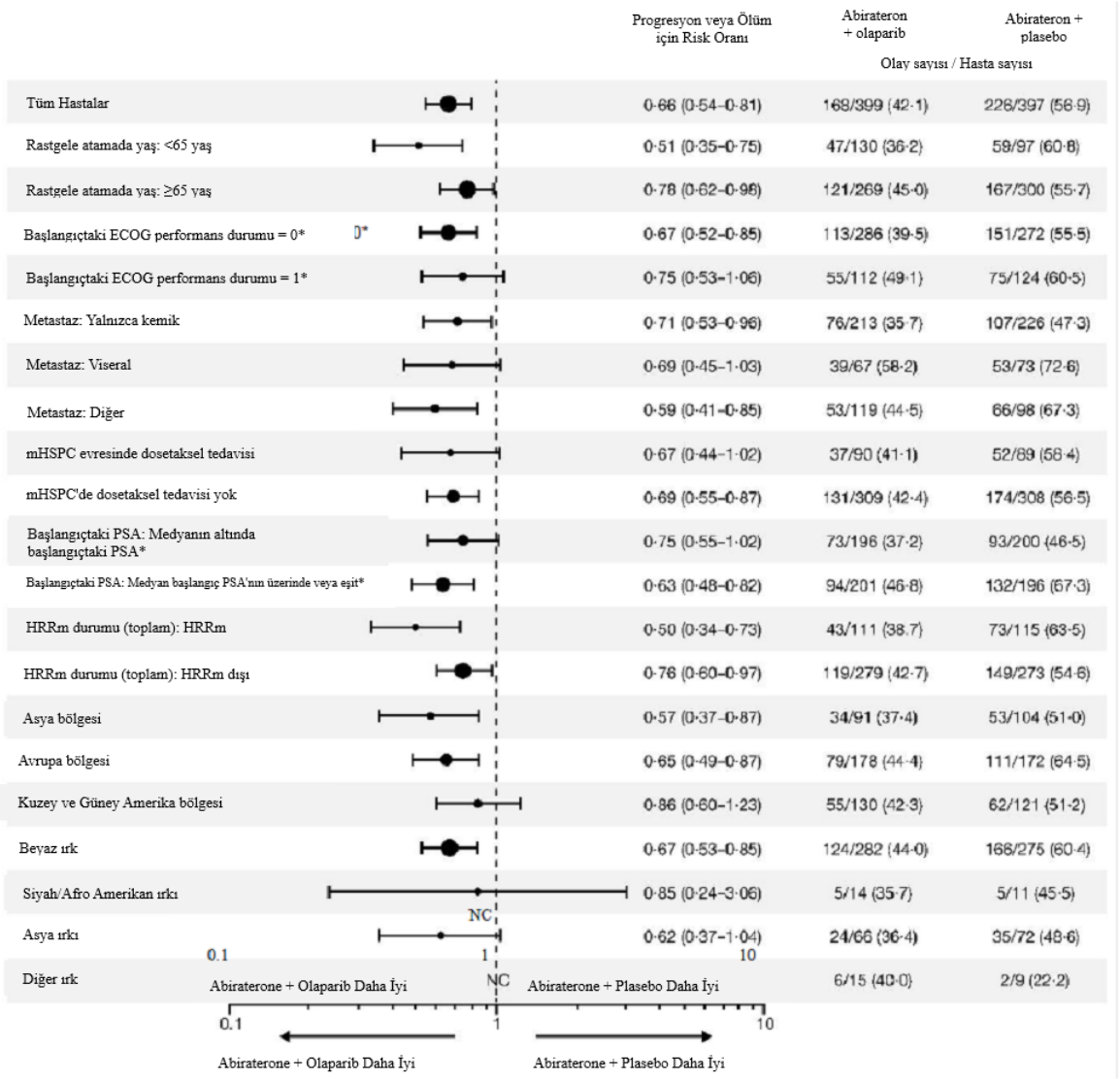
Şekil 18: PROpel: PROpel: Kaplan Meier rPFS grafiği (araştırmacı tarafından değerlendirilen) (%50 olgunluk) DCO 30 Temmuz 2021



Şekil 19 PROpel: Kaplan-Meier OS grafiği (%48 olgunluk) DCO 12 Ekim 2022



Şekil 20: PROpel: rPFS alt grup analizinin meta-analiz diyagramı (araştırmacı tarafından değerlendirilen) (%50 olgunluk) DCO 30 Temmuz 2021)



Her alt grup analizi, tedavi, faktör ve faktör etkileşimine göre tedavi terimlerini içeren Cox orantısal risk modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Tehlike oranı < 1, olaparible daha düşük progresyon riski anlamına gelir. Bir dairenin boyutu olay sayısıyla orantılıdır.

*Başlangıç değerlendirmesi olmayan hastaları kapsamaz. GA: güven aralığı, ECOG: Doğu Ortak Onkoloji Grubu; HRRm: homolog rekombinasyon onarımı gen mutasyonu; mHSPC: metastatik hormon duyarlı prostat kanseri; NC: hesaplanamaz; PSA: prostat spesifik antijen.

Pediyatrik popülasyon

LYNPARZA'nın 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. D0816C00025 çalışması, standart tedavi seçeneği bulunmayan, nüks etmiş veya refrakter solid tümörleri ya da primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri (lenfoid maligniteler hariç) olan ve ≥6 ay ile <18 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda, LYNPARZA monoterapisinin güvenliliğini, tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini, farmakodinamiğini ve ön etkinliğini araştırmak üzere yürütülen Faz 1, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmaydı.

Çalışma, lokal test ile homolog rekombinasyon onarımı (HRR) yetersizliği veya HRR gen mutasyonu ya da merkezi test ile gBRCA mutasyonu saptanan, ≥6 yaş ile <18 yaş aralığında toplam 16 hastayı kaydetti. LYNPARZA, 1. gün tek doz olarak uygulandı, ardından sürekli olarak günde iki kez verildi. Kayıt edilen 16 hastanın 13'ü (≥12 yaş ile <18 yaş) günde iki kez 300 mg olaparib tablet aldı; 3'ü (≥6 yaş ile <12 yaş) ise günde iki kez 200 mg olaparib tablet aldı; tedavi hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar sürdürüldü. Başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan 12 katılımcıda objektif yanıt gözlenmedi. Çalışmanın sonuçları, bu kullanımın yararlarının risklerinden üstün olduğu sonucunu desteklememektedir. Pediatrik kullanım bilgileri için bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Olaparibin 300 mg tablet dozundaki farmakokinetiği, ~7 L/saatlik görünür plazma klirensi, ~158 L'lik görünür dağılım hacmi ve 15 saatlik terminal yarılanma ömrü ile karakterizedir. Çoklu dozlama ile 1.8'lik EAA birikme oranı gözlenmiştir ve farmakokinetiğin düşük bir ölçüde zamana bağımlı olduğu görülmüştür.

Emilim:
Olaparibin tablet formülasyonu (2 x 150 mg) ile oral uygulanması sonrasında emilim hızlı olup, medyan doruk plazma konsantrasyonlarına tipik olarak doz uygulamasından 1.5 saat sonra ulaşılır.
Yiyecekler ile birlikte uygulama olaparib emiliminin hızını azaltmış (t_{maks} 2.5 saat gecikmiş ve C_{maks} yaklaşık %21 azalmıştır); fakat emilimin boyutunu anlamlı ölçüde etkilememiştir (EAA %8 artmıştır). Dolayısıyla LYNPARZA, aç veya tok karnına alınabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:
İn vitro plazma proteinlerine bağlanması, klinik olarak anlamlı olan 10 mcg/mL'lik konsantrasyonlarda yaklaşık %82'dir.

İn vitro koşullarda olaparibin insan plazma proteinlerine bağlanma oranı doz bağımlıdır; bağlanan kısım 1 mcg/mL'de yaklaşık %91 iken, 10 mcg/mL'de %82 ve 40 mcg/mL'de %70'e düşmüştür. Saflaştırılmış protein çözeltilerinde albümine bağlanan olaparib fraksiyonu yaklaşık %56 olup, olaparib konsantrasyonlarından bağımsızdır. Aynı analiz kullanılarak, alfa-1 asit glikoproteine bağlanan fraksiyon 10 mcg/mL'de %29 iken, daha yüksek konsantrasyonlarda azalmış bağlanma eğilimi gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:
İn vitro koşullarda CYP3A4/5'lerin olaparibin metabolizmasından esasen sorumlu izoenzimler olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).
Kadın hastalara ^{14}C-olaparibin oral yolla verilmesinden sonra değişmemiş olaparib plazmadaki radyoaktivitenin büyük kısmını oluşturmuş (%70) ve gerek idrar gerekse feçeste bulunan ana bileşen olmuştur (dozun sırasıyla %15'i ve %6'sı). Olaparibin metabolizasyonu yaygındır. Metabolizmanın büyük kısmı oksidasyon reaksiyonlarına dayanmakta ve üretilen bileşenlerin bir kısmı sonrasında glukuronid veya sülfat konjügasyonuna uğramaktadır. Plazma, idrar ve feçeste sırasıyla 20, 37 ve 20'ye kadar metabolit tespit edilmiştir ve bunların çoğu dozlanan materyalin <%1'ini temsil etmektedir. Bir açık halkalı piperazin-3-ol kısmı ve iki mono-oksijenli metabolit (her biri yaklaşık %10) dolaşımdaki başlıca bileşenler olup, mono-oksijenli metabolitlerden birinin ayrıca dışkıdaki majör metabolit olduğu belirlenmiştir (idrar ve

feçesteki radyoaktivitenin sırasıyla %6'sı ve %5'i).

Olaparib, *in vitro* olarak UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 veya CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya 2E1'i çok az inhibe etmiş/hiç inhibe etmemiştir ve bu CYP enzimlerinin herhangi birinin klinik olarak anlamlı, zamana bağlı bir inhibitörü olması beklenmez. Olaparib, UGT1A1'i *in vitro* olarak inhibe etmiştir, ancak PBPK simülasyonları bunun klinik önemi olmadığını düşündürmektedir. Olaparib, *in vitro* olarak dış akım taşıyıcısı P-gp'nin bir substratıdır, ancak bunun klinik olarak anlamlı olması olası değildir (bkz. bölüm 4.5).

İn vitro koşullardan elde edilen veriler olaparibin OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP veya MRP2 substratı olmadığını ve OATP1B3, OAT1 veya MRP2'nin inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:
Tek bir ^{14}C-olaparib dozundan sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %86'sı 7 günlük toplama süresi içinde tespit edilmiştir. Bunun yaklaşık %44'ü idrar ile, yaklaşık %42'si feçes iledir. Materyalin çoğu metabolitler halinde atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
LYNPARZA isimli ürünümüzün doz ve / veya zaman açısından etkin madde farmakokinetiğinin doğrusallığı / doğrusal olmaması durumu uygulanabilir değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Popülasyon bazlı farmakokinetik analizlerde hasta yaşı, vücut ağırlığı veya ırkı (Beyaz ve Japon hastaları içerir) anlamlı eşdeğişkenler olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 51 ila 80 mL/dk) olan hastalarda EAA değeri %24, C_{maks} değeri %15 artmıştır. LYNPARZA hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalara herhangi bir doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir.

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 31 ila 50 mL/dk) olan hastalarda EAA değeri %44, C_{maks} değeri %26 artmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için LYNPARZA dozunun ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Ağır derecede böbrek yetmezliği veya son evre böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması A) görülen hastalarda EAA %15, Cmaks ise %13 artarken, orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması B) görülen hastalarda EAA %8, Cmaks ise %13 artmıştır. Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda LYNPARZA dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh sınıflandırması C) olan hastalarla ilgili veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Farmakokinetik D0816C00025 çalışmasında olaparibin farmakokinetiği, ≥6 yaş ile <18 yaş aralığındaki 14 çocuk ve ergende değerlendirildi; bu hastalar ya günde iki kez 300 mg (8 hasta, 12–<18 yaş) ya da günde iki kez 200 mg (3 hasta, 6–11 yaş) aldı. Sinyal tanımlama fazında tedavi edilen 3 ek hasta ise hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar günde iki kez 300 mg LYNPARZA tablet (12–<18 yaş) aldı. Her iki grupta da plazma konsantrasyonu, 300 mg dozunda yetişkinlerle karşılaştırıldığında benzer maruziyet gösterdi.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite
Olaparib mutajenik potansiyel göstermemiştir; ancak *in vitro* koşullarda memeli hücrelerinde klastojeniktir. Olaparib, sıçanlara oral yolla verildiğinde kemik iliğinde mikro-çekirdekleri indüklemiştir. Bu klastojenisite, olaparibin bilinen farmakolojisi ile uyumludur ve insanda genotoksisite potansiyeline işaret etmektedir.

Tekrarlı doz toksisitesi
Sıçanlarda ve köpeklerde 6 aya varan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında olaparibin oral dozları iyi tolere edilmiştir. Her iki türde de toksisite için başlıca primer hedef organ kemik iliği olup, periferik hematoloji parametrelerinde ilişkili değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, klinik koşullarda görülenlerin altındaki maruziyetlerde ortaya çıkmış ve doz uygulamasına 4 hafta ara verildiğinde büyük oranda geri dönüşümlü olmuştur. *Ex vivo* tayinlerde insan kemik iliği hücrelerinin kullanıldığı çalışmalar da olaparibe doğrudan maruziyetin kemik iliği hücrelerinde toksisite ile sonuçlanabileceğini göstermiştir.

Üreme toksisitesi
Sıçanlara implantasyona kadar dozların uygulandığı dişi fertilite çalışmasında, bazı hayvanlarda östrus süresinde uzama görülmüş, buna karşın çiftleşme performansı ve gebelik oranı etkilenmemiştir. Diğer yandan embriyofetal sağkalımda hafif bir azalma olmuştur.
Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen embriyofetal gelişim çalışmalarında anlamlı maternal toksisite oluşturmayan doz düzeylerinde olaparib daha düşük embriyofetal sağkalıma, daha düşük fetal ağırlığa ve majör göz malformasyonları (örn., anoftalmi, mikroftalmi), omur/kaburga malformasyonları ve iç organ ve kemik anomalileri dahil fetal gelişim anomalilerine yol açmıştır.

Karsinojenisite
Olaparib ile karsinojenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Ekstrudat yardımcı maddeleri
Kopovidon K28
Kolloidal silikon dioksit

Ekstrüzyon sonrası yardımcı maddeler
Mannitol
Sodyum stearil fumarat

Kolloidal silikon dioksit

Tablet kaplaması
Hipromelloz 2910
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Alu/Alu perfore olmayan blister.
Ambalaj büyüklüğü:
56 film kaplı tablet (7 blister)
112 film kaplı tablet içeren çoklu ambalaj (56 tabletlik iki paket)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2018/637

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 21.11.2018
Ruhsat yenileme tarihi:10.09.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.10.2026