

# Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film.

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di olaparib.

Lynparza 150 mg compresse rivestite con film. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di olaparib.

Eccipiente con effetti noti: questo medicinale contiene 0,24 mg di sodio per compressa da 100 mg e 0,35 mg di sodio per compressa da 150 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Lynparza 100 mg compresse rivestite con film. Compressa biconvessa, ovale, di colore da giallo a giallo scuro, con "OP100" inciso su un lato e liscia sull'altro lato. Lynparza 150 mg compresse rivestite con film. Compressa biconvessa, ovale, di colore da verde a verde/grigio, con "OP150" inciso su un lato e liscia sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche. Cancro dell'ovaio.** Lynparza è indicato, in monoterapia, per il • trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) *BRCA1/2*-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino; • trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile del cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino. Lynparza in associazione con bevacizumab è indicato per il: • trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), definito dalla presenza di una mutazione *BRCA1/2* e/o di instabilità genomica (vedere paragrafo 5.1). **Cancro della mammella.** Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, e con mutazioni nella linea germinale *BRCA1/2*. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con cancro della mammella e recettore ormonale (HR)-positivo, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina. **Adenocarcinoma del pancreas.** Lynparza è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas e con mutazioni nella linea germinale di *BRCA1/2* che non hanno avuto una progressione di malattia dopo un minimo di 16 settimane di trattamento a base di platino in un regime chemioterapico di prima linea. **Cancro della prostata.** Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni *BRCA1/2* (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale. **4.2 Posologia e modo di**

**somministrazione.** Il trattamento con Lynparza deve essere avviato e supervisionato da un medico specializzato nell'impiego dei farmaci antitumorali. **Selezione dei pazienti. Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio avanzato *BRCA*-mutato.** Prima di iniziare la terapia con Lynparza per il trattamento di mantenimento di prima linea del cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado (EOC), cancro della tuba di Falloppio (FTC) o cancro peritoneale primitivo (PPC), le pazienti devono avere conferma di mutazioni deleterie o sospette deleterie germinali e/o somatiche dei geni di suscettibilità al cancro della mammella (*BRCA*) 1 o 2 utilizzando un metodo di analisi validato. **Trattamento di mantenimento del cancro dell'ovaio recidivante platino-sensibile.** Non è richiesto il test del *BRCA1/2* prima di utilizzare Lynparza in monoterapia per il trattamento di mantenimento di EOC, FTC o PPC recidivanti che sono in risposta completa o parziale alla terapia a base di platino. **Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro avanzato dell'ovaio HRD-positivo in associazione con bevacizumab.** Prima dell'avvio di Lynparza in associazione con bevacizumab per il trattamento di mantenimento di prima linea di EOC, FTC o PPC, è necessario confermare la presenza di una mutazione deleteria o sospetta deleteria *BRCA1/2* e/o di instabilità genomica determinata con un test validato (vedere paragrafo 5.1). **Cancro della mammella metastatico *gBRCA1/2*-mutato *HER2*-negativo.** Per i geni di suscettibilità germinale del cancro della mammella localmente avanzato o metastatico (*gBRCA1/2*) mutato e con recettore 2 del fattore di crescita epidermico (*HER2*)-negativo, i pazienti devono avere conferma di una mutazione deleteria o sospetta deleteria *gBRCA1/2* prima di iniziare il trattamento con Lynparza. La valutazione dello stato di mutazione di *gBRCA1/2* deve essere effettuata in un laboratorio specializzato che utilizzi un metodo di analisi validato. I dati che dimostrano l'affidabilità clinica dei test *BRCA1/2* nel cancro della mammella non sono attualmente disponibili. **Trattamento di mantenimento di prima linea dell'adenocarcinoma del pancreas metastatico *gBRCA*-mutato.** Per il trattamento di mantenimento di prima linea dell'adenocarcinoma del pancreas metastatico con mutazione *BRCA1/2* nella linea germinale, i pazienti devono avere la conferma di una mutazione deleteria o sospetta deleteria *gBRCA1/2* prima di iniziare il trattamento con Lynparza. La valutazione dello stato di mutazione di *gBRCA1/2* deve essere effettuata in un laboratorio specializzato che utilizzi un metodo di analisi validato. I dati che dimostrano l'affidabilità clinica dei test di *BRCA1/2* nell'adenocarcinoma del pancreas non sono attualmente disponibili. **Cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione *BRCA1/2*-mutato.** Per il cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) *BRCA1/2*-mutato, è necessario confermare la presenza nei pazienti di una mutazione deleteria o sospetta deleteria *BRCA1/2* (utilizzando un campione di tessuto o di sangue) prima dell'avvio del trattamento con Lynparza (vedere paragrafo 5.1). Lo stato mutazionale di *BRCA1/2* deve essere accertato da un laboratorio specializzato che utilizzi un metodo di analisi validato. La consulenza genetica per le pazienti testate per le mutazioni dei geni *BRCA1/2* deve essere eseguita secondo la normativa locale. **Posologia.** Lynparza è disponibile in compresse da 100 mg e 150 mg. La dose raccomandata di Lynparza in monoterapia o in associazione con bevacizumab è 300 mg (due compresse da 150 mg) da assumere due volte al giorno, equivalenti ad una dose giornaliera totale di 600 mg. La compressa da 100 mg è disponibile per la riduzione della dose. **Lynparza in monoterapia.** Le pazienti con recidiva platino-sensibile (PSR) di cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado, di cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino devono iniziare il trattamento con Lynparza entro 8 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose del regime terapeutico contenente platino. **Lynparza in associazione con bevacizumab.** Quando Lynparza viene utilizzato in associazione con bevacizumab per il trattamento di mantenimento di prima linea del cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro

peritoneale primitivo dopo completamento della terapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab, la dose di bevacizumab è 15 mg/kg una volta ogni 3 settimane. Fare riferimento alle informazioni di prodotto complete di bevacizumab (vedere paragrafo 5.1). **Durata del trattamento. Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio avanzato BRCA-mutato.** Le pazienti possono continuare il trattamento fino alla progressione radiologica della malattia, alla tossicità inaccettabile o fino a 2 anni se non c'è evidenza radiologica della malattia dopo 2 anni di trattamento. Le pazienti con evidenza di malattia ai 2 anni, che secondo l'opinione del medico curante possono ottenere ulteriori benefici dal trattamento continuo, possono essere trattate oltre i 2 anni. **Trattamento di mantenimento del cancro dell'ovaio con recidiva platino-sensibile.** Per le pazienti con recidiva platino-sensibile di cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado, di cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o fino ad una tossicità inaccettabile. **Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio avanzato HRD-positivo in associazione con bevacizumab.** Le pazienti possono proseguire il trattamento con Lynparza fino a progressione radiologica della malattia, tossicità inaccettabile o per un massimo di 2 anni se non vi è alcuna evidenza radiologica di malattia dopo 2 anni di trattamento. Le pazienti con evidenza di malattia a 2 anni, che a giudizio del medico curante potrebbero ricevere un ulteriore beneficio dalla prosecuzione del trattamento con Lynparza, possono essere trattate oltre i 2 anni. Fare riferimento alle informazioni di prodotto di bevacizumab per la durata complessiva raccomandata di un massimo di 15 mesi di trattamento, compresi i periodi in associazione con chemioterapia e come mantenimento (vedere paragrafo 5.1). **Cancro della mammella metastatico gBRCA1/2-mutato HER2-negativo.** Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o fino ad una tossicità inaccettabile. **Trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma del pancreas metastatico gBRCA-mutato.** Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o fino a una tossicità inaccettabile. **Cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione BRCA1/2-mutato.** Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o fino a una tossicità inaccettabile. Nei pazienti non castrati chirurgicamente, la castrazione farmacologica con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) deve essere proseguita durante il trattamento. Non ci sono dati di efficacia e di sicurezza sul ritrattamento di mantenimento con Lynparza a seguito di una prima o successiva ricaduta nelle pazienti con cancro dell'ovaio o nei pazienti in ritrattamento di cancro alla mammella (vedere paragrafo 5.1). **Differenze importanti nel regime posologico fra Lynparza compresse e capsule.** Lynparza compresse (100 mg e 150 mg) non deve essere sostituito da Lynparza capsule (50 mg) sulla base del milligrammo per milligrammo, date le differenze di dosaggio e biodisponibilità di ciascuna formulazione. Pertanto, devono essere seguite le raccomandazioni posologiche specifiche per ogni formulazione. **Dose dimenticata.** Se un paziente dimentica di assumere una dose di Lynparza, deve prendere la dose abituale successiva all'orario previsto. **Aggiustamento della dose per reazioni avverse.** Il trattamento può essere sospeso per gestire le reazioni avverse quali nausea, vomito, diarrea e anemia, e può essere considerata la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8). La dose raccomandata può essere ridotta a 250 mg (una compressa da 150 mg ed una compressa da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 500 mg). Se è richiesta un'ulteriore riduzione della dose, è raccomandata una riduzione a 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 400 mg). **Aggiustamento della dose per co-somministrazione con inibitori del CYP3A.** L'uso concomitante di inibitori del CYP3A forti o moderati non è raccomandato e devono essere considerati agenti alternativi. Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A forte, si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 100 mg (una compressa da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 200 mg). Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A moderato si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 150 mg (una compressa da 150 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **Popolazioni speciali. Anziani.** Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti anziani. **Compromissione renale.** Per i pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg) (vedere paragrafo 5.2). Lynparza può essere somministrato nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose. Lynparza non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina  $\leq$ 30 mL/min) poiché la sicurezza e la

farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti. Lynparza può essere usato nei pazienti con compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e il paziente deve essere monitorato attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi. **Compromissione epatica.** Lynparza può essere somministrato ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B secondo la classificazione Child-Pugh) senza alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Lynparza non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti. **Pazienti non caucasici.** Sono disponibili dati clinici limitati sui pazienti non caucasici. Tuttavia, non è richiesto alcun aggiustamento della dose sulla base dell'etnia (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Lynparza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione.** Lynparza è per uso orale. Le compresse di Lynparza devono essere inghiottite intere e non devono essere masticate, schiacciate, disciolte o divise. Le compresse di Lynparza possono essere assunte indipendentemente dai pasti. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Allattamento durante il trattamento e 1 mese dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** **Tossicità ematologica.** Sono stati segnalati casi di tossicità ematologica in pazienti trattati con Lynparza, fra cui diagnosi cliniche e/o referti di laboratorio di anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia generalmente di entità lieve o moderata (grado 1 o 2 CTCAE). I pazienti non devono iniziare il trattamento con Lynparza finché non si sono ripresi completamente dalla tossicità ematologica indotta da una precedente terapia anticancro (i livelli di emoglobina, piastrine e neutrofilii devono essere di grado  $\leq$ 1 CTCAE). Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari per rilevare eventuali alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante la terapia (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa una forma severa di tossicità ematologica o una dipendenza trasfusionale, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono eseguire test ematologici appropriati. Se i parametri ematici rimangono clinicamente anormali a distanza di 4 settimane dall'interruzione del trattamento con Lynparza, si raccomanda di eseguire un'analisi del midollo osseo e/o un'analisi citogenetica del sangue. **Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta.** L'incidenza complessiva della sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (SMD/LMA) nei pazienti trattati negli studi clinici con Lynparza in monoterapia incluso il follow-up di sopravvivenza a lungo termine, è stata  $<$ 1,5% e la maggior parte degli eventi ha avuto un esito fatale. La durata della terapia con olaparib nei pazienti che hanno sviluppato SMD/LMA variava da  $<$ 6 mesi a  $>$ 2 anni; i dati con durata di esposizione più lunga sono limitati. Tutti i pazienti avevano fattori potenziali che contribuivano all'insorgenza di SMD/LMA, avendo ricevuto precedentemente un trattamento chemioterapico a base di platino. Molti pazienti inoltre avevano ricevuto altri agenti dannosi per il DNA e radioterapia. La maggior parte delle segnalazioni riguardavano portatori di mutazioni nella linea germinale del gene 1 o 2 (*gBRCA1/2*) di suscettibilità al cancro della mammella. L'incidenza dei casi di SMD/LMA è stata simile fra i pazienti *gBRCA1m* e *gBRCA2m* 1,6% e 1,0%. Alcuni pazienti avevano un'anamnesi di precedente tumore o di displasia del midollo osseo. Se la SMD e/o la LMA sono confermate durante il trattamento con Lynparza, si raccomanda di interrompere il trattamento con Lynparza e trattare il paziente appropriatamente. **Polmonite.** La polmonite, inclusi eventi ad esito fatale, è stata riportata in  $<$ 1,0% dei pazienti trattati con Lynparza negli studi clinici. I casi segnalati di polmonite non presentavano un quadro clinico costante e la loro definizione era complicata dalla presenza di diversi fattori predisponenti (tumore maligno e/o metastasi ai polmoni, pneumopatia sottostante, anamnesi positiva per tabagismo e/o precedente chemioterapia e radioterapia). Se i pazienti manifestano la comparsa di nuovi sintomi respiratori o un peggioramento di sintomi respiratori preesistenti come dispnea, tosse e febbre oppure è stato osservato un anormale risultato dell'esame radiologico al torace, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e si devono avviare in maniera tempestiva indagini diagnostiche. In caso di conferma di polmonite, il trattamento con Lynparza deve essere interrotto e il paziente deve essere trattato in modo appropriato. **Tossicità embrio-fetale.** In base al suo meccanismo d'azione (inibizione di PARP), Lynparza può causare danni al feto in caso di somministrazione durante la gravidanza. Sulla base di studi non clinici condotti nel ratto, olaparib causa effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale e malformazioni fetali importanti in seguito ad esposizioni inferiori a quelle previste alla dose raccomandata nell'uomo di 300 mg due volte al giorno. **Gravidanza/contraccezione.** Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive

affidabili prima di iniziare il trattamento con Lynparza, durante la terapia e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. Sono raccomandate due forme di contraccezione altamente efficaci e complementari. I pazienti di sesso maschile e le loro partner di sesso femminile in età fertile, devono usare un metodo contraccettivo affidabile durante la terapia e per 3 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza (vedere paragrafo 4.6). **Interazioni.** La co-somministrazione di Lynparza con inibitori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se un inibitore forte o moderato del CYP3A deve essere co-somministrato, la dose di Lynparza deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La co-somministrazione di Lynparza con induttori forti o moderati del CYP3A non è raccomandata. Nell'eventualità in cui un paziente già in trattamento con Lynparza necessiti di un trattamento con un induttore forte o moderato del CYP3A, il medico prescrittore deve essere consapevole che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta (vedere paragrafo 4.5). **Sodio.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 100 mg o da 150 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. Interazioni farmacodinamiche.** Studi clinici sull'impiego di olaparib in associazione con altri farmaci antitumorali, inclusi agenti che danneggiano il DNA, indicano un potenziamento ed un prolungamento della tossicità mielosoppressiva. La dose raccomandata per la monoterapia con Lynparza non è adatta per l'associazione con medicinali antitumorali mielosoppressivi. L'associazione di olaparib con vaccini o agenti immunosoppressivi non è stata studiata. Pertanto, si raccomanda di prestare cautela in caso di co-somministrazione di questi medicinali con Lynparza e di monitorare attentamente i pazienti. **Interazioni farmacocinetiche. Effetto di altri medicinali su olaparib.** CYP3A4/5 sono gli isoenzimi principalmente responsabili della clearance metabolica di olaparib. Uno studio clinico per valutare l'impatto di itraconazolo, un noto inibitore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha aumentato la  $C_{max}$  media di olaparib del 42% (IC al 90%: 33-52%) e l'AUC media del 170% (IC al 90%: 144-197%). Pertanto, inibitori forti noti (es. itraconazolo, telitromicina, claritromicina, inibitori della proteasi potenziati con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o inibitori moderati (es. eritromicina, diltiazem, fluconazolo, verapamil) di questo isoenzima non sono raccomandati con Lynparza (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere co-somministrati inibitori forti o moderati del CYP3A, la dose di Lynparza deve essere ridotta. La dose raccomandata di Lynparza può essere ridotta a 100 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 200 mg) con un inibitore forte del CYP3A o a 150 mg due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 300 mg) con un inibitore moderato del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre, non è raccomandato il consumo di succo di pompelmo durante la terapia con Lynparza poiché è un inibitore del CYP3A. Uno studio clinico per valutare l'impatto di rifampicina, un noto induttore del CYP3A, ha mostrato che la co-somministrazione con olaparib ha diminuito la  $C_{max}$  media di olaparib del 71% (IC al 90%: 76-67%) e l'AUC media del 87% (IC al 90%: 89-84%). Pertanto, induttori forti noti di questo isoenzima (es. fenitoina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) non sono raccomandati con Lynparza poiché è possibile che l'efficacia di Lynparza possa essere sostanzialmente ridotta. L'intensità dell'effetto di induttori da moderati a forti (es. efavirenz, rifabutina) sull'esposizione ad olaparib non è stata stabilita, pertanto la co-somministrazione di Lynparza con questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). **Effetto di olaparib su altri medicinali.** Olaparib inibisce il CYP3A4 *in vitro* e si prevede che sia un inibitore lieve del CYP3A *in vivo*. Pertanto, è necessario prestare cautela quando substrati sensibili al CYP3A o substrati con un margine terapeutico ristretto (es. simvastatina, cisapride, ciclosporina, alcaloidi dell'ergotamina, fentanil, pimozone, sirolimus, tacrolimus e quetiapina) sono associati ad olaparib. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico per i pazienti che ricevono substrati CYP3A con un margine terapeutico ristretto in concomitanza con olaparib. L'induzione di CYP1A2, 2B6 e 3A4 è stata evidenziata *in vitro*, con una induzione del CYP2B6 probabilmente clinicamente rilevante. Il potenziale per olaparib di indurre CYP2C9, CYP2C19 e P-gp non può essere escluso. Pertanto, olaparib in co-somministrazione può ridurre l'esposizione a substrati di questi enzimi metabolici e della proteina di trasporto. L'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se co-somministrati con olaparib (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.6). *In vitro*, olaparib inibisce la pompa di efflusso P-gp ( $IC_{50}=76 \mu M$ ), pertanto, non può essere escluso che olaparib possa causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati della P-gp (es. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digossina e colchicina). È raccomandato un monitoraggio clinico appropriato per i pazienti in trattamento concomitante con questi medicinali. *In vitro*, olaparib ha mostrato di essere un inibitore di BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Non si può escludere che olaparib possa aumentare l'esposizione a substrati di BCRP (es. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (es.

bosentan, glibenclamide, repaglinide, statine e valsartan), di OCT1 (es. metformina), OCT2 (es. creatinina sierica), OAT3 (es. furosemide e metotrexato), MATE1 (es. metformina) e MATE2K (es. metformina). In particolare, si deve prestare cautela se olaparib viene somministrato in associazione con qualsiasi statina. **Associazione con anastrozolo, letrozolo e tamoxifene.** È stato condotto uno studio clinico per valutare l'associazione di olaparib con anastrozolo, letrozolo o tamoxifene. Non è stata osservata alcuna interazione significativa con anastrozolo o letrozolo, mentre la somministrazione di tamoxifene ha ridotto l'esposizione a olaparib del 27%. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. Olaparib non influisce sulla farmacocinetica del tamoxifene. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Donne in età fertile/contraccezione nelle donne.** Le donne in età fertile non devono iniziare una gravidanza durante il trattamento con Lynparza e non devono avere una gravidanza in corso all'inizio del trattamento. Deve essere eseguito un test di gravidanza su tutte le donne in età fertile prima del trattamento e deve essere considerato regolarmente un test di gravidanza durante il trattamento. Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive affidabili prima di iniziare la terapia con Lynparza, durante la terapia e per 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lynparza a meno che sia stata scelta l'astinenza come metodo contraccettivo (vedere paragrafo 4.4). Sono raccomandate due forme di contraccezione altamente efficaci e complementari. Poiché non può essere escluso che olaparib possa ridurre l'esposizione ai substrati del CYP2C9 attraverso induzione enzimatica, l'efficacia di alcuni contraccettivi ormonali può essere ridotta se co-somministrati con olaparib. Pertanto, un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale deve essere considerato durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5). Per le donne con carcinoma ormono-dipendente, devono essere considerati due metodi contraccettivi non ormonali. **Contraccezione negli uomini.** Non è noto se olaparib o i suoi metaboliti siano presenti nel liquido seminale. I pazienti di sesso maschile devono usare un profilattico durante la terapia e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lynparza quando hanno un rapporto sessuale con una donna in gravidanza o con una donna in età fertile. I partner di sesso femminile dei pazienti di sesso maschile devono inoltre usare un metodo contraccettivo altamente efficace, se in età fertile (vedere paragrafo 4.4). I pazienti di sesso maschile non devono donare il proprio sperma durante la terapia e per 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Lynparza. **Gravidanza.** Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, inclusi effetti teratogeni seri ed effetti sulla sopravvivenza embrio-fetale nel ratto ad esposizioni sistemiche materne inferiori rispetto a quelle che si hanno nell'uomo a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati relativi all'uso di olaparib in donne in gravidanza, tuttavia, in base al meccanismo d'azione di olaparib, Lynparza non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzino un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose di Lynparza. (Vedere il paragrafo precedente "Donne in età fertile/contraccezione nelle donne" per ulteriori informazioni sulla contraccezione e sui test di gravidanza). **Allattamento.** Non sono disponibili studi sugli animali sulla escrezione di olaparib nel latte materno. Non è noto se olaparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Lynparza è controindicato durante l'allattamento e per 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, date le proprietà farmacologiche del medicinale (vedere paragrafo 4.3). **Fertilità.** Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. In studi condotti sugli animali, non è stato osservato alcun effetto sul concepimento, ma sono stati riscontrati effetti avversi sulla sopravvivenza embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Lynparza altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Nei pazienti in trattamento con Lynparza, sono stati segnalati casi di affaticamento, astenia e capogiri. I pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Lynparza è stato associato a reazioni avverse, solitamente di entità da lieve a moderata (grado 1 o 2 CTCAE), che non hanno richiesto in genere alcuna interruzione del trattamento. Le reazioni avverse osservate più frequentemente negli studi clinici in pazienti in monoterapia con Lynparza ( $\geq 10\%$ ), sono state nausea, vomito, diarrea, dispepsia, stanchezza, cefalea, disgeusia, appetito ridotto, capogiri, tosse, dispnea, anemia, neutropenia, trombocitopenia e leucopenia. Le reazioni avverse di grado  $\geq 3$  che si sono verificate nel  $>2\%$  dei pazienti sono state anemia (17%), neutropenia (6%), stanchezza/astenia (5%), leucopenia (3%), trombocitopenia (3%) e vomito (2%). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno comportato interruzioni e/o riduzioni della dose in monoterapia sono state anemia (16,2%), vomito (6,8%), nausea (6,2%), neutropenia (6,2%) e stanchezza/astenia (6,0%). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno comportato l'interruzione permanente del trattamento sono state anemia (1,8%), stanchezza/astenia (0,7%), nausea (0,7%) e trombocitopenia (0,7%). Quando Lynparza viene utilizzato in associazione con bevacizumab, il profilo di sicurezza è generalmente

coerente con quello delle singole terapie. Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione e/o alla riduzione del dosaggio di olaparib nel 57,4% dei pazienti, quando somministrato in associazione con bevacizumab, e hanno portato all'interruzione permanente del trattamento con olaparib/bevacizumab e con placebo/bevacizumab, rispettivamente nel 20,4% e nel 5,6% dei pazienti. Le reazioni avverse che più frequentemente hanno l'interruzione e/o riduzione della dose sono state anemia (20,6%) e nausea (7,5%). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno comportato l'interruzione permanente del trattamento sono state anemia (3,6%), nausea (3,4%) e stanchezza/astenia (1,5%). **Tabella delle reazioni avverse.** Il profilo di sicurezza è basato su dati aggregati ottenuti da studi clinici su 2.351 pazienti con tumori solidi, trattati con Lynparza, in monoterapia, alla dose raccomandata. Sono state identificate le seguenti reazioni avverse negli studi clinici condotti in pazienti in monoterapia con Lynparza in cui è nota l'esposizione dei pazienti. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 in base alla Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) secondo MedDRA e in base al livello di termine preferito (PT) secondo MedDRA. All'interno di ogni SOC, i termini preferiti sono riportati in ordine decrescente di frequenza e di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Tabella con elenco delle reazioni avverse**

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	
	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza di grado 3 o superiore CTCAE
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Anemia <sup>a</sup> , Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup> Comune Linfopenia <sup>a</sup>	Molto comune Anemia <sup>a</sup> Comune Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup> Non comune Linfopenia <sup>a</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Comune Eruzione cutanea <sup>a</sup> Non comune Ipersensibilità <sup>a</sup> , Dermatite <sup>a</sup> , Angioedema*	Raro Eruzione cutanea <sup>a</sup> , Ipersensibilità <sup>a</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto	Non comune Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Capogiro, Cefalea, Disgeusia	Non comune Capogiro, Cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Tosse <sup>a</sup> , Dispnea <sup>a</sup>	Comune Dispnea <sup>a</sup> Non comune Tosse <sup>a</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune Vomito, Diarrea, Nausea, Dispepsia Comune Stomatite <sup>a</sup> , Dolore addominale alto	Comune Vomito, Diarrea, Nausea Non comune Stomatite <sup>a</sup> , Dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro Eritema nodoso	–
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Stanchezza (inclusa astenia)	Comune Stanchezza (inclusa astenia)
Esami diagnostici	Comune Creatinina ematica aumentata Non comune Aumento del volume cellulare medio	Non comune Creatinina ematica aumentata

<sup>a</sup> Anemia include i termini preferiti (PTs) di anemia, anemia macrocitica, eritropenia, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, anemia normocromica, anemia normocromica normocitica, anemia normocitica e conta eritrocitaria diminuita; Neutropenia include i termini preferiti (PTs) di agranulocitosi, neutropenia febbrile, conta granulocitaria diminuita, granulocitopenia, neutropenia idiopatica, neutropenia, infezione neutropenica, sepsi neutropenica e conta dei neutrofilii diminuita; Trombocitopenia include i termini preferiti (PTs) di conta delle piastrine diminuita, produzione di piastrine diminuita, diminuzione del piastrinocrito e trombocitopenia; Leucopenia include i termini preferiti (PTs) di leucopenia e conta dei leucociti diminuita; Linfopenia include i termini preferiti (PTs) di conta dei linfociti B diminuita, conta linfocitaria diminuita, linfopenia e conta dei linfociti T diminuita; Tosse include i termini preferiti (PTs) di tosse e tosse produttiva; Eruzione cutanea include i termini preferiti (PTs) di eruzione esfoliativa, eritema generalizzato, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa; Ipersensibilità include i termini preferiti (PTs) di ipersensibilità ai farmaci e ipersensibilità; Dermatite include i termini preferiti (PTs) di dermatite, dermatite allergica e dermatite esfoliativa; Dispnea include i termini preferiti (PTs) di dispnea e dispnea da sforzo; Stomatite include i termini preferiti (PTs) di ulcera aftosa, ulcera della bocca e stomatite.  
\* Come osservato nel contesto post-marketing.

**Descrizione di reazioni avverse selezionate. Tossicità ematologica.** L'anemia ed altre forme di tossicità ematologica sono state generalmente di basso grado (grado 1 o 2 CTCAE), tuttavia, sono stati segnalati eventi di grado 3 CTCAE e superiore. L'anemia è stata la più comune reazione avversa di grado  $\geq 3$  CTCAE riportata negli studi clinici. Il tempo mediano di prima insorgenza dell'anemia è stato approssimativamente di 4 settimane (approssimativamente 7 settimane per eventi avversi di grado  $\geq 3$  CTCAE). L'anemia è stata gestita con interruzioni della dose e riduzioni della dose (vedere paragrafo 4.2), e dove appropriato con trasfusioni di sangue. Negli studi clinici con la formulazione in compressa, l'incidenza della reazione avversa anemia è stata di 40,8% (grado  $\geq 3$  CTCAE 18,1%) e l'incidenza delle interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose per anemia sono state rispettivamente pari a 17,7%, 12,2% e 2,5%; il 22,6% dei pazienti trattati con olaparib ha avuto bisogno di una o più trasfusioni di sangue. È stata dimostrata una relazione di esposizione-risposta tra olaparib e la diminuzione dei livelli di emoglobina. Negli studi clinici con Lynparza, l'incidenza dello spostamento (diminuzioni) di grado  $\geq 2$  CTCAE dell'emoglobina, rispetto ai valori basali, era pari al 23%, conta assoluta dei neutrofilii 19%, piastrine 6%, linfociti 29% e leucociti 20% (tutte le % sono approssimate). L'incidenza degli aumenti del volume corpuscolare medio rilevato a partire dal livello basale minimo o normale fino a valori al di sopra del ULN era approssimativamente del 58%. I livelli sembravano ritornare nella norma dopo l'interruzione del trattamento e non sembravano avere alcuna conseguenza clinica. Si raccomanda di eseguire un esame emocromocitometrico completo al basale, seguito da un monitoraggio mensile, per i primi 12 mesi di trattamento e successivamente ad intervalli regolari, al fine di rilevare alterazioni clinicamente significative di qualsiasi parametro durante il trattamento che possano richiedere l'interruzione della terapia o la riduzione della dose e/o un ulteriore trattamento (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). **Altri risultati di laboratorio.** In studi clinici con Lynparza, l'incidenza di grado  $\geq 2$  CTCAE dello spostamento (innalzamento) dal livello basale della creatinina ematica era approssimativamente dell'11%. I dati ricavati da uno studio clinico in doppio cieco e controllato *versus* placebo hanno evidenziato un aumento mediano fino al 23% rispetto al basale che è rimasto costante nel tempo ed è ritornato al livello basale dopo l'interruzione del trattamento, senza conseguenze cliniche evidenti. Il 90% dei pazienti aveva valori di creatinina di grado 0 CTCAE al basale e il 10% di grado 1 CTCAE al basale. **Tossicità gastrointestinale.** La nausea è stata osservata generalmente molto precocemente, con comparsa per la prima volta entro il primo mese di trattamento con Lynparza nella maggior parte dei pazienti. Il vomito è stato segnalato precocemente, con comparsa per la prima volta entro i primi due mesi di trattamento con Lynparza nella maggior parte dei pazienti. Sia nausea che vomito sono stati riportati come episodi intermittenti nella maggior parte delle pazienti e possono essere gestiti con l'interruzione della dose, riduzione della dose e/o terapia antiemetica. Non è richiesta la profilassi antiemetica. Nel trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio, le pazienti hanno manifestato eventi di nausea (77% con olaparib, 38% con il placebo), vomito (40% con olaparib, 15% con il placebo), diarrea (34% con olaparib, 25% con il placebo) e dispepsia (17% con olaparib, 12% con il placebo). Gli eventi di nausea hanno comportato la sospensione nel 2,3% delle pazienti trattate con olaparib (grado 2 CTCAE) e nello 0,8% delle pazienti trattate con il placebo (grado 1 CTCAE); lo 0,8% e lo 0,4% delle pazienti trattate con olaparib ha sospeso il trattamento a causa di un basso grado (grado 2 CTCAE) rispettivamente di vomito e dispepsia. Nessuna paziente trattata con olaparib o con il placebo ha sospeso il trattamento a causa di diarrea. Nessuna paziente trattata con il placebo ha sospeso il trattamento a causa di vomito o dispepsia. Gli eventi di nausea hanno comportato interruzione della dose e riduzioni della dose nel 14% e 4% rispettivamente delle pazienti trattate con olaparib. Gli

eventi di vomito hanno comportato l'interruzione nel 10% delle pazienti trattate con olaparib; nessuna paziente trattata con olaparib ha manifestato un evento di vomito tale da comportare la riduzione della dose. **Popolazione pediatrica.** Non sono stati condotti studi in pazienti pediatrici. **Altre popolazioni speciali.** È disponibile un numero limitato di dati sulla sicurezza nei pazienti non caucasici. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio.** È disponibile una esperienza limitata di sovradosaggio con olaparib. In un numero esiguo di pazienti che hanno assunto una dose giornaliera fino a 900 mg di olaparib in compresse per due giorni, non sono state riportate reazioni avverse inattese. I sintomi da sovradosaggio non sono noti e non è previsto alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio di Lynparza. In caso di sovradosaggio, i medici devono adottare misure generali di supporto e devono attuare un trattamento sintomatico per il paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX46. **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici.** Olaparib è un potente inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ed ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate *in vitro* e la crescita tumorale *in vivo*, sia quando è stato impiegato in monoterapia che in associazione con regimi chemioterapici noti. Gli enzimi PARP sono necessari per riparare efficientemente le rotture dei singoli filamenti di DNA ed un aspetto importante della riparazione indotta dalla PARP implica che, in seguito alla modificazione della cromatina, PARP si automodifichi e si dissocia dal DNA per facilitare l'accesso agli enzimi di riparazione per escissione di base (BER). Quando olaparib è legato al sito attivo di PARP associata al DNA, impedisce la scissione di PARP e la intrappola sul DNA, bloccando in tal modo il processo di riparazione. Nelle cellule in replicazione ciò determina anche rotture dei doppi filamenti (DSBs, double strand breaks) di DNA quando le forche di replicazione incontrano l'addotto PARP-DNA. Nelle cellule normali la via di riparazione per ricombinazione omologa (HRR) è efficace nel riparare questi DSB del DNA. Nelle cellule tumorali prive di componenti funzionali critiche per la HRR efficiente, come *BRCA1* o *2*, le DSB del DNA non possono essere riparate in modo accurato o efficace, causando un significativo deficit di ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD). Sono invece attivate vie alternative e soggette ad errori, ad esempio la classica via di unione di estremità non omologhe (NHEJ), determinando un grado elevato di instabilità genomica. Dopo diversi cicli di replicazione l'instabilità genomica può raggiungere livelli insostenibili e causare la morte delle cellule tumorali, dato che queste cellule hanno ancora un carico elevato di danni al DNA rispetto a quelle normali. La via HRR può essere compromessa da altri meccanismi, benché l'aberranza e la penetranza causali non siano state completamente chiarite. L'assenza della via HRR pienamente funzionale è uno dei fattori chiave determinanti la sensibilità al platino nei carcinomi ovarici e potenzialmente in altri carcinomi. In modelli *in vivo* *BRCA1/2*-deficienti, olaparib somministrato dopo il trattamento con platino ha determinato un rallentamento della progressione del tumore ed un aumento della sopravvivenza globale, in confronto alla monoterapia con platino, correlati al periodo di terapia di mantenimento con olaparib. **Rilevazione delle mutazioni di *BRCA1/2*.** Il test genetico dovrà essere effettuato da un laboratorio specializzato utilizzando un test validato. È stato utilizzato un test locale o centrale di campioni di sangue o di tumore per le mutazioni di *BRCA1/2* germinali o somatiche in diversi studi. Il DNA ottenuto da un campione di tessuto o di sangue è stato esaminato nella maggior parte degli studi, con l'utilizzo del ctDNA a scopi esplorativi. In base al test utilizzato e all'accordo di classificazione internazionale, le mutazioni di *BRCA1/2* sono state identificate come deleterie/sospette deleterie o patogeniche/possibilmente patogeniche. Lo stato di positività al deficit di ricombinazione omologa (HRD) può essere definito rilevando una mutazione di *BRCA1/2* identificata come deleteria/sospetta deleteria o patogenica/possibilmente patogenica. La rilevazione di queste mutazioni può essere combinata con un punteggio HRD positivo (di seguito) per determinare lo stato di positività a HRD. **Rilevazione dell'instabilità genomica.** Le alterazioni genomiche associate al deficit di ricombinazione omologa (HR) che sono state analizzate in PAOLA-1 includono la perdita di eterozigosi in tutto il genoma, lo squilibrio negli alleli dei telomeri e la transizione su ampia scala, che costituiscono misure continue con criteri e punteggi predefiniti. Il punteggio composito dell'instabilità genomica (genomic

instability score, GIS, anche chiamato punteggio HRD) viene determinato quando le misure e i rispettivi punteggi combinati vengono utilizzati per valutare la portata di specifiche aberrazioni genomiche accumulate nelle cellule tumorali. Punteggi bassi indicano una minore probabilità di deficit HR nelle cellule tumorali mentre punteggi alti indicano una maggiore probabilità di deficit HR nelle cellule tumorali al momento della raccolta del campione, relativamente all'esposizione ad agenti che danneggiano il DNA. Per determinare lo stato di positività GIS dovrebbero essere utilizzati dei cut-off validati. Lo stato di positività a HRD può essere definito come un punteggio GIS composito per alterazioni genomiche associate al deficit HR, esaminato da un laboratorio specializzato utilizzando un test validato. **Efficacia e sicurezza clinica. Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio avanzato *BRCA*-mutato. Studio SOLO1.** La sicurezza e l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento sono state studiate nelle pazienti con cancro dell'ovaio avanzato di nuova diagnosi (stadio III e IV secondo FIGO) di alto grado sieroso o endometriode *BRCA1/2*-mutato (*BRCA1/2m*) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico. In questo studio 391 pazienti sono state randomizzate 2:1 per ricevere Lynparza (300 mg [2 compresse da 150 mg] due volte al giorno) o il placebo. Le pazienti sono state stratificate per risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino; risposta completa (CR) o risposta parziale (PR). Il trattamento è stato continuato fino alla progressione radiologica della malattia in atto, alla tossicità inaccettabile o fino a 2 anni. Per le pazienti che sono rimaste in risposta clinica completa (ovvero nessuna evidenza radiologica di malattia), la durata massima del trattamento è stata di 2 anni; tuttavia, le pazienti con evidenza di malattia rimasta stabile (ovvero nessuna evidenza di progressione della malattia) hanno potuto continuare a ricevere Lynparza oltre i 2 anni. Le pazienti con mutazioni *BRCA1/2* germinali o somatiche sono state identificate prospetticamente con un test germinale del sangue attraverso un test locale (n=208) o centrale (n=181) o con un test di un campione di tumore utilizzando un test locale (n=2). Dal test germinale centrale, le mutazioni deleterie o sospette deleterie sono state identificate rispettivamente nel 95,3% (365/383) e 4,7% (18/383) delle pazienti. Ampi riarrangiamenti nei geni *BRCA1/2* sono stati individuati nel 5,5% (21/383) delle pazienti randomizzate. Lo stato *gBRCAm* delle pazienti arruolate attraverso il test locale è stato confermato retrospettivamente dal test centrale. Il test retrospettivo delle pazienti con campioni di tumore disponibili è stato eseguito utilizzando un test centrale e ha generato risultati positivi in 341 pazienti, il 95% delle quali aveva una mutazione idonea (nota [n=47] o possibilmente patogena [n=277]) ed è stato confermato che 2 pazienti *gBRCAwt* avevano solo *sBRCAm*. Vi erano 389 pazienti che erano *BRCA1/2m* germinali e 2 che erano *BRCA1/2m* somatiche nello studio SOLO1. Le caratteristiche demografiche e basali sono state generalmente ben equilibrate tra i bracci di trattamento con olaparib e con il placebo. L'età mediana è stata di 53 anni in entrambi i bracci. Il cancro dell'ovaio è stato il tumore primario nell'85% delle pazienti. Il tipo istologico più comune è stato il sieroso (96%), l'istologia endometriode è stata riportata nel 2% delle pazienti. La maggior parte delle pazienti aveva un performance status ECOG pari a 0 (78%), non sono disponibili dati nelle pazienti con performance status da 2 a 4. Il sessantatré per cento (63%) delle pazienti è stato sottoposto a citoriduzione chirurgica iniziale e di queste la maggioranza (75%) non ha avuto malattia residua macroscopica. La citoriduzione chirurgica d'intervallo è stata eseguita nel 35% delle pazienti e di queste l'82% non ha riportato malattia residua macroscopica. Sette pazienti, tutte in stadio IV, non sono state sottoposte a chirurgia citoriduttiva. Tutte le pazienti hanno ricevuto la terapia di prima linea platino-sensibile; non vi era evidenza di malattia all'inizio dello studio (CR), definita dallo sperimentatore come evidenza non radiologica di malattia e dell'antigene tumorale 125 (CA-125) entro il range di normalità, nel 73% e 77% delle pazienti rispettivamente nei bracci olaparib e placebo. La risposta parziale (PR), definita come la presenza di qualsiasi lesione misurabile o non misurabile al basale o CA-125 elevato, è stata riportata nel 27% e 23% delle pazienti rispettivamente nei bracci olaparib e placebo. Il novantatré per cento (93%) delle pazienti è stato randomizzato entro 8 settimane dalla loro ultima dose di chemioterapia contenente platino. Le pazienti che erano state trattate con bevacizumab sono state escluse dallo studio, pertanto non ci sono dati di sicurezza ed efficacia sulle pazienti trattate con olaparib che avevano ricevuto precedentemente bevacizumab. Ci sono dati molto limitati nelle pazienti con mutazione *BRCA* somatica. L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) definita come il tempo dalla randomizzazione alla progressione della malattia determinata dalla valutazione dello sperimentatore utilizzando i Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) versione 1.1, o il decesso. Gli endpoint secondari di efficacia includevano il tempo dalla randomizzazione alla seconda

progressione della malattia o al decesso (PFS2), la sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS), il tempo dalla randomizzazione all'interruzione del trattamento o al decesso (TDT), il tempo dalla randomizzazione alla prima terapia anti-tumorale successiva o al decesso (TFST) e lo stato di salute correlato alla qualità della vita (*health related quality of life*, HRQoL). Le pazienti sono state sottoposte a valutazione del tumore al basale e ogni 12 settimane per 3 anni e poi ogni 24 settimane rispetto alla data di randomizzazione, fino alla progressione radiologica obiettiva della malattia. Lo studio ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo nella PFS valutata dallo sperimentatore per olaparib rispetto al placebo. La valutazione dello sperimentatore della PFS è stata supportata da revisione radiologica centralizzata indipendente condotta in cieco (*blinded independent central radiological*, BICR) della PFS. Al momento dell'analisi della PFS, i dati OS provvisori (21%) erano immaturi, con un *hazard ratio* (HR) di 0,95 (IC al 95%: 0,60, 1,53; p-value=0,9). I risultati dell'efficacia sono riportati nella Tabella 2 e nelle Figure 1 e 2.

**Tabella 2. Risultati di efficacia per pazienti di nuova diagnosi con cancro dell'ovaio avanzato BRCA1/2m nello studio SOLO1**

	Olaparib 300 mg bid	Placebo <sup>e</sup>
<b>PFS (51% di maturità)<sup>a</sup></b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Tempo mediano (mesi)	NR	13,8
HR (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,30 (0,23-0,41)	
p-value (2-sided)	p<0,0001	
<b>PFS2 (31% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Tempo mediano (mesi)	NR	41,9
HR (IC al 95%) <sup>c</sup>	0,50 (0,35-0,72)	
p-value (2-sided)	p=0,0002	
<b>TFST (49% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Tempo mediano (mesi)	51,8	15,1
HR (IC al 95%) <sup>c</sup>	0,30 (0,22-0,40)	
p-value* (2-sided)	p<0,0001	

<sup>a</sup> Sulla base delle stime di Kaplan-Meier, la percentuale delle pazienti libera da progressione a 24 e 36 mesi è stata del 74% e del 60% per olaparib versus il 35% e il 27% per il placebo; il tempo mediano di follow up è stato di 41 mesi per entrambi i bracci di olaparib e placebo.

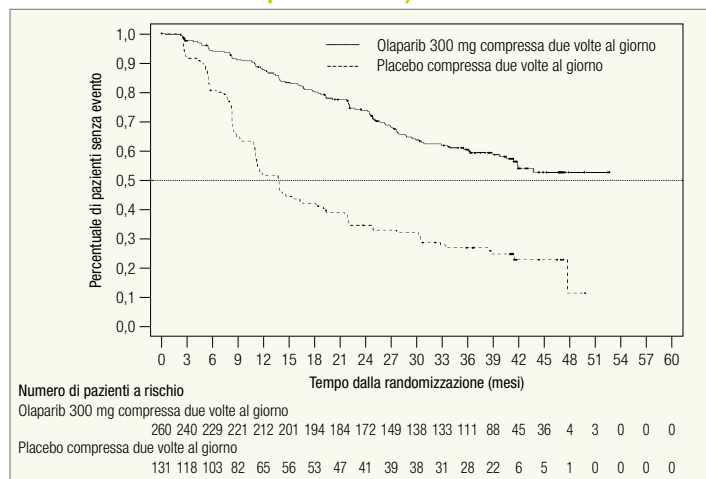
<sup>b</sup> Un valore <1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello del rischio proporzionale di Cox che include come covariate la risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino (CR o PR).

<sup>c</sup> Delle 94 pazienti nel braccio del placebo che hanno ricevuto la terapia successiva, 49 (52%) hanno ricevuto un inibitore di PARP.

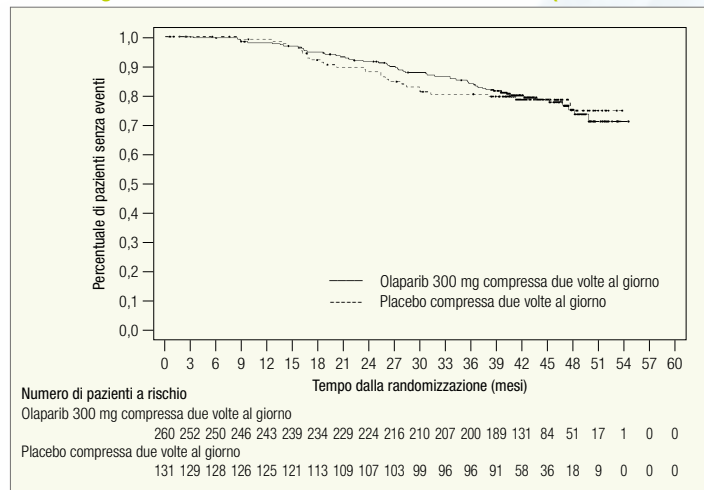
\* Non controllato per molteplicità.

bid: due volte al giorno; NR: Non raggiunto; IC: intervallo di confidenza; PFS: sopravvivenza libera da progressione; PFS2: tempo fino alla seconda progressione o decesso; OS: sopravvivenza globale; TFST: tempo dalla randomizzazione alla prima terapia anti-cancro successiva o al decesso.

**Figura 1. Studio SOLO1: grafico di Kaplan-Meier per la PFS nelle pazienti di nuova diagnosi con cancro dell'ovaio avanzato BRCA1/2m (51% di maturità – valutazione dello sperimentatore)**



**Figura 2. Studio SOLO1: grafico di Kaplan-Meier per l'OS nelle pazienti di nuova diagnosi con cancro dell'ovaio avanzato BRCA1/2m (21% di maturità)**



Sono stati osservati risultati coerenti nei sottogruppi delle pazienti per evidenza della malattia all'inizio dello studio. Le pazienti con CR definite dallo sperimentatore avevano un HR di 0,34 (IC al 95% 0,24-0,47); la PFS mediana non è stata raggiunta con olaparib vs 15,3 mesi con placebo. A 24 e 36 mesi, rispettivamente, il 68% ed il 45% delle pazienti mantenevano una CR nel braccio olaparib, ed il 34% e 22% delle pazienti nel braccio placebo. Le pazienti con PR all'inizio dello studio avevano un HR della PFS di 0,31 (IC al 95% 0,18, 0,52; PFS mediana di 30,9 mesi nel braccio olaparib vs 8,4 mesi nel placebo). Le pazienti con PR all'inizio dello studio avevano raggiunto una CR (15% nel braccio olaparib e 4% nel braccio placebo a 24 mesi, restavano in CR a 36 mesi) o avevano ulteriore PR/stabilità di malattia (43% nel braccio olaparib e 15% nel braccio placebo a 24 mesi; 17% nel braccio olaparib e 15% nel braccio placebo a 36 mesi). La percentuale delle pazienti che ha avuto una progressione della malattia entro 6 mesi dall'ultima dose di chemioterapia a base di platino è stata del 3,5% per olaparib e dell'8,4% per il placebo. **Trattamento di mantenimento del cancro dell'ovaio recidivante platinum-sensibile (PSR, platinum-sensitive relapsed). Studio SOLO2.** La sicurezza e l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento sono state studiate in uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nelle pazienti con mutazione germinale BRCA1/2 PSR di cancro dell'ovaio, carcinoma della tuba di Falloppio e carcinoma peritoneale primitivo. Lo studio ha confrontato l'efficacia della terapia di mantenimento con Lynparza (300 mg [2 compresse da 150 mg] due volte al giorno) assunta fino alla progressione della malattia, rispetto al placebo, in 295 pazienti con cancro dell'ovaio sieroso PSR di alto grado o endometrioide (randomizzazione 2:1, 196 pazienti per olaparib e 99 per il placebo) che erano in risposta (CR o PR) dopo il completamento della chemioterapia contenente platino. Sono state reclutate pazienti che hanno ricevuto due o più regimi terapeutici contenenti platino e la cui malattia era ricomparsa dopo un periodo >6 mesi dal completamento della penultima chemioterapia a base di platino. Le pazienti non dovevano avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione. Tutte le pazienti presentavano, al basale, evidenze di gBRCA1/2m. Le pazienti con mutazioni di BRCA1/2 sono state identificate sia tramite test ematico della linea germinale usando un test locale o tramite un test centrale Myriad oppure tramite analisi di un campione tumorale usando un test locale. Numerosi riarrangiamenti nei geni BRCA1/2 sono stati identificati nel 4,7% (14/295) delle pazienti randomizzate. Le caratteristiche demografiche e basali sono state generalmente ben bilanciate tra i bracci di olaparib e placebo. L'età mediana è stata di 56 anni in entrambi i bracci. Il cancro dell'ovaio è stato il tumore primario in >80% delle pazienti. Il tipo istologico più comune è stato il sieroso (>90%), l'istologia endometrioide è stata riportata nel 6% delle pazienti. Nel braccio olaparib il 55% delle pazienti aveva solo 2 linee precedenti di trattamento e il restante 45% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Nel braccio con placebo il 61% delle pazienti aveva ricevuto solo 2 linee di trattamento precedenti ed il restante 39% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Molte pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (81%), non sono disponibili dati nelle pazienti con performance status da 2 a 4. L'intervallo libero dal platino è stato >12 mesi nel 60% e >6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 47% e parziale nel 53% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 17% ed il 20% delle pazienti aveva

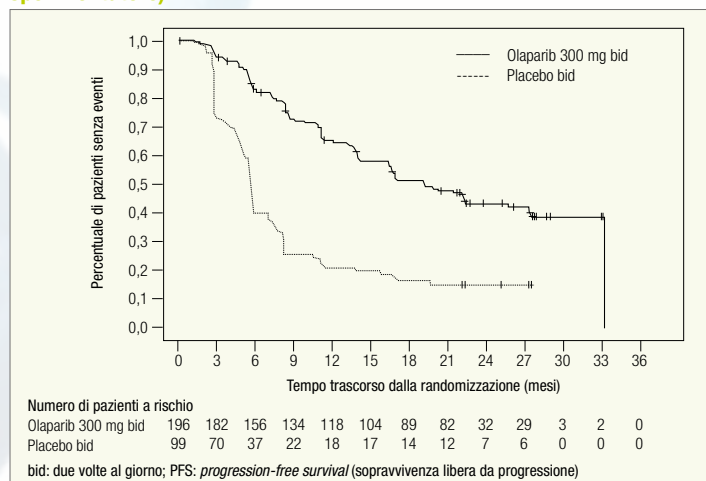
ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab. L'endpoint primario è stato la PFS determinata dagli sperimentatori utilizzando i RECIST versione 1.1. Gli endpoint secondari di efficacia includevano PFS2; OS, TDT, TFST, TSST e HRQoL. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dagli sperimentatori per olaparib, rispetto al placebo, con un HR di 0,30 (IC al 95%: 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; mediana 19,1 mesi per olaparib *versus* 5,5 mesi per il placebo). La valutazione della PFS effettuata dagli sperimentatori è stata supportata da una revisione radiologica centralizzata indipendente condotta in cieco della PFS (HR: 0,25; IC al 95%: 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; mediana 30,2 mesi per olaparib e 5,5 mesi per il placebo). A 2 anni, il 43% delle pazienti trattate con olaparib non ha evidenziato alcuna progressione della malattia, in confronto a soltanto il 15% delle pazienti che hanno ricevuto il placebo. Un riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia ottenuti per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR gBRCA1/2m nello studio SOLO2 è riportato nella Tabella 3 e nella Figura 3.

**Tabella 3. Riassunto dei risultati principali relativi all'efficacia per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR gBRCA1/2m nello studio SOLO2**

	Olaparib 300 mg compressa bid	Placebo
<b>PFS (63% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
p-value (2-sided)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR=*Hazard Ratio*. Un valore  $< 1$  risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello del rischio proporzionale di Cox che include come covariate la risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino (CR o PR) e il tempo fino alla progressione della malattia ( $> 6-12$  mesi e  $> 12$  mesi) nella penultima chemioterapia a base di platino. bid: due volte al giorno; PFS: sopravvivenza libera da progressione; IC: intervallo di confidenza.

**Figura 3. Studio SOLO2: grafico di Kaplan-Meier per la PFS in pazienti con cancro dell'ovaio PSR gBRCA1/2m (63% di maturità – valutazione dello sperimentatore)**



Gli endpoint secondari TFST e PFS2 hanno dimostrato un miglioramento per olaparib persistente e statisticamente significativo rispetto al placebo (Tabella 4).

**Tabella 4. Riassunto dei risultati secondari oggettivi per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR gBRCA1/2m nello studio SOLO2**

	Olaparib 300 mg compressa bid	Placebo
<b>TFST (58% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	

p-value* (2-sided)	$p < 0,0001$	
<b>PFS2 (40% di maturità)</b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (IC al 95%) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
p-value (2-sided)	0,0002	

\* Non controllato per molteplicità.

<sup>a</sup> HR=*Hazard Ratio*. Un valore  $< 1$  risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello del rischio proporzionale di Cox che include come covariate la risposta ottenuta alla chemioterapia precedente con platino (CR o PR) e il tempo fino alla progressione della malattia ( $> 6-12$  mesi e  $> 12$  mesi) nella penultima chemioterapia a base di platino. bid: due volte al giorno; NR: non raggiunto; IC: intervallo di confidenza; PFS2: tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione della malattia o morte; TFST: tempo dalla randomizzazione all'inizio della prima terapia successiva o morte.

Tra le pazienti con malattia misurabile (lesioni target osservate alla visita basale) reclutate nello studio, è stato ottenuto un tasso di risposte oggettive pari al 41% nel braccio di trattamento con Lynparza *versus* 17% nel gruppo placebo. Delle pazienti trattate con Lynparza, che sono state arruolate nello studio con evidenze di malattia (lesioni target o non-target rilevate alla visita basale), il 15,0% ha manifestato una risposta completa, in confronto al 9,1% delle pazienti che hanno ricevuto il placebo. Al momento dell'analisi di PFS la durata mediana del trattamento è stata di 19,4 mesi per olaparib e 5,6 mesi per il placebo. La maggior parte delle pazienti ha proseguito la terapia con la dose iniziale di olaparib pari a 300 mg bid. L'incidenza di interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose dovute a un evento avverso è stata rispettivamente pari al 45,1%, 25,1% e 10,8%. Le interruzioni di dose erano più frequenti nel corso dei primi 3 mesi, mentre le riduzioni della dose nei primi 3-6 mesi di trattamento. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato l'interruzione della dose o la riduzione della dose sono state anemia, nausea e vomito. I dati degli esiti riferiti dai pazienti (*patient-reported outcome* [PRO]) indicano che non c'è differenza per le pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo secondo quanto valutato in base alla variazione rispetto al basale nel TOI del FACT-O. **Studio 19 (D0810C00019)**. La sicurezza e l'efficacia di olaparib impiegato come terapia di mantenimento nel trattamento delle pazienti con cancro dell'ovaio PSR, inclusi il carcinoma della tuba di Falloppio e il carcinoma peritoneale primitivo, in seguito al trattamento con due o più regimi contenenti platino, sono state valutate in un ampio studio clinico di Fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo (Studio 19). Questo studio clinico ha confrontato l'efficacia del trattamento di mantenimento con Lynparza capsule (400 mg [8 capsule da 50 mg] due volte al giorno) assunte fino alla progressione della malattia, rispetto al placebo, in 265 pazienti con cancro dell'ovaio sieroso PSR di alto grado (136 olaparib e 129 placebo), che erano in risposta (CR o PR) in seguito al completamento della chemioterapia contenente platino. L'endpoint primario era la PFS in base alla valutazione dello sperimentatore effettuata usando i criteri RECIST versione 1.0. Gli endpoint secondari di efficacia includevano OS, il tasso di controllo della malattia (DCR) definito come una confermata CR/PR + SD (*stable disease*, malattia stabile), HRQoL e sintomi correlati alla malattia. Sono state effettuate anche analisi esplorative di TFST e TSST. Sono state reclutate pazienti la cui malattia era ricomparsa dopo un periodo  $> 6$  mesi dal completamento della penultima chemioterapia a base di platino. L'arruolamento non ha richiesto evidenze di mutazione di BRCA1/2 (lo *status* di mutazione del BRCA per alcune pazienti è stato determinato retrospettivamente). Le pazienti potevano non avere ricevuto in precedenza olaparib o un altro trattamento con un inibitore di PARP. Le pazienti potevano avere ricevuto in precedenza bevacizumab, eccetto nel regime immediatamente antecedente alla randomizzazione. Il ritrattamento con olaparib non è stato consentito dopo progressione della malattia da olaparib. Le pazienti con mutazioni di BRCA1/2 sono state identificate sia tramite test ematico della linea germinale usando un test locale o dal test centrale Myriad oppure tramite analisi di un campione tumorale usando un test effettuato da Foundation Medicine. Numerosi riarrangiamenti nei geni BRCA1/2 sono stati identificati nel 7,4% (10/136) delle pazienti randomizzate. Le caratteristiche demografiche e basali sono state generalmente ben bilanciate tra i bracci di olaparib e placebo. L'età mediana è stata di 59 anni in entrambi i bracci. Il cancro dell'ovaio è stato il tumore primario nel 86% delle pazienti. Nel braccio olaparib il 44% delle pazienti aveva solo 2 linee precedenti di trattamento e il restante 56% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Nel braccio con placebo il 49% delle pazienti aveva ricevuto solo 2 linee di trattamento precedenti ed il restante 51% delle pazienti aveva ricevuto 3 o più linee di trattamento precedenti. Molte pazienti presentavano

un performance status ECOG pari a 0 (77%), non sono disponibili dati nei pazienti con performance status da 2 a 4. L'intervallo libero dal platino è stato >12 mesi nel 60% e 6-12 mesi nel 40% delle pazienti. La risposta alla precedente chemioterapia a base di platino è stata completa nel 45% e parziale nel 55% delle pazienti. Nei bracci olaparib e placebo, rispettivamente il 6% ed il 5% delle pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con bevacizumab. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo di PFS per olaparib, in confronto al placebo, nella popolazione totale con un HR di 0,35 (IC al 95%: 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana 8,4 mesi per olaparib *versus* 4,8 mesi per il placebo). All'analisi finale dell'OS al 79% di maturità (cut-off dei dati [DCO] 9 maggio 2016), l'*hazard ratio* che confronta olaparib con il placebo era pari a 0,73 (IC al 95%: 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [non ha raggiunto il livello di significatività prestabilito  $< 0,0095$ ]; mediana 29,8 mesi per olaparib *versus* 27,8 mesi per il placebo). Nel gruppo di trattamento con olaparib, il 23,5% ( $n = 32/136$ )

delle pazienti ha proseguito la terapia per  $\geq 2$  anni, in confronto al 3,9% ( $n = 5/128$ ) delle pazienti che hanno ricevuto il placebo. Anche se il numero delle pazienti era limitato, il 13,2% ( $n = 18/136$ ) delle pazienti nel gruppo trattato con olaparib ha proseguito la terapia per  $\geq 5$  anni, in confronto allo 0,8% ( $n = 1/128$ ) nel gruppo placebo. L'analisi pre-pianificata dei sottogruppi ha identificato le pazienti con cancro dell'ovaio *BRCA1/2*-mutato ( $n = 136$ , 51,3%; incluse 20 pazienti individuate con una mutazione tumorale somatica di *BRCA1/2*) come il sottogruppo delle pazienti che trae il massimo beneficio clinico dalla monoterapia di mantenimento con olaparib. È stato osservato anche un beneficio nelle pazienti con *BRCA1/2* wild-type/varianti di rilevanza incerta (*BRCA1/2 wt/VUS*), benché di entità minore. Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi. Un riassunto dei risultati dell'obiettivo primario ottenuti per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19 è riportato nella Tabella 5 e per tutte le pazienti reclutate nello Studio 19 nella Tabella 5 e nella Figura 4.

**Tabella 5. Riassunto dei risultati dell'obiettivo primario per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR *gBRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19**

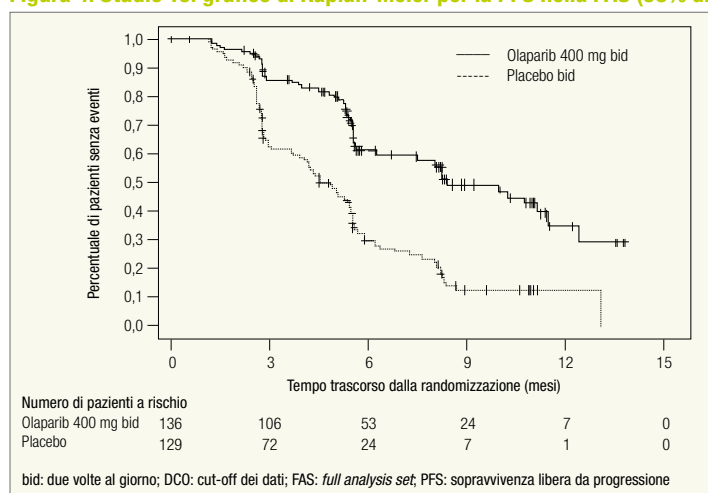
	Tutte le pazienti <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -mutato		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo
<b>PFS – DCO 30 giugno 2010</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
p-value (2-sided)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

<sup>a</sup> Tutte le pazienti sono state suddivise nei seguenti gruppi: *BRCA1/2*-mutato, *BRCA1/2 wt/VUS* e stato non noto di mutazione di *BRCA1/2* (11 pazienti con stato non noto, non mostrate come un sottogruppo separato nella tabella).

<sup>b</sup> HR=*Hazard Ratio*. Un valore  $< 1$  risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, discendenza etnica, sensibilità al platino e risposta alla terapia finale con platino.

bid: due volte al giorno; PFS: sopravvivenza libera da progressione; DCO: cut-off dei dati; IC: intervallo di confidenza; NR: non raggiunto.

**Figura 4. Studio 19: grafico di Kaplan-Meier per la PFS nella FAS (58% di maturità – valutazione dello sperimentatore) DCO 30 giugno 2010**



Un riassunto dei risultati principali dell'obiettivo secondario per le pazienti con cancro dell'ovaio PSR *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19 è riportato in Tabella 6 e per tutte le pazienti nello Studio 19 in Tabella 6 e Figura 5.

**Tabella 6. Riassunto dei risultati principali dell'obiettivo secondario per tutte le pazienti con cancro dell'ovaio PSR e per le pazienti *BRCA1/2*-mutato e *BRCA1/2 wt/VUS* nello Studio 19**

	Tutte le pazienti <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -mutato		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo
<b>OS – DCO 09 maggio 2016</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
p-value* (2-sided)	$p = 0,02138$		$p = 0,02140$		$p = 0,39749$	



	Tutte le pazienti <sup>a</sup>		BRCA1/2-mutato		BRCA1/2 wt/VUS	
	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo	Olaparib 400 mg capsule bid	Placebo
<b>TFST – DCO 09 maggio 2016</b>						
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
p-value* (2-sided)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

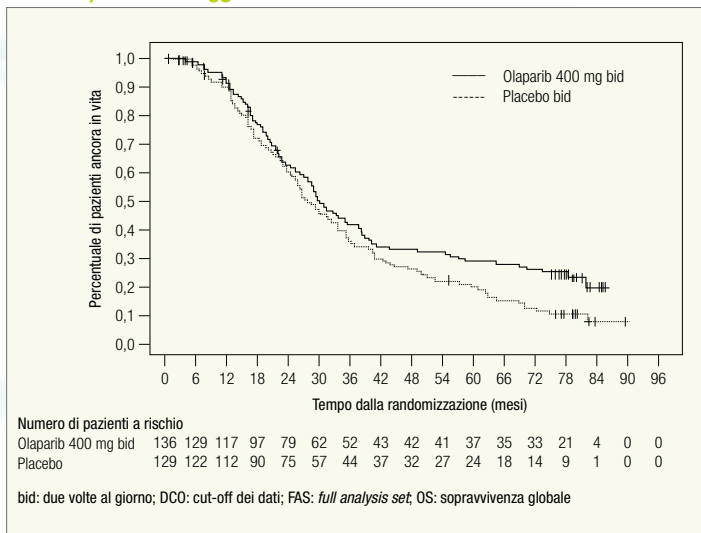
\* Non è stata prevista alcuna strategia per attuare test multipli per le analisi dei sottogruppi o per tutte le pazienti TFST.

<sup>a</sup> Tutte le pazienti sono state suddivise nei seguenti gruppi: BRCA1/2-mutato, BRCA1/2 wt/VUS e stato non noto di mutazione di BRCA (11 pazienti con stato non noto, non mostrate come un sottogruppo separato nella tabella).

<sup>b</sup> HR=Hazard Ratio. Un valore <1 risulta a favore di olaparib. L'analisi è stata effettuata usando un modello dei rischi proporzionali di Cox con fattori per il trattamento, origine etnica, sensibilità al platino e risposta alla terapia finale con platino.

<sup>c</sup> Approssimativamente un quarto delle pazienti trattate con placebo nel sottogruppo di soggetti con mutazione BRCA (14/62; 22,6%) ha ricevuto un trattamento successivo con un inibitore di PARP. bid: due volte al giorno; OS: sopravvivenza globale; DCO: cut-off dei dati; IC: intervallo di confidenza; TFST: tempo dalla randomizzazione all'inizio della prima terapia successiva o al decesso.

**Figura 5. Studio 19: grafico di Kaplan-Meier per l'OS nella FAS (79% di maturità) DCO 09 maggio 2016**



Al momento dell'analisi di PFS la durata mediana del trattamento è stata di 8 mesi per olaparib e 4 mesi per il placebo. La maggior parte delle pazienti ha proseguito la terapia con la dose iniziale di olaparib pari a 400 mg bid. L'incidenza di interruzioni, riduzioni e sospensioni della dose, dovute a un evento avverso è stata rispettivamente pari al 34,6%, 25,7% e 5,9%. Le interruzioni e le riduzioni della dose erano più frequenti nei primi 3 mesi di trattamento. Le reazioni avverse più frequenti che hanno causato l'interruzione della dose o la riduzione della dose sono state nausea, anemia, vomito, neutropenia e affaticamento. L'incidenza delle reazioni avverse come l'anemia è stata del 22,8% (grado  $\geq 3$  CTCAE - 7,4%). I dati degli esiti riferiti dai pazienti (*patient-reported outcome* [PRO]) indicano che non c'è differenza per le pazienti trattate con olaparib rispetto al placebo secondo quanto valutato in base ai tassi di miglioramento e peggioramento registrati tramite il TOI e FACT-O totale. **Trattamento di mantenimento di prima linea del cancro dell'ovaio avanzato HRD-positivo. Studio PAOLA-1.** PAOLA-1 è uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Lynparza (300 mg [2 x 150 mg compresse] due volte al giorno) in associazione con bevacizumab (15 mg/kg di peso corporeo con somministrazione una volta ogni 3 settimane per infusione endovenosa) rispetto a placebo più bevacizumab per il trattamento di mantenimento del cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadio III-IV secondo FIGO), del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo dopo trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino e bevacizumab. La durata complessiva massima del trattamento con bevacizumab è stata di 15 mesi/22 cicli, incluso il periodo di somministrazione in associazione con chemioterapia e come mantenimento. Lo studio ha randomizzato 806 pazienti (randomizzazione 2:1: 537 olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab) che non presentavano alcuna evidenza di malattia (NED) dopo resezione chirurgica completa o erano in risposta completa (CR) o risposta parziale (PR) dopo completamento del trattamento di prima linea con chemioterapia contenente platino e bevacizumab. Le pazienti avevano completato un minimo di 4 e un massimo di 9 cicli di trattamento, la maggior parte (63%) aveva ricevuto 6 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino-taxano, compreso un minimo di 2 cicli di bevacizumab in associazione con gli

ultimi 3 cicli di chemioterapia. Il numero mediano di cicli di bevacizumab prima della randomizzazione era 5. Le pazienti sono state stratificate in base all'esito del trattamento di prima linea (tempistiche ed esito della chirurgia di citoreduzione e risposta alla chemioterapia a base di platino) e allo stato *tBRCAm*, determinato mediante test prospettico locale. Le pazienti proseguivano il trattamento con bevacizumab nel setting di mantenimento e iniziavano il trattamento con Lynparza dopo un minimo di 3 settimane e un massimo di 9 settimane dopo il completamento dell'ultima dose di chemioterapia. Il trattamento con Lynparza veniva continuato fino a progressione della malattia in atto, tossicità inaccettabile o per un massimo di 2 anni. Qualora, a giudizio del medico curante, vi fosse la possibilità di un ulteriore beneficio con la prosecuzione del trattamento, le pazienti potevano essere trattate oltre i 2 anni. Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra i due bracci nella popolazione ITT e nei sottogruppi definiti in base ai biomarcatori secondo *tBRCAm* (definiti prospettivamente e retrospettivamente), GIS e stato HRD (definite in questo studio mediante una associazione di entrambi i biomarcatori). Globalmente, l'età mediana delle pazienti era di 61 anni. La maggior parte delle pazienti in entrambi i bracci presentava un performance status ECOG di 0 (70%). Il cancro dell'ovaio rappresentava il tumore primario nell'86% delle pazienti. Il tipo istologico più comune era quello sieroso (96%), mentre nel 2% delle pazienti è stata descritta un'istologia endometrioidale. La maggior parte delle pazienti (63%) presentava un tumore in stadio IIIC secondo FIGO alla diagnosi. Tutte le pazienti avevano ricevuto un trattamento di prima linea con terapia a base di platino e bevacizumab. Non erano previste limitazioni in funzione dell'esito chirurgico: il 63% delle pazienti aveva ottenuto una citoreduzione completa alla chirurgia di debulking iniziale o di intervallo e il 37% presentava malattia residua macroscopica. Il trenta per cento (30%) delle pazienti in entrambi i bracci era *tBRCAm* allo screening. Le caratteristiche demografiche e basali nei sottogruppi basati sul profilo dei biomarcatori erano coerenti con quelle osservate nella popolazione ITT. Nel sottogruppo positivo a HRD, il 65% dei pazienti ha mostrato una citoreduzione completa e il 35% dei pazienti una malattia macroscopica residua. Nella popolazione complessiva arruolata di pazienti, il 30% dei pazienti in entrambi i bracci mostrava *tBRCAm* (mutazione deleteria/patogena) allo screening mediante test locale mentre nel 4% dei pazienti lo stato *BRCAm* non era noto. L'analisi retrospettiva dei campioni clinici disponibili è stata condotta nel 97% dei pazienti per confermare lo stato *tBRCAm* e valutare il punteggio di instabilità genomica come descritto sopra. Tra i pazienti non *tBRCAm*, il 29% (19% della popolazione complessiva) ha mostrato positività GIS, predefinita in questo studio come punteggio composito  $\geq 42$ . Quando lo stato *tBRCAm* e la positività GIS erano combinati, i pazienti con stato HRD positivo, HRD negativo e HRD non noto nei rispettivi tumori rappresentavano rispettivamente il 48%, il 34% e il 18% della popolazione complessiva dei pazienti. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come il tempo dalla randomizzazione fino alla progressione determinata in base alla valutazione dello sperimentatore secondo la versione modificata dei Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) 1.1, oppure fino al decesso. Gli endpoint di efficacia secondari includevano il tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione o al decesso (PFS2), la sopravvivenza globale (OS), il tempo dalla randomizzazione alla prima terapia antitumorale successiva o al decesso (TFST) e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Le pazienti venivano sottoposte a valutazioni del tumore secondo RECIST 1.1 al basale e ogni 24 settimane (TC/RMI a 12 settimane se progressione clinica o dell'antigene glicoproteico 125 [CA 125]) per un massimo di 42 mesi o fino alla progressione radiologica obiettiva della malattia. Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario nella popolazione ITT, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dallo sperimentatore per olaparib/bevacizumab

rispetto a placebo/bevacizumab (HR 0,59, IC al 95% 0,49-0,72,  $p < 0,0001$ , con una mediana di 22,1 mesi per olaparib/bevacizumab rispetto a 16,6 mesi per placebo/bevacizumab). Questo risultato è apparso coerente con un'analisi BICR della PFS. Tuttavia, i pazienti definiti positivi ai biomarcatori (stato positivo per tBRCA, GIS, HRD, in quest'ultimo caso definito come positività a tBRCA e/o a GIS) hanno tratto i maggiori benefici. I dati sulla sopravvivenza complessiva si sono dimostrati immaturi

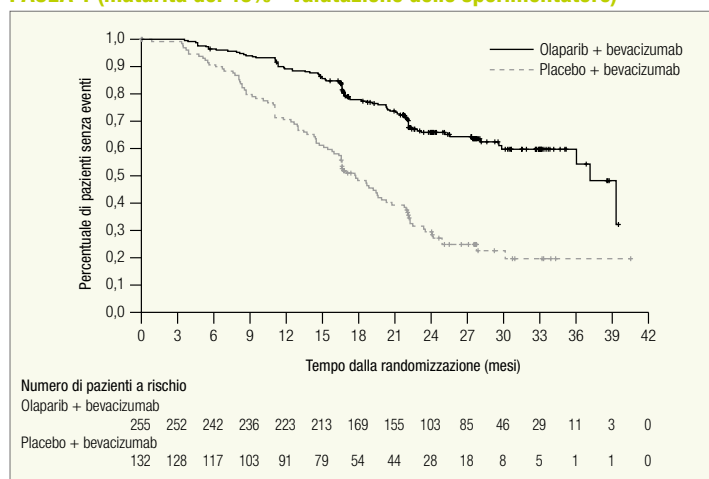
nella popolazione generale e nei sottogruppi sui biomarcatori. Nel sottogruppo randomizzato tBRCA (241/806 pazienti) la PFS media nel braccio con olaparib/bevacizumab è stata di 37,2 mesi rispetto a 22,0 mesi nel braccio con placebo/bevacizumab (HR=0,34, 95% IC 0,23; 0,51) e per la OS, l'HR è stato 0,66 (95% IC 0,37; 1,21). Nella Tabella 7 sono indicati i risultati dell'analisi dell'efficacia in altri sottogruppi di biomarcatori, basati su campioni di tumori analizzati retrospettivamente.

**Tabella 7. Riassunto dei principali risultati di efficacia nello studio PAOLA-1 in pazienti con cancro dell'ovaio avanzato e positività al deficit della ricombinazione omologa (homologous recombination deficiency, HRD), definita dalla presenza di tBRCA e/o GIS**

	tBRCA <sup>*,c</sup> (n=235)		GIS-positivo <sup>*,d</sup> (n=152)		HRD-positivo <sup>*</sup> (n=387)	
	Olaparib/bevacizumab	Placebo/bevacizumab	Olaparib/bevacizumab	Placebo/bevacizumab	Olaparib/bevacizumab	Placebo/bevacizumab
<b>PFS, valutazione dello sperimentatore (46% di maturità), DCO 22 marzo 2019<sup>a</sup></b>						
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Tempo mediano (mesi)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,28 (0,19-0,42)		0,43 (0,28-0,66)		0,33 (0,25-0,45)	
<b>PFS2, valutazione dello sperimentatore ad interim (30% di maturità), DCO 22 marzo 2019</b>						
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	29/158 (18)	24/77 (31)	31/97 (32)	24/55 (44)	60/255 (24)	48/132 (36)
Tempo mediano (mesi)	NR	NR	37,8	28,6	NR	34,6
HR (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,59 (0,34-1,02)		0,64 (0,37-1,10)		0,60 (0,41-0,88)	
<b>OS ad interim (23% di maturità), DCO 30 settembre 2019</b>						
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	27/158 (17)	20/77 (26)	27/97 (28)	16/55 (29)	54/255 (21)	36/132 (27)
Tempo mediano (mesi)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
HR (IC al 95%) <sup>b</sup>	0,61 (0,34-1,09)		0,6188 (0,48-1,67)		0,71 (0,47-1,10)	

\* Sottogruppo pre-pianificato  
<sup>a</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier, la percentuale di pazienti libere da progressione a 12 e 24 mesi era dell'89% e 66% per olaparib/bevacizumab rispetto al 71% e 29% per placebo/bevacizumab.  
<sup>b</sup> Un valore <1 indica un beneficio a favore di olaparib. L'analisi è stata eseguita utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato in base all'esito del trattamento di prima linea allo screening e allo stato tBRCA al test di laboratorio di screening.  
<sup>c</sup> Stato tBRCA secondo Myriad.  
<sup>d</sup> Punteggio di instabilità genomica (genomic instability score, GIS) secondo Myriad >42 (cut-off pre-specificato).  
 IC intervallo di confidenza; HR hazard ratio; NR non raggiunta.

**Figura 6. PAOLA-1: grafico di Kaplan-Meier della PFS per le pazienti con cancro dell'ovaio avanzato, definito come HRD-positivo nello studio PAOLA-1 (maturità del 46% - valutazione dello sperimentatore)**



**Cancro della mammella metastatico HER2 negativo gBRCA1/2-mutato. OlympiAD (Studio D0819C00003).** Nei pazienti con mutazioni gBRCA1/2 con cancro della mammella metastatico HER2-negativo, la sicurezza e l'efficacia di olaparib sono state studiate in uno studio di Fase III randomizzato, controllato, in aperto (OlympiAD). In questo studio, 302 pazienti con una deleteria o sospetta deleteria, documentata mutazione gBRCA, sono stati randomizzati 2:1 per ricevere Lynparza (300 mg [2 x 150 mg compresse] due volte al giorno) o un chemioterapico scelto dal medico (capecitabina 42%, eribulina 35%, o vinorelbina 17%), fino a progressione o a comparsa di una inaccettabile tossicità. I pazienti con mutazioni BRCA1/2 sono stati identificati tramite test ematico della linea germinale, usando un test locale o tramite un test centrale Myriad. I pazienti sono stati stratificati in base a: trattamento con precedente regime chemioterapico per cancro della mammella metastatico (sì/no), recettore ormonale (HR) positivo vs triplo negativo (TNBC), precedente trattamento a base di platino per cancro della mammella (sì/no). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*), valutata secondo la Revisione

Centrale Indipendente in Cieco (BICR), effettuata usando i criteri RECIST 1.1. Gli endpoints secondari includevano PFS2, OS, tasso di risposta obiettiva (ORR) e la HRQoL. I pazienti dovevano aver ricevuto un trattamento con un'antraciclina, a meno che non fosse controindicato, e un taxano nel setting (neo)adiuvante o nel setting metastatico. I pazienti con carcinoma HR+ (ER e/o PgR positivo), dovevano aver ricevuto e progredito dopo almeno una terapia endocrina (adiuvante o metastatica) o avevano una malattia la cui trattamento, secondo il parere del medico, era inappropriato per la terapia endocrina. La precedente terapia a base di platino era consentita nel setting metastatico, se veniva fornita una dimostrazione di non evidenza di progressione della malattia durante il trattamento a base di platino e nel setting (neo)adiuvante se l'ultima dose era stata ricevuta almeno 12 mesi prima della randomizzazione. Non era consentito nessun precedente trattamento con un PARP inibitore, incluso olaparib. Le caratteristiche demografiche e al basale erano state generalmente ben bilanciate fra i bracci di olaparib e del medicinale di confronto (vedere Tabella 8).

**Tabella 8. Caratteristiche demografiche al basale dei pazienti nello studio OlympiAD**

	Olaparib 300 mg bid n=205	Chemioterapia n=97
<b>Età - anni (mediana)</b>	44	45
<b>Genere (%)</b>		
Femmina	200 (98)	95 (98)
Maschio	5 (2)	2 (2)
<b>Etnia (%)</b>		
Bianchi	134 (65)	63 (65)
Asiatici	66 (32)	28 (29)
Altro	5 (2)	6 (6)
<b>ECOG performance status (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Classificazione globale di malattia</b>		
Metastatica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzata	0	0
<b>Nuovo cancro della mammella metastatico (%)</b>	26 (13)	12 (12)

	Olaparib 300 mg bid n=205	Chemioterapia n=97
<b>Stato del recettore ormonale (%)</b>		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
<b>Tipo di mutazione gBRCA (%)</b>		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 e gBRCA2	4 (2)	0
<b>Siti metastatici ≥2 (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Localizzazione delle metastasi (%)</b>		
Solo ossee	16 (8)	6 (6)
Altro	189 (92)	91 (94)
<b>Malattia misurabile secondo BICR (%)</b>	167 (81)	66 (68)
<b>Progressione della malattia al momento della randomizzazione (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Grado del tumore alla diagnosi</b>		
Ben differenziato (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderatamente differenziato (G2)	52 (25)	23 (24)
Scarsamente differenziato (G3)	108 (53)	55 (57)
Indifferenziato (G4)	4 (2)	0
Non determinato (GX)	27 (13)	15 (16)
Mancante	9 (4)	2 (2)
<b>Numero di precedenti linee di chemioterapia per cancro della mammella metastatico (%)</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
<b>Precedente terapia a base di platino (%)</b>		
Solo nel setting (neo)adiuvante	12 (6)	6 (6)
Solo nel setting metastatico	40 (20)	14 (14)
Nei setting (neo)adiuvante e metastatico	3 (1)	1 (1)
<b>Precedente trattamento con antraciclina</b>		
Nel setting (neo)adiuvante	169 (82)	76 (78)
Setting metastatico	41 (20)	16 (17)
<b>Precedente trattamento con taxano</b>		
Nel setting (neo)adiuvante	146 (71)	66 (68)
Setting metastatico	107 (52)	41 (42)
<b>Precedente trattamento con antraciclina e taxano</b>		
	204 (99,5)	96 (99)

Come terapia successiva, lo 0,5% e l'8% dei pazienti avevano ricevuto un PARP inibitore, rispettivamente, nei bracci di trattamento e di confronto; il 29% e il 42% dei pazienti, rispettivamente, avevano ricevuto una successiva terapia a base di platino. Un miglioramento statisticamente significativo della PFS, l'outcome primario di efficacia, è stato dimostrato per i pazienti trattati con olaparib rispetto ai pazienti nel braccio di confronto (vedere Tabella 9 e Figura 7).

**Tabella 9. Riassunto dei risultati principali di efficacia per pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-negativo gBRCA1/2-mutato nello studio OlympiAD**

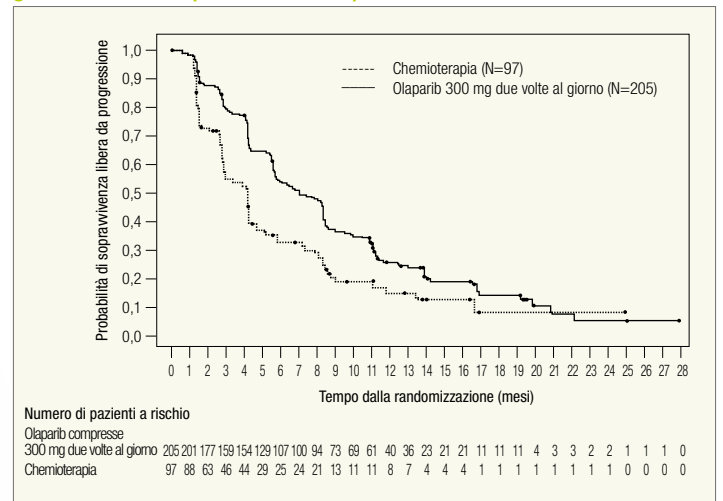
	Olaparib 300 mg bid	Chemioterapia
<b>PFS (77% di maturità) – DCO 09 dicembre 2016</b>		
Numero di eventi:		
numero totale di pazienti (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC al 95%)	0,58 (0,43-0,80)	
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	p=0,0009	
<b>PFS2 (65% di maturità) – DCO 25 settembre 2017<sup>b</sup></b>		
Numero di eventi:		
numero totale di pazienti (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC al 95%)	0,55 (0,39-0,77)	
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	p=0,0005	
<b>OS (64% di maturità) – DCO 25 settembre 2017</b>		
Numero di eventi:		
numero totale di pazienti (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	19,3 (17,2-21,6) <sup>c</sup>	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC al 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	p=0,5131	
<b>ORR Confermata – DCO 09 dicembre 2016</b>		
Numero di risposte obiettive: numero totale di pazienti con malattia misurabile (%)	87:167 (52) <sup>d</sup>	15:66 (23)
IC al 95%	44,2-59,9	13,3-35,7

<b>DOR – DCO 09 dicembre 2016</b>		
Mediana, mesi (IC al 95%)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

<sup>a</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici (log-rank test) stratificato.  
<sup>b</sup> Analisi post-hoc.  
<sup>c</sup> Il tempo mediano di follow-up nei pazienti censurati è stato di 25,3 mesi per olaparib *versus* 26,3 mesi per il medicinale di confronto.  
<sup>d</sup> Le risposte confermate (da BICR) sono state definite come una risposta registrata CR/PR, confermata tramite imaging ripetuto non meno di 4 settimane dopo la visita in cui la risposta è stata osservata per la prima volta. Nel braccio olaparib, l'8% dei pazienti con malattia misurabile ha avuto una risposta completa *versus* 1,5% dei pazienti nel braccio di confronto; 74/167 (44%) dei pazienti nel braccio olaparib hanno avuto una risposta parziale *versus* 14/66 (21%) dei pazienti nel braccio chemioterapico. Nel sottogruppo di pazienti TNBC, il ORR confermato è stato del 48% (41/86) nel braccio di olaparib e del 12% (4/33) nel braccio di confronto. Nel sottogruppo di pazienti HR+ il ORR confermato è stato del 57% (46/81) nel braccio di olaparib e del 33% (11/33) nel braccio di confronto.

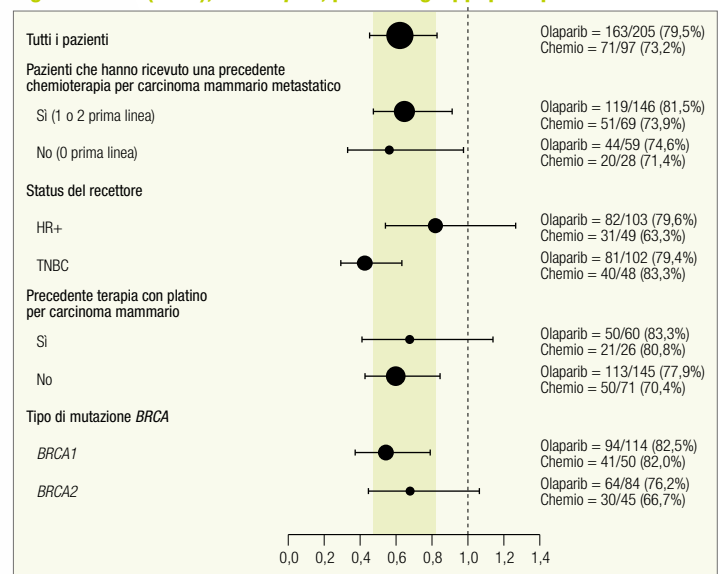
bid: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; DOR: durata della risposta; DCO: cut-off dei dati; HR: *Hazard Ratio*; HR+: recettore ormonale positivo; ORR: tasso di risposta obiettiva; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; PFS2: tempo alla seconda progressione o morte; TNBC: cancro della mammella triplo negativo.

**Figura 7. Studio OlympiAD: grafico di Kaplan-Meier BICR della PFS nei pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-negativo gBRCA1/2-mutato (77% di maturità) DCO 09 dicembre 2016**



In tutti i sottogruppi predefiniti di pazienti, sono stati osservati risultati coerenti (vedere Figura 8). Le analisi di sottogruppo indicano un beneficio di PFS di olaparib *versus* il confronto, nei sottogruppi di pazienti con TNBC (HR 0,43; IC al 95%: 0,29-0,63, n=152) e HR+ (HR 0,82; IC al 95%: 0,55-1,26, n=150).

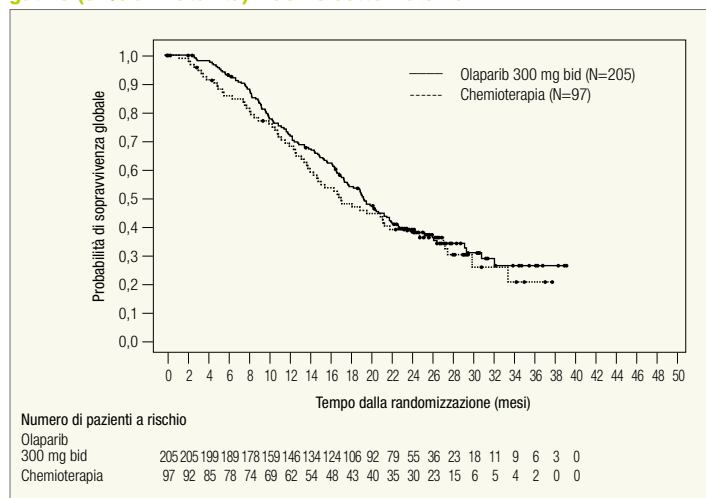
**Figura 8. PFS (BICR), Forest plot, per sottogruppi pre-specificati**



In un'analisi post-hoc del sottogruppo di pazienti che non avevano progredito durante la chemioterapia diversa dal platino, la PFS mediana nel braccio di olaparib (n=22) è stata di 8,3 mesi (IC al 95% 3,1-16,7) e 2,8 mesi (IC al 95% 1,4-4,2) nel braccio della chemioterapia (n=16) con una HR di 0,54 (IC al 95% 0,24-1,23). Tuttavia, il numero

di pazienti è troppo limitato per trarre conclusioni significative sull'efficacia in questo sottogruppo. Sette pazienti di sesso maschile sono stati randomizzati (5 con olaparib e 2 con il medicinale di confronto). Al tempo dell'analisi di PFS, nel braccio di olaparib, 1 paziente aveva confermato una risposta parziale, con una durata di risposta di 9,7 mesi. Non ci sono state risposte confermate nel braccio di confronto.

**Figura 9. Studio OlympiAD: grafico di Kaplan-Meier di OS nei pazienti con cancro della mammella metastatico gBRCA1/2-mutato, HER2-negativo (64% di maturità) DCO 25 settembre 2017**



Nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico per cancro della mammella metastatico, le analisi di OS hanno mostrato un beneficio in questi pazienti con un HR di 0,45 (IC al 95% 0,27-0,77), mentre, per ulteriori linee di terapia, la HR ha superato 1. **Mantenimento dopo il trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma del pancreas metastatico con mutazione BRCA nella linea germinale. Studio POLO.** La sicurezza e l'efficacia di olaparib come terapia di mantenimento sono state studiate in una sperimentazione randomizzata (3:2), in doppio cieco, controllata verso placebo, multicentrica in 154 pazienti con mutazioni BRCA1/2 nella linea germinale con adenocarcinoma del pancreas metastatico. I pazienti hanno ricevuto Lynparza 300 mg (2 compresse da 150 mg) due volte al giorno (n=92) o placebo (n=62) fino a progressione radiologica della malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti non dovevano aver registrato progressione durante la chemioterapia di prima linea a base di platino e dovevano aver ricevuto un trattamento continuo a base di platino per almeno 16 settimane, che successivamente poteva essere interrotto in qualsiasi momento per tossicità inaccettabile mentre continuava l'assunzione degli agenti rimanenti, secondo il regime pianificato o tossicità inaccettabile per gli altri componenti. I pazienti che potevano tollerare un regime chemioterapico completo contenente platino fino a progressione non sono stati presi in considerazione per questo studio. La terapia di mantenimento è stata iniziata tra 4 e 8 settimane dopo l'ultima dose di chemioterapia di prima linea in assenza di progressione e se tutte le tossicità della precedente terapia antitumorale erano state risolte al grado 1 CTCAE, ad eccezione di alopecia, neuropatia periferica di grado 3 e Hgb  $\geq$  9 g/dL. Il trentuno per cento (31%) dei pazienti con mutazioni di BRCA1/2 nella linea germinale è stato identificato dai risultati dei test locali precedenti e il 69% dei pazienti tramite test centrale. Nel braccio con olaparib, il 32% dei pazienti era portatore di una mutazione di BRCA1 nella linea germinale, il 64% di una mutazione di BRCA2 nella linea germinale e l'1% era portatore di mutazioni sia di BRCA1 sia di BRCA2 nella linea germinale. Nel braccio con placebo, il 26% dei pazienti era portatore di una mutazione di BRCA1 nella linea germinale, il 73% di una mutazione di BRCA2 nella linea germinale e nessun paziente aveva mutazioni sia di BRCA1 sia di BRCA2 nella linea germinale. Lo stato di BRCA di tutti i pazienti identificato tramite i risultati dei precedenti test locali è stato confermato, laddove inviato, dal test centrale. Il novantotto per cento (98%) dei pazienti era portatore di una mutazione deleteria e il 2% di una mutazione deleteria sospetta. Sono stati rilevati ampi riarrangiamenti nei geni BRCA1/2 nel 5,2% (8/154) dei pazienti randomizzati. Le caratteristiche demografiche e al basale erano generalmente ben equilibrate tra i bracci di olaparib e del placebo. L'età mediana era di 57 anni in entrambi i bracci: il 30% dei pazienti nel braccio di olaparib aveva  $\geq$ 65 anni rispetto al 20% nel braccio del placebo. Il cinquantotto per cento (58%) dei pazienti nel braccio di olaparib e il 50% dei pazienti nel braccio del placebo era di sesso maschile. Nel braccio di olaparib, l'89% dei pazienti era di etnia bianca e l'11% non bianca; nel braccio del placebo, il 95% dei pazienti era di etnia bianca e il 5% non bianca. La maggior parte dei pazienti presentava un performance status ECOG pari a 0 (71% nel braccio di olaparib e 61% nel braccio del

placebo). In generale, i siti di metastasi prima della chemioterapia erano il fegato per il 72%, i polmoni per il 10% e altri siti per il 50%. Il tempo mediano dalla diagnosi primaria alla randomizzazione in entrambi i bracci era di 6,9 mesi (in un intervallo tra 3,6 e 38,4 mesi). Complessivamente, il 75% dei pazienti ha ricevuto FOLFIRINOX con una mediana di 9 cicli (intervallo 4-61), l'8% ha ricevuto FOLFOX o XELOX, il 4% ha ricevuto GEMOX e il 3% ha ricevuto gemcitabina più cisplatino; il rimanente 10% dei pazienti ha ricevuto altri regimi chemioterapici. La durata della chemioterapia di prima linea per la malattia metastatica era di 4-6 mesi, da >6 a <12 mesi e  $\geq$ 12 mesi, rispettivamente nel 77%, 19% e 4% dei pazienti nel braccio di olaparib e nell'80%, 17% e 3% nel braccio del placebo, con circa 1 mese di intervallo dall'ultima dose di trattamento chemioterapico di prima linea all'inizio del trattamento dello studio in entrambi i bracci. Come miglior risposta al trattamento chemioterapico di prima linea, il 7% dei pazienti con olaparib e il 5% dei pazienti con placebo aveva una risposta completa, il 44% dei pazienti con olaparib e il 44% dei pazienti con placebo aveva una risposta parziale e il 49% dei pazienti con olaparib e il 50% dei pazienti con placebo aveva una malattia stabile. Alla randomizzazione, la malattia misurabile è stata riportata nell'85% e nell'84% dei pazienti nei bracci di olaparib o placebo rispettivamente. Il tempo mediano dall'inizio della chemioterapia di prima linea a base di platino alla randomizzazione era di 5,7 mesi (intervallo compreso tra 3,4 e 33,4 mesi). Al DCO, il 33% dei pazienti nel braccio di olaparib e il 13% nel braccio del placebo ha continuato il trattamento dello studio. Il quarantanove per cento (49%) dei pazienti nel braccio di olaparib e il 74% nel braccio del placebo ha ricevuto una terapia successiva. Il quarantadue per cento (42%) dei pazienti nel braccio di olaparib e il 55% nel braccio del placebo ha ricevuto platino come terapia successiva. L'uno per cento (1%) dei pazienti nel braccio di olaparib e il 15% nel braccio del placebo ha ricevuto un inibitore di PARP come terapia successiva. Tra i 33 (36%) e i 28 (45%) pazienti che hanno ricevuto una prima terapia successiva contenente platino, nei bracci di olaparib e placebo, è stata riportata malattia stabile in 8 rispetto a 6 pazienti, mentre 1 rispetto a 2 pazienti ha presentato risposte, rispettivamente. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come il tempo dalla randomizzazione alla progressione determinato da BICR utilizzando i Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (RECIST) 1.1 modificati per valutare i pazienti senza evidenza della malattia o decesso. Gli endpoint di efficacia secondari includevano sopravvivenza globale (OS), tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione o decesso (PFS2), tempo dalla randomizzazione alla prima terapia antitumorale successiva o decesso (TFST), tasso di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DoR), tasso di risposta, tempo alla risposta e qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella PFS per olaparib rispetto al placebo (Tabella 10). La valutazione secondo BICR della PFS è stata coerente con la valutazione dello sperimentatore. All'analisi ad interim di OS (maturità 46%), l'HR era pari a 0,91 (IC al 95% 0,56-1,46; p=0,6833; mediana 18,9 mesi per olaparib rispetto a 18,1 mesi per il placebo) che non ha raggiunto una significatività statistica. L'HR per PFS2 (maturità 47%, non controllata per molteplicità) era pari a 0,76 (IC al 95% 0,46-1,23; p=0,2597; mediana 13,2 mesi per olaparib rispetto a 9,2 mesi per il placebo).

**Tabella 10. Risultati di efficacia per i pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico gBRCA in POLO (BICR, DCO 15 gennaio 2019)**

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
<b>PFS (maturità 68%)<sup>a,b</sup></b>		
Numero di eventi: numero totale di pazienti (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Tempo mediano, mesi (IC al 95%)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (IC al 95%) <sup>c,d</sup>	0,53 (0,35-0,82)	
p-value (bilaterale)	p=0,0038	
<b>ORR</b>		
Numero di <i>responder</i> obiettivi: numero totale di pazienti con malattia misurabile al basale (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Risposta completa (%)	2 (2,6)	0
Risposta parziale (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
<b>DoR</b>		
Tempo mediano (mesi) (IC al 95%)	24,9 (14,75-NC)	3,7 (2,10-NC)

<sup>a</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier, la percentuale di pazienti in vita e senza progressione a 12 e 24 mesi era del 34% e del 22% per olaparib rispetto al 15% e al 10% per il placebo.

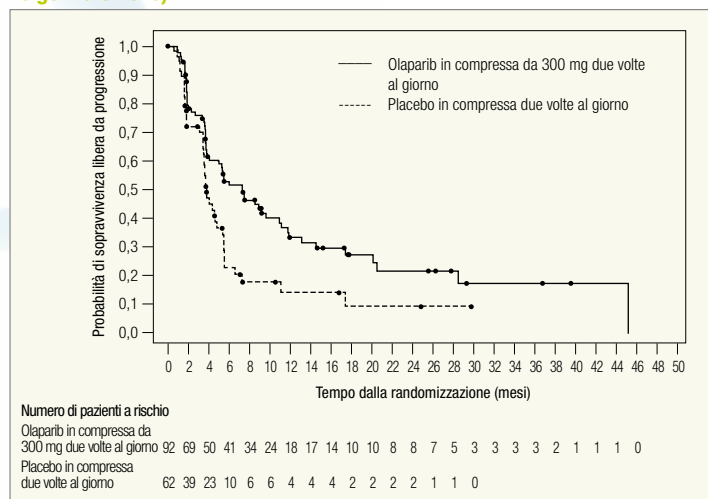
<sup>b</sup> Per la PFS, il tempo mediano di follow-up per i pazienti censurati era di 9,1 mesi nel braccio di olaparib e di 3,8 mesi nel braccio del placebo. Per la OS, il tempo mediano di follow-up per i pazienti censurati era di 13,4 mesi nel braccio di olaparib e di 12,5 mesi nel braccio del placebo.

<sup>c</sup> Un valore <1 a favore di olaparib.

<sup>d</sup> L'analisi è stata eseguita utilizzando un test a ranghi logaritmici.

bd: due volte al giorno; IC: intervallo di confidenza; HR: rapporto di rischio; NC: non calcolabile; ORR: tasso di risposta obiettiva; PFS: sopravvivenza libera da progressione.

**Figura 10. POLO: grafico di Kaplan-Meier della PFS per i pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico gBRCAm (maturità 68% - BiCR, DCO 15 gennaio 2019)**



**Cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione BRCA1/2-mutato. Studio PROfound.**

La sicurezza e l'efficacia di olaparib in uomini con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) sono state studiate in uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto, multicentrico che ha valutato l'efficacia di Lynparza rispetto a un braccio di confronto con un nuovo agente ormonale (NHA) (enzalutamide o abiraterone acetato) a scelta dello sperimentatore. I pazienti, affetti da cancro della prostata in stadio metastatico e/o CRPC, dovevano aver manifestato progressione durante un precedente trattamento con NHA. Per l'inclusione nella Coorte A, i pazienti dovevano avere delle mutazioni deleterie o sospette deleterie nei geni *BRCA1* o *BRCA2*. I pazienti con mutazioni ATM sono stati anch'essi randomizzati nella Coorte A, tuttavia non è stato possibile dimostrare un rapporto rischio-beneficio positivo in questa sottopopolazione di pazienti. I pazienti che presentavano mutazioni in altri geni sono stati randomizzati nella Coorte B. In questo studio, 387 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere olaparib (300 mg [2 x 150 mg compresse] due volte al giorno) o il prodotto di confronto. La Coorte A includeva 245 pazienti (162 olaparib e 83 prodotto di confronto), la Coorte B 142 pazienti (94 olaparib e 48 prodotto di confronto). I pazienti sono stati stratificati in base all'uso pregresso di taxani e all'evidenza di malattia misurabile. Il trattamento è stato continuato fino alla progressione di malattia. Al momento della progressione radiologica confermata mediante BICR, i pazienti randomizzati a ricevere il farmaco di confronto avevano la possibilità di passare al trattamento con olaparib. I pazienti con tumori che mostravano *BRCA1m* o *BRCA2m* sono stati arruolati sulla base di test centrali prospettici, ad eccezione di 3 pazienti, arruolati mediante un test locale. Dei 160 pazienti con mutazioni *BRCA1* o *BRCA2* nello studio PROfound, 114 sono stati sottoposti a test retrospettivi per determinare se la mutazione *BRCA1/2* identificata fosse di origine germinale o somatica. Tra questi pazienti, sono state identificate 63 mutazioni *BRCA1/2* nel campione di sangue germinale e sono state dunque considerate di origine germinale. Nei restanti 51 pazienti non è stata rilevata alcuna mutazione *BRCA1/2* nel campione di sangue germinale; le mutazioni *BRCA1/2* sono dunque considerate di origine somatica. Per i restanti 46 pazienti, l'origine somatica o germinale è sconosciuta. Le caratteristiche basali e demografiche erano generalmente ben bilanciate tra i bracci olaparib e di confronto nei pazienti che presentavano mutazioni *BRCA1/2*. L'età mediana era rispettivamente 68 anni nel braccio olaparib e 67 anni nel braccio di confronto. Nel braccio olaparib, la terapia precedente consisteva in un taxano nel 71% dei casi, enzalutamide nel 41%, abiraterone acetato nel 37% e sia enzalutamide che abiraterone acetato nel 20%. Nel braccio di confronto, la terapia precedente consisteva in un taxano nel 60% dei casi, enzalutamide nel 50%, abiraterone acetato nel 36% e sia enzalutamide che abiraterone acetato nel 14%. Il cinquantotto per cento (58%) dei pazienti nel braccio olaparib e il 55% nel braccio di confronto presentava malattia misurabile all'ingresso nello studio. La percentuale di pazienti con metastasi ossee, linfonodali, polmonari ed epatiche era pari all'89%, 62%, 23% e 12%, rispettivamente, nel braccio olaparib e all'86%, 71%, 16% e 17%, rispettivamente, nel braccio di confronto. La maggior parte dei pazienti (93%) in entrambi i bracci di trattamento presentava un valore ECOG pari a 0 o 1. I punteggi basali del dolore (peggior

dolore sulla scala del Questionario breve per la valutazione del dolore-Modulo breve [BPI-SF]) erano 0-2 (52%), 2-3 (10%) o >3 (34%) nel braccio olaparib e 0-2 (45%), 2-3 (7%) o >3 (45%) nel braccio di confronto. Il valore basale mediano dell'antigene prostatico specifico (PSA) era 57,48 µg/L nel braccio olaparib e 103,95 µg/L nel braccio di confronto. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) nella Coorte A determinata mediante BICR secondo i criteri RECIST 1.1 (tessuti molli) e i criteri del Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (osso). I principali endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato mediante BICR, la rPFS valutata mediante BICR, il tempo alla progressione del dolore (TTPD) e la sopravvivenza globale (OS). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della rPFS ed OS finale valutate mediante BICR per olaparib rispetto al farmaco di confronto nella Coorte A. I risultati relativi ai pazienti con mutazioni *BRCA1/2* sono riportati nella Tabella 11. È stato osservato un evidente miglioramento statisticamente significativo della rPFS valutata mediante BICR per olaparib rispetto al braccio di trattamento con NHA a scelta dello sperimentatore nei pazienti con *BRCA1/2m*. L'analisi finale dell'OS ha dimostrato nominalmente un miglioramento statisticamente significativo nell'OS in pazienti con *BRCA1/2m* randomizzati a ricevere Lynparza rispetto al farmaco di confronto.

**Tabella 11. Riassunto dei principali risultati di efficacia in pazienti con mCRPC BRCA1/2-mutato nello studio PROfound**

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	NHA a scelta dello sperimentatore (N=58)
<b>rPFS valutata mediante BICR<sup>a,b,c</sup>, DCO 4 giugno 2019</b>		
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	62/102 (61) <sup>c</sup>	51/58 (88) <sup>c</sup>
rPFS mediana (IC al 95%) [mesi]	9,8 (7,6-11,3)	3,0 (1,8-3,6)
HR (IC al 95%) <sup>d</sup>	0,22 (0,15-0,32)	
<b>ORR confermato mediante BICR</b>		
Numero di risposte obiettive/numero totale di pazienti con malattia misurabile al basale (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odds ratio (IC al 95%)	NC (NC, NC)	
<b>OS<sup>a</sup>, DCO 20 marzo 2020<sup>c</sup></b>		
Numero di eventi/numero totale di pazienti (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
OS mediana (IC al 95%) [mesi]	20,1 (17,4-26,8)	14,4 (10,7-18,9)
HR (IC al 95%)	0,63 (0,42-0,95)	

<sup>a</sup> Non controllato per molteplicità.  
<sup>b</sup> rPFS, 71% di maturità.  
<sup>c</sup> L'HR e l'IC sono stati calcolati utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox che contiene i termini per il trattamento, il fattore e il trattamento per interazione fattoriale.  
bd due volte al giorno; BICR revisione centrale indipendente in cieco; IC intervallo di confidenza; HR hazard ratio; NC: non calcolabile; NHA nuovo agente ormonale; ORR tasso di risposta obiettiva; OS sopravvivenza globale; rPFS sopravvivenza libera da progressione radiologica.

**Figura 11. Pazienti BRCA1/2: grafico di Kaplan-Meier della rPFS (valutata mediante BICR)**

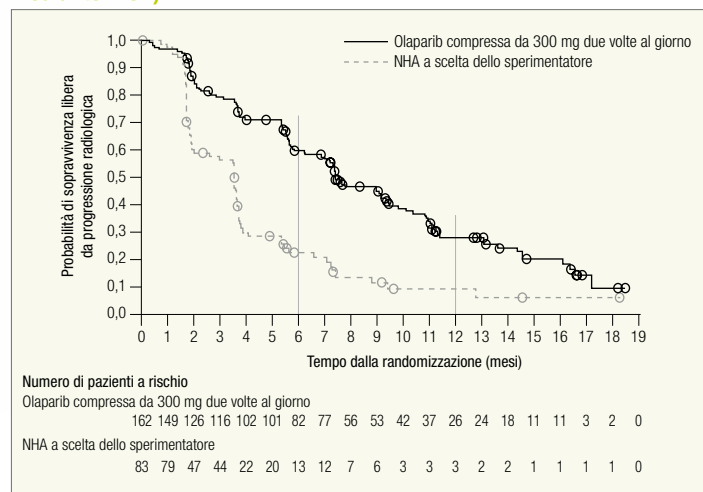
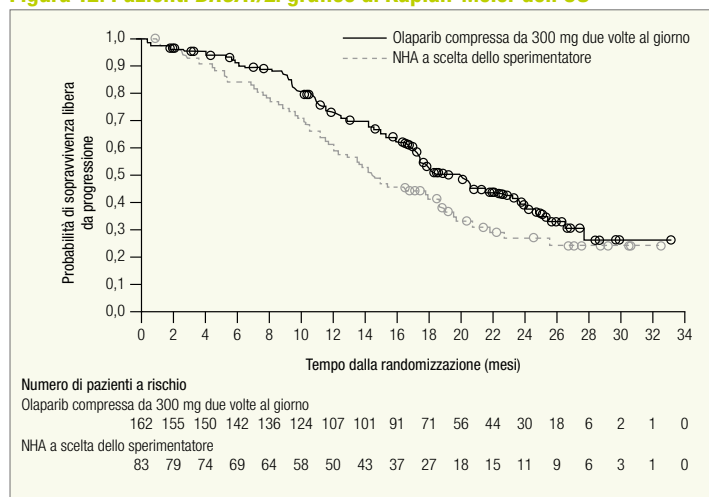


Figura 12. Pazienti *BRCA1/2*: grafico di Kaplan-Meier dell'OS



**Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lynparza, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, per il cancro dell'ovaio (esclusi il rhabdomyosarcoma e i tumori a cellule germinali) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Il profilo farmacocinetico di olaparib alla dose di una compressa da 300 mg è caratterizzato da una clearance plasmatica apparente di ~7 L/ora, un volume apparente di distribuzione di ~158 L e un'emivita terminale di 15 ore. Alla somministrazione di dosi multiple è stato rilevato un fattore di accumulo di AUC di 1,8 e la PK sembrava tempo-dipendente in misura esigua. **Assorbimento.** In seguito alla somministrazione orale di olaparib tramite la formulazione in compresse (2 x 150 mg), l'assorbimento è rapido ed il picco mediano di concentrazione plasmatica è raggiunto solitamente nel giro di 1,5 ore dopo l'assunzione. La somministrazione in concomitanza dei pasti ha rallentato la velocità ( $t_{max}$  ritardato di 2,5 ore e  $C_{max}$  ridotta approssimativamente del 21%), ma non ha influito significativamente sull'entità di assorbimento di olaparib (AUC aumentata dell'8%). Di conseguenza, Lynparza può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 4.2).

**Distribuzione.** *In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche è pari approssimativamente all'82% alla concentrazione di 10 µg/mL, che corrisponde approssimativamente alla  $C_{max}$ . *In vitro*, il legame di olaparib alla proteina plasmatica umana era dose-dipendente; la frazione legata era pari approssimativamente al 91% alla concentrazione di 1 µg/mL, riducendosi all'82% alla concentrazione pari a 10 µg/mL e al 70% alla concentrazione pari a 40 µg/mL. In soluzioni di proteine purificate, la frazione di olaparib legata all'albumina era pari approssimativamente al 56%, indipendentemente dalle concentrazioni di olaparib. Usando lo stesso metodo, la frazione legata all'alfa-1 glicoproteina acida era pari al 29% alla concentrazione di 10 µg/mL, con una tendenza di legami ridotti a concentrazioni più alte. **Biotrasformazione.** *In vitro*, CYP3A4/5 sono risultati gli enzimi principalmente responsabili del metabolismo di olaparib (vedere paragrafo 4.5). In seguito alla somministrazione orale di  $^{14}C$ -olaparib in pazienti di sesso femminile, olaparib in forma inalterata ha determinato la maggior parte della radioattività presente in circolo nel plasma (70%) e ha rappresentato il componente principale ritrovato nelle urine e nelle feci (rispettivamente il 15% e il 6% della dose). Il metabolismo di olaparib è estensivo. La maggior parte del metabolismo è stato attribuito a reazioni di ossidazione con diversi componenti prodotti sottoposti a successiva coniugazione con glucuronide o solfato. Sono stati rilevati fino a 20, 37 e 20 metaboliti rispettivamente nel plasma, nelle urine e nelle feci, la maggior parte dei quali rappresentava una percentuale <1% della sostanza somministrata. I componenti principali presenti in circolo erano una frazione dell'anello aperto piperazin-3-ol e due metaboliti mono-ossigenati (ciascuno ~10%), con uno dei metaboliti mono-ossigenati che è risultato essere anche il metabolita più importante presente nelle escrezioni (rispettivamente il 6% e il 5% della radioattività urinaria e fecale). *In vitro*, olaparib ha determinato un'inibizione scarsa/nulla dei UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 e non è atteso essere un inibitore tempo-dipendente clinicamente significativo di nessuno di questi enzimi CYP. Olaparib ha inibito UGT1A1 *in vitro*, tuttavia in base a simulazioni di PBPK questo effetto non ha alcuna rilevanza clinica. *In vitro*, olaparib è un substrato del trasportatore di efflusso della glicoproteina P (P-gp), tuttavia è improbabile che ciò abbia una rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.5). In base a dati *in vitro*, olaparib non è né un substrato per OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, e non è un inibitore di OATP1B3, OAT1 o MRP2. **Eliminazione.** In seguito alla somministrazione di una dose singola di  $^{14}C$ -olaparib, è stato recuperato ~86% della radioattività somministrata in un periodo di raccolta di 7 giorni, ~44% nelle urine e

~42% nelle feci. La maggior parte della sostanza è stata escreta sotto forma di metaboliti. **Popolazioni speciali.** Nelle analisi farmacocinetiche (PK analisi) sulla popolazione, l'età, il genere, il peso corporeo, la posizione del tumore o l'etnia dei pazienti (inclusi soggetti di etnia bianca o giapponesi) non erano covariate significative. **Compromissione renale.** Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min), l'AUC è aumentata del 24% e la  $C_{max}$  del 15% rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose di Lynparza nei pazienti con compromissione renale lieve. Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min), l'AUC è aumentata del 44% e la  $C_{max}$  del 26% rispetto ai pazienti con funzione renale normale. È raccomandato un aggiustamento della dose di Lynparza nei pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili per i pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <30 mL/min). **Compromissione epatica.** Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione Child-Pugh), l'AUC è aumentata del 15% e la  $C_{max}$  del 13% e nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh) l'AUC è aumentata del 8% e la  $C_{max}$  è diminuita del 13% rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Lynparza nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh). **Popolazione pediatrica.** Non sono stati effettuati studi per valutare il profilo farmacocinetico di olaparib nei pazienti pediatrici. **5.3 Dati preclinici di sicurezza. Tossicità a dosi ripetute.** In studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 6 mesi condotti su ratti e cani, il trattamento orale con dosi giornaliere di olaparib è stato ben tollerato. In entrambe le specie, l'organo bersaglio primario più importante in termini di tossicità è stato il midollo osseo in associazione ad alterazioni dei parametri ematologici del sangue periferico. Queste alterazioni erano reversibili entro 4 settimane dall'interruzione della dose. Nei ratti sono stati osservati anche effetti degenerativi minimi sul tratto gastrointestinale. Questi risultati sono stati ottenuti a esposizioni inferiori rispetto a quelle osservate clinicamente. Gli studi che utilizzano cellule del midollo osseo umano hanno anche mostrato che l'esposizione diretta ad olaparib può causare tossicità per le cellule del midollo osseo nei saggi *ex vivo*. **Genotossicità.** Olaparib non ha evidenziato alcun potenziale di mutagenicità, ma è risultato clastogenico in cellule di mammiferi *in vitro*. Quando è stato somministrato per via orale in ratti, olaparib ha indotto la formazione di micronuclei nel midollo osseo. Questa clastogenicità è compatibile con le proprietà farmacologiche note di olaparib e indica un potenziale rischio di genotossicità nell'uomo. **Cancerogenicità.** Non sono stati realizzati studi di cancerogenicità con olaparib. **Tossicologia riproduttiva.** In uno studio sulla fertilità femminile, in cui dei ratti sono stati trattati fino all'impianto, benché sia stato osservato un estro prolungato in alcuni animali, le capacità di accoppiamento e la percentuale di gravidanze non sono state influenzate. Tuttavia, è stata osservata una lieve riduzione della sopravvivenza embrio-fetale. In studi sullo sviluppo embrio-fetale di ratti, e a livelli di dose che non inducevano tossicità materna significativa, la somministrazione di olaparib ha causato una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e del peso corporeo dei feti, nonché anomalie dello sviluppo fetale, comprese malformazioni oculari significative (per esempio anoftalmia, microftalmia), malformazione delle vertebre/costole e anomalie viscerali e scheletriche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti. Nucleo della compressa.** Copovidone, Silice colloidale anidra, Mannitolo, Sodio stearil fumarato. **Rivestimento della compressa.** Ipromellosa, Macrogol 400, Titanio diossido (E171), Ferro ossido giallo (E172), Ferro ossido nero (E172) (solo per le compresse da 150 mg). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 4 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Blister non perforato in Alu/Alu contenente 8 compresse rivestite con film. Confezioni: 56 compresse rivestite con film (7 blister). Confezione multipla contenente 112 compresse rivestite con film (2 confezioni da 56 compresse). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/959/002 – 56 compresse rivestite con film (100 mg)  
EU/1/14/959/003 – 56 compresse rivestite con film (150 mg)  
EU/1/14/959/004 – 112 compresse rivestite con film (2 confezioni da 56) (100 mg)  
EU/1/14/959/005 – 112 compresse rivestite con film (2 confezioni da 56) (150 mg)

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2014  
Data del rinnovo più recente: 1 ottobre 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 novembre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Lynparza – 100 mg – 56 compresse – Codice AIC n. 043794027 – classe H

Lynparza – 150 mg – 56 compresse – Codice AIC n. 043794041 – classe H

### Indicazioni rimborsate dal SSN

#### Cancro dell'ovaio

Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile del cancro dell'ovaio epiteliale di alto grado, del cancro della tuba di Falloppio o del cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino.\*

#### Cancro dell'ovaio

Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro dell'ovaio epiteliale di alto grado avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) *BRCA1/2*-mutato (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino.

#### Cancro della mammella

Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, e con mutazioni della linea germinale *BRCA1/2*. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non fossero stati eleggibili per questi trattamenti (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con cancro della mammella e recettore ormonale (HR)-positivo, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina.\*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo (RNRL)

Classe H – Prezzo al pubblico € 4463,97

Prezzo al pubblico € 4463,97 temporaneamente ridotto a € 4028,73 come da Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n. 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 27 settembre 2006, GU n. 227 del 29 settembre 2006.

\* Fare riferimento alla scheda di registro di monitoraggio AIFA per il dettaglio dei criteri di rimborsabilità da parte del SSN.

### Indicazioni non rimborsate dal SSN

#### Cancro dell'ovaio (EC Decision del 3 novembre 2020)

Lynparza in associazione con bevacizumab è indicato per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (*homologous recombination deficiency*, HRD), definito dalla presenza di una mutazione *BRCA1/2* e/o di instabilità genomica.

#### Adenocarcinoma del pancreas (EC Decision del 3 luglio 2020)

Lynparza è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas e con mutazioni nella linea germinale di *BRCA1/2* che non hanno avuto una progressione di malattia dopo un minimo di 16 settimane di trattamento a base di platino in un regime chemioterapico di prima linea.

#### Cancro della prostata (EC Decision del 3 novembre 2020)

Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni *BRCA1/2* (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale.

