SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lynparza® 100 mg, film tablete

Lynparza® 150 mg, film tablete

INN: olaparib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lynparza, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg olapariba.

Lynparza, 150 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 150 mg olapariba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Ovaj lek sadrži 0,24 mg natrijuma po tableti od 100 mg i 0,35 mg natrijuma po tableti od 150 mg,

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Lynparza, 100 mg, film tablete
Žuta do tamnožuta, ovalna, bikonveksna film tableta, sa utisnutom oznakom „OP100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Lynparza, 150 mg, film tablete
Zelena do zeleno-siva, ovalna, bikonveksna film tableta, sa utisnutom oznakom „OP150“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom jajnika

Lek Lynparza je indikovan kao monoterapija za:
terapiju održavanja kod odraslih pacijentkinja sa uznapredovalim (stadijum III i IV prema FIGO klasifikaciji) epitelnim karcinomom jajnika visokog stepena

nediferenciranosti, karcinomom jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom pozitivnim na mutacije gena BRCA1/2 (germinativne i/ili somatske) koje su ostvarile odgovor (potpun ili delimičan) nakon završetka prve linije hemioterapije bazirane na platini,

- terapiju održavanja odraslih pacijentkinja sa relapsnim osetljivim na platinu epitelijalnim karcinomom jajnika velikog stepena nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom, koji su postigli odgovor (kompletan ili parcijalan) na hemioterapiju zasnovanu na platini.

Lek Lynpraza je indikovan u kombinaciji sa bevacizumabom za:

- terapiju održavanja kod odraslih pacijentkinja sa uznapredovalim (stadijum III i IV prema FIGO klasifikaciji) epitelnim karcinomom jajnika velikog stepena nediferenciranosti, karcinomom jajovoda ili primarim peritonealnim karcinomom koje su ostvarile odgovor (potpun ili delimičan) nakon završetka prve linije hemioterapije bazirane na platini u kombinaciji sa bevacizumabom i čiji tumor ima pozitivan status na deficijenciju homologne rekombinacije (engl. *homologous recombination deficiency, HRD*), definisan prisutnošću mutacije gena BRCA1/2 i/ili genomskom nestabilnošću (videti odeljak 5.1.).

Karcinom dojke

Lek Lynparza je indikovan kao:

- monoterapija ili u kombinaciji sa endokrinom terapijom za adjuvantno lečenje odraslih pacijenata sa germinativnim *BRCA1/2*- mutacijama koji imaju HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor* 2) negativan, visokorizični rani karcinom dojkei koji su prethodno bili lečeni neoadjuvantnom ili adjuvantnom hemioterapijom (videti odeljke 4.2 i 5.1),
- monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa germinativnim *BRCA1/2*- mutacijama, koji imaju HER2 negativan lokalno uznapredovali ili metastatski karcinom dojke. Pacijenti bi trebalo da su prethodno primali terapiju antraciklinom i taksanom u sklopu (neo)adjuvantne terapije ili terapije za metastatsku bolest, osim ukoliko pacijenti nisu bili pogodni za primanje ovih vrsta terapije (videti odeljak 5.1).Kod pacijentkinja sa karcinomom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) treba da dođe do progresije tokom ili nakon prethodne endokrine terapije, ili se smatraju nepogodnim za endokrinu terapiju.

Adenokarcinom pankreasa

Lek Lynparza indikovan je kao monoterapija za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa germinativnim *BRCA1/2*- mutacijama koji imaju metastatski adenokarcinom pankreasa i kojima bolest nije progredirala nakon najmanje 16 nedelja lečenja terapijom platine u sklopu hemioterapijskog protokola prve linije.

Karcinom prostate

Lek Lynparza indikovan je:

- kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistetnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) i pozitivnim na (germinativne i/ili somatske) mutacije gena BRCA1/2 kojima je bolest progredirala nakon prethodne terapije koja je uključivala novi hormonski lek,
- u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom za lečenje odraslih pacijenata sa mCRPC kod kojih je hemioterapija još klinički indikovana (videti odeljak 5.1).

Karcinom endometrijuma
Lek Lynparza u kombinaciji sa durvalumabom je indikovan za terapiju održavanja kod odraslih pacijentkinja sa primarno uznapredovalim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair proficient*, pMMR), kojima bolest nije progredirala tokom terapije prve linije sa durvalumabom u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Lynparza treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u primeni lekova protiv karcinoma.

Odabir pacijenata
Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog karcinoma jajnika pozitivnog na BRCA mutacije:

Pre uvođenja leka Lynparza za prvu liniju terapije održavanja kod epitelnog karcinoma jajnika velikog stadijuma nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma, pacijentkinje moraju imati potvrđene štetne ili suspektne štetne germinativne i/ili somatske mutacije gena koji određuju predispoziciju karcinomu dojke (BRCA) 1 ili 2, utvrđene validiranim testom.

Terapija održavanja kod recidiva karcinoma jajnika osetljivog na platinu:
Testiranje na mutacije gena BRCA1/2 nije obavezno pre primene leka Lynparza u monoterapiji za terapiju održavanja u slučaju recidiva epitelnog karcinoma jajnika velikog stadijuma nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma kod pacijentkinja koje su ostvarile potpun ili delimičan odgovor na terapiju lekovima na bazi platine.

Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog karcinoma jajnika pozitivnog na HRD u kombinaciji sa bevacizumabom:
Pre uvođenja leka Lynparza u kombinaciji sa bevacizumabom za prvu liniju terapije održavanja kod epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma, pacijentkinje moraju imati potvrđenu prisutnost štetne ili suspektne štetne mutacije gena BRCA1/2 i/ili genomske nestabilnosti utvrđene validiranim testom (videti odeljak 5.1).

Adjuvantna terapija germinativnog visokorizičnog ranog karcinoma dojke pozitivnog na BRCA mutacije
Pre uvođenja terapije lekom Lynparza radi adjuvantog lečenja HER2 negativnog visokorizičnog ranog karcinoma, pacijenti moraju da imaju potvrđenu štetnu ili suspektnu štetnu mutaciju g*BRCA1/2* utvrđenu validiranim testom (videti odeljak 5.1).

Monoterapija metastatskog karcinoma dojke pozitivnog na gBRCA1/2 mutacije i negativnog na HER2:
U slučaju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke negativnog na germinativne gene osetljive na karcinom dojke (*gBRCA1/2*) mutiranog receptora 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2), kod pacijenata mora biti potvrđena štetna ili sumnjiva štetna mutacija *gBRCA1/2* pre započinjanja lečenja lekom Lynparza. Status mutacije *gBRCA1/2* treba da odredi laboratorija sa iskustvom pomoću validirane metode ispitivanja. Podaci koji pokazuju kliničku validaciju testova *BRCA1/2* tumora kod karcinoma dojke trenutno nisu dostupni.

Prva linija terapije održavanja kod metastaskog adenokarcinoma pankresa pozitivnog na gBRCA mutacije:
Za upotrebu u prvoj liniji terapije održavanja kod metastatskog adenokarcinoma pankreasa pozitivnog na germinativne mutacije gena BRCA1/2 pacijenti moraju imati potvrđenu ili suspektnu štetnu gBRCA1/2 mutaciju pre započinjanja lečenja lekom Lynparza. Status gBRCA1/2 mutaciju mora se odrediti pomoću validarane metode testiranja u laboratoriji. Podaci koji dokazuju kliničku validaciju testova tumorskih mutacija gena BRCA1/2 kod adenokarcinoma pankreasa trenutno nisu dostupni.

Monoterapija metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju i pozitivnog na mutacije gena BRCA1/2:
Kod metastatskog karcinoma prostate rezistetnog na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPC)) i pozitivnog na mutacije gena BRCA1/2, pacijenti moraju imati potvrđenu ili suspektnu štetnu mutaciju gena BRCA1/2 (utvrđenu na uzorku tumora ili uzorku krvi) pre započinjanja lečenja lekom Lynparze (videti odeljak 5.1). Status BRCA1/2 mutacije mora se odrediti u laboratoriji određenoj za to testitanje primenom validirane metode testiranja.

Lečenje mCRPC u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom:
Nije potrebno genomsko testiranje pre upotrebe leka Lynparza u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom za lečenje pacijenata sa mCRPC.

Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog ili rekurentnog karcinomom endometrijuma sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR), u kombinaciji sa durvalumabom:
Pre uvođenja terapije pacijentkinje moraju imati potvrđen status tumora sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (*engl. mismatch repair proficient,* pMMR) primenom validiranog testa (videti odeljak 5.1).

Za pacijente kod kojih se testiraju mutacije na genima*BRCA1/2 gena* treba obaviti genetičko savetovanje u skladu sa lokalnim propisima.

Doziranje

Lek Lynparza je dostupan u obliku tableta jačina 100 mg i 150 mg.

Preporučena doza leka Lynparza u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima je 300 mg (dve tablete od 150 mg) dva puta dnevno, što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 600 mg. Tableta od 100 mg može da se koristi za smanjenje doze.

Monoterapija lekom Lynparza
Pacijentkinje sa recidivom na platinu osetljivog epitelijalnog karcinoma jajnika ili jajovoda velikog stepena nediferenciranosti ili primarnim peritonealnim karcinomom, koji su postigli odgovor (kompletan ili parcijalan) na hemioterapiju baziranu na platini treba da započnu terapiju lekom Lynparza najkasnije 8 nedelja nakon završne finalne doze u sklopu protokola koji sadrži platinu.

Lek Lynparza u kombinaciji sa bevacizumabom
Kada se primenjuje u kombinaciji sa bevacizumabom za prvu liniju terapije održavanja kod epitelnog kancera jajnika velikog stepena nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma nakon završetka prve linije terapije na bazi platine u kombinaciji sa bevacizumabom, doza bevacizumaba iznosi 15 mg/kg telesne mase jednom na svake 3 nedelje. Potrebno je upoznati se sa svim informacijama o leku bevacizumab (videti odeljak 5.1).

Lek Lynparza u kombinaciji sa endokrinom terapijom
Za preporuke o doziranju treba pogledati detaljne informacije o leku za endokrinu terapiju koji se primenjuje u kombinaciji (inhibitor aromataze/anti-estrogenski lek i/ili LHRH [engl. *luteinising hormone releasing hormone*]).

Lek Lynparza u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom
Kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa abirateronom za lečenje pacijenata sa mCRPC, doza abiraterona je 1000 mg oralno jednom dnevno (videti odeljak 5.1). Abirateron treba primenjivati sa prednizonom ili prednizolonom u dozi od 5 mg, oralno dva puta dnevno. Potrebno je pogledati detaljne informacije o leku koji sadrži abirateron.

Lek Lynparza u kombinaciji s durvalumabom
Kad se lek Lynparza primjenjuje u kombinaciji sa durvalumabom za terapiju održavanja kod pacijentkinja sa primarnim uznapredovalim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR) kojima bolest nije progredirala tokom terapije prve linije sa durvalumabom u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom, doza durvalumaba iznosi 1500 mg svake 4 nedelje (videti odeljak 5.1). Pogledajte sve informacije o leku durvalumab.

Trajanje terapije

Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog karcinoma jajnika pozitivnog na BRCA mutacije:
Pacijentkinje mogu nastaviti terapiju do radiološke progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 2 godine, ukoliko nakon 2 godine terapije nema radioloških dokaza bolesti. Pacijentkinje kod kojih su nakon 2 godine prisutni znaci bolesti i koje prema mišljenju nadležnog lekara mogu ostvariti dalju korist od nastavka terapije, mogu se lečiti i duže od 2 godine.

Terapija održavanja kod recidiva karcinoma jajnika osetljivog na platinu:
Kod pacijentkinja sa recidivom epitelnog karcinoma jajnika velikog stepena nediferenciranosti osetljivog na platinu, karcinomom jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma preporučuje se nastavak terapije do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog karcinoma jajnika pozitivnog na HRD u kombinaciji sa bevacizumabom:
Pacijentkinje mogu nastaviti lečenje lekom Lynparza do radiološke progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 2 godine, ukoliko nakon 2 godine lečenja nema radioloških dokaza bolesti. Pacijentkinje kod kojih su nakon 2 godine prisutni dokazi bolesti i koje prema mišljenju nadležnog lekara mogu ostvariti dalju korist od nastavka lečenja lekom Lynparza, mogu se lečiti i duže od 2 godine. Potrebno je upoznati se sa svim informacijama o leku bevacizumab za informacije o preporučenom ukupnom trajanju terapije od najviše 15 meseci, uključujući period primene u kombinaciji sa hemioterapijom i period terapije održavanja (videti odeljak 5.1).

Adjuvantna terapija germinativnog visokorizičnog ranog karcinoma dojke pozitivnog na BRCA mutacije:
Preporučuje se da pacijenti budu na terapiji do godinu dana, ili do pojave recidiva bolesti, ili neprihvatljive toksičnosti, šta se najpre pojavi.

Monoterapija metastatskog karcinoma dojke pozitivanog na gBRCA1/2 mutacije i negativnog na HER2:

Preporučuje se da se nastavi terapija do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Efikasnost i bezbednost ponovnog lečenja lekom Lynparza nakon prvog ili naknadnog relapsa kod pacijenata sa karcinomom jajnika nije ustanovljena. Nema podataka o efikasnosti ili bezbednosti nakon ponovnog lečenja pacijentkinja sa kacinomom dojke (videti odeljak 5.1).

Prva linija terapije održavanja kod metastatskog adenokarcinoma pankreasa pozitivnog na gBRCA mutacije:
Preporučuje se nastavak lečenja do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Monoterapija metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju i pozitivnog na mutacije gena BRCA1/2:
Preporučuje se nastavak lečenja do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Kod pacijenata koji nisu podvrgnuti hiruškoj kastraciji potrebno je tokom lečenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone,* LHRH).

Lečenje mCRPC u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom:
Preporučuje se nastavak lečenja do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom. Lečenje analogom GnRH (engl. *gonadotropin-releasing hormone*) treba da se nastavi tokom lečenja kod svih pacijenata, ili pacijenti treba da imaju prethodnu bilateralnu orhiektomiju. Potrebno je pogledati informacije o leku koji sadrži abirateron.

Ne postoje podaci o bezbednoj i efikasnoj primeni ponovne terapije lekom Lynparza kod pacijenata sa karcinomom prostate (videti odeljak 5.1).

Prva linija terapije održavanja kod uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrija sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR) u kombinaciji sa durvalumabom:
Preporučuje se da se nastavi lečenje do progresije osnovne bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Pogledajte sve informacije o leku durvalumab.

Propuštena doza
Ukoliko pacijent propusti dozu leka Lynparza, treba da uzme narednu uobičajenu dozu prema predviđenom rasporedu doziranja.

Prilagođavanje doze u slučaju neželjenih reakcija
Lečenje može biti prekinuto da bi se sanirale neželjene reakcije kao što su mučnina, povraćanje, dijareja i anemija i može se razmotriti smanjenje doze (videti odeljak 4.8).

Preporučuje se smanjenje doze na 250 mg (jedna tableta od 150 mg i jedna tableta od 100 mg) dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 500 mg).

Ukoliko je potrebno dalje smanjenje doze, onda se preporučuje smanjenje na 200 mg (dve tablete od 100 mg) dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg).

Prilagođavanje doze za primenu zajedno sa inhibitorima CYP3A
Ne preporučuje se istovremena primena snažnih ili umerenih inhibitora CYP3A i treba razmotriti primenu drugih lekova. Ukoliko se mora istovremeno primeniti snažan inhibitor CYP3A, preporučuje se smanjenje doze leka Lynparza na 100 mg (jedna tableta od 100 mg) dva puta

dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg). Ukoliko se mora istovremeno primeniti umeren inhibitor CYP3A, preporučuje se smanjenje doze leka Lynparza na 150 mg (jedna tableta od 150 mg) dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg) (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Posebne populacije
Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje početne doze.

Oštećenje funkcije bubrega
Preporučena doza leka Lynparza kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 31 do 50 mL/min) iznosi 200 mg (dve tablete od 100 mg) i uzima se dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg) (videti odeljak 5.2).

Lek Lynparza se može propisivati kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 51 do 80 mL/min) bez prilagođavanja doze.

Lek Lynparza se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili oboljenjem bubrega u krajnjem stadijumu (klirens kreatinina ≤ 30 mL /min), jer bezbednost i farmakokinetika kod tih pacijenata nisu procenjivani. Lek Lynparza se može primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega samo ukoliko korist prevazilazi potencijalni rizik, a potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega i neželjenih događaja kod pacijenta.

Oštećenje funkcije jetre
Lek Lynparza se može propisivati pacijentima sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija A ili B) bez prilagođavanja doze (videti odeljak 5.2). Lek Lynparza se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija C), jer bezbednost i farmakokinetika kod tih pacijenata nisu proučeni.

Pacijenti koji ne pripadaju populaciji bele rase
Klinički podaci kod pacijenata koji nisu bele rase su ograničeni. Ipak, nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu etničke pripadnosti (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Lynparza nisu utvrđene kod dece i adolescenata. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Lynparza namenjen je za oralnu upotrebu.

Tablete leka Lynparza treba progutati cele i ne smeju se žvakati, mrviti, rastvarati ili deliti. Tablete leka Lynparza mogu se uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Dojenje tokom terapije i 1 mesec nakon poslednje doze leka (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hematološka toksičnost

Kod pacijenata lečenih lekom Lynparza zabeležena je hematološka toksičnost, uključujući kliničke dijagnoze odnosno laboratorijske nalaze blage ili umerene (CTCAE 1. ili 2. stepena) anemije, neutropenije, trombocitopenije i limfopenije. Tokom terapije lekom Lynparza u kombinaciji s durvalumabom prijavljene su čista aplazija crvenih krvnih čelija (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) (videti odeljak 4.8) i/ili autoimunska hemolitička anemija (AIHA).

Pacijenti ne treba da započnu lečenje lekom Lynparza sve dok se ne oporave od hematološke toksičnosti koju je prouzrokovala prethodna terapija za lečenje kancera (vrednosti hemoglobina, trombocita i neutrofila treba da budu ≤ CTCAE 1. stepena). Preporučuje se napraviti kompletnu analizu krvne slike na početku terapije, uz mesečno praćenje, preporučuje se tokom prvih 12 meseci lečenja i periodično nakon toga da bi se tokom lečenja pratile klinički značajne promene bilo kog parametra (videte odeljak 4.8).

Ukoliko se kod pacijenta javi teška hematološka toksičnost ili zavisnost od transfuzija krvi, lečenje lekom Lynparza treba prekinuti i treba započeti odgovarajuća hematološka ispitivanja. Ukoliko parametri krvi ostanu izvan klinički normalnih vrednosti 4 nedelje nakon prekida primene leka Lynparza, preporučuju se analiza koštane srži odnosno citogenetska analiza krvi. Ukoliko se kod pacijenta potvrdi PRCA ili AIHA, lečenje lekom Lynparza i durvalumabom treba prekinuti.

Mijelodisplastični sindrom/ Akutna mijeloidna leukemija
Mijelodisplastični sindrom (MDS)/ akutne mijeloidna leukemija (AML) su se javili kod pacijenata lečenih lekom Lynparza (videti odeljak 4.8).Većina događaja završila se smrtnim ishodom. Pacijentkinje sa recidivom karcinoma jajnika pozitivnog na mutaciju gena BRCA osetljivog na platinu, koje su prethodno primile najmanje dve linije hemioterapije zasnovane na platini, bile su u većem riziku od pojave MDS/AML. Trajanje terapije olaparibom kod pacijenata kod kojih je došlo do pojave MDS/AML variralo je između manje od 6 meseci do više od 4 godine.

Ukoliko postoji sumnja na MDS/AML, pacijenta je potrebno uputiti hematologu na dalja ispitivanja, uključujući analizu koštane srži i uzorkovanje krvi za citogenetsku analizu. Ako se nakon ispitivanja za dugotrajnu hematološku toksičnost potvrdi dijagnoza MDS-a/AML-a, potrebno je prekinuti primenu leka Lynparza i adekvatno lečiti pacijenta.

Venska tromboembolija
Venska tromboembolija, pretežno plućna embolija, javila se kod pacijenata lečenih lekom Lynparza i nije imala konzistentan klinički obrazac. Veća stopa incidence je primećena kod pacijenata s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji su takođe primali terapiju deprivacije androgena, u poređenju sa drugim odobrenim indikacijama (videti odeljak 4.8). Potrebno je pratiti pacijente zbog kliničkih znakova i simptoma tromboze dubokih vena i plućne embolije i po potrebi primeniti adekvatnu terapiju. Pacijenti s prethodnom istorijom bolesti tromboze dubokih vena tromboembolije mogu biti u većem riziku od ponovnog pojavljivanja bolesti i njih treba pratiti na odgovarajući način.

Pneumonitis
Pneumonitis, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, zabeležen je kod pacijenata lečenih lekom Lynparza u kliničkim studijama (videti odeljak 4.8). Ukoliko se kod pacijenta jave ili pogoršaju respiratorni simptomi kao što su dispneja, kašalj i povišena telesna temperatura, ili se javi promena radiološkog nalaza grudnog koša, terapiju lekom Lynparza treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuće ispitivanje. Ukoliko se pneumonitis potvrdi, terapiju lekom Lynparza treba prekinuti i pacijenta zbrinuti na odgovarajući način.

Hepatotoksičnost

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti kod pacijenata lečenih olaparibom (videti odeljak 4.8). Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost, potrebno je sprovesti hitnu kliničku procenu pacijenta i određivanje vrednosti testova funkcije jetre. U slučaju rezultata koji upućuju na oštećenje funkcije jetre izazvano lekovima (engl. *drug induced liver injury*, DILI), lečenje treba prekinuti. U slučaju teške DILI, treba razmotriti klinički indikovan prekid lečenja.

Embriofetalna toksičnost
Na osnovu svog mehanizma dejstva (PARP inhibicija), lek Lynparza može prouzrokovati oštećenje fetusa kada se primeni kod trudnica. Neklinička ispitivanja na pacovima pokazala su da olaparib štetno utiče na preživljavanje embriona/fetusa i prouzrokuje značajne malformacije ploda pri izlaganju manjem od onog koje se očekuje kod primene preporučenih doza za ljude od 300 mg dva puta dnevno.

Trudnoća/kontracepcija
Lek Lynparza ne sme se primenjivati tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste dva oblika pouzdane kontracepcije pre započinjanja terapije lekom Lynparza, tokom lečenja i 6 meseci nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza. Preporučuju se primena dva visoko efikasna i komplementarna oblika kontracepcije. Pacijenti i njihove partnerke koje su u reproduktivnom periodu treba da koriste pouzdane metode kontracepcije tokom primene terapije i 3 meseca nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza (videti odeljak 4.6).

Interakcije
Ne preporučuje se istovremena primena snažnih ili umerenih inhibitora CYP3A i leka Lynparza (videti odeljak 4.5). Ukoliko je neophodna istovremena primena snažnog ili umerenog inhibitora CYP3A, dozu leka Lynparza treba smanjiti (videte odeljke 4.2 i 4.5).

Ne preporučuje se istovremena primena snažnih ili umerenih induktora CYP3A i leka Lynparza (videti odeljak 4.5). U slučaju da je pacijentu koji je već na terapiji lekom Lynparza potrebno lečenje snažnim ili umerenim induktorom CYP3A, lekar koji propisuje lek treba da zna da efikasnost leka Lynparza može biti značajno smanjena (vidite odeljak 4.5).

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti od 100 mg ili 150 mg, odnosno suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije
Kliničke studije olapariba u kombinaciji sa drugim lekovima protiv kancera, uključujući lekove koji oštećuju DNK, ukazuju na potenciranje i produžavanje mijelosupresivne toksičnosti. Preporučena doza monoterapije lekom Lynparza nije pogodna za kombinovanje sa drugim mijelosupresivnim lekovima za lečenje kancera.

Istovremena terapija olapariba sa vakcinama ili imunosupresivnim lekovima nije ispitivana. Zbog toga, ove lekove treba propisivati sa oprezom ukoliko se primenjuju istovremeno sa lekom Lynparza, a pacijente treba pažljivo pratiti.

Farmakokinetičke interakcije
Uticaj drugih lekova na olaparib
CYP3A4/5 su izoenzimi koji su prevashodno odgovorni za metabolički klirens olapariba.

Klinička studija za procenu uticaja itrakonazola, poznatog inhibitora CYP3A, pokazala je da istovremena primena sa olaparibom povećava srednje vrednosti C_{max} olapariba za 42% (90% CI: 33–52%) i srednju vrednost PIK za 170% (90% CI: 144– 197%). Zbog toga se ne preporučuje primena snažnih inhibitora (npr. itrakonazol, telitromicin, klaritromicin, inhibitori proteaze pojačani ritonavirom ili kobikistatom, boceprevir, telaprevir) ili umerenih inhibitora (npr. eritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil) ovog izoenzima sa lekom Lynparza (videti odeljak 4.4). Ukoliko se istovremeno moraju primeniti snažni ili umereni inhibitori CYP3A, dozu leka Lynparza treba smanjiti. Preporučeno smanjenje doze leka Lynparza je na 100 mg dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg) sa snažnim inhibitorom CYP3A ili 150 mg dva puta dnevno (što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg) sa umerenim inhibitorom CYP3A (videti odeljke 4.2 i 4.4). Takođe se ne preporučuje konzumiranje soka od grejpfruta tokom primene terapije lekom Lynparza jer je on inhibitor CYP3A.

Klinička studija za procenu uticaja rifampicina, poznatog induktora CYP3A, pokazala je da istovremena primena sa olaparibom povećava srednje vrednosti C_{max} za 71% (90% CI: 76–67%) i srednju vrednost PIK za 87% (90% CI: 89–84%). Zbog toga se ne preporučuje primena poznatih snažnih induktora ovog isozima (npr. fenitoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital i kantarion) sa lekom Lynparza jer može doći do značajnog smanjenja efikasnosti leka Lynparza. Magnituda efekta umerenih do snažnih induktora (npr. efavirenz, rifabutin) na izloženost olaparibu nije ustanovljena, zbog čega se ne preporučuje ni istovremena primena leka Lynparza sa tim lekovima (videti odeljak 4.4).

Uticaj olapariba na druge lekove
Olaparib inhibira CYP3A4 *in vitro* i predviđa se da je blagi inhibitor CYP3A *in vivo*. Zbog toga, je potreban poseban oprez kada se osetljivi supstrati CYP3A ili supstrati sa uskim terapijskim rasponom (npr. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergot alkaloidi, fentanil, pimozid, sirolimus, takrolimus i kvetiapin) primenjuju u kombinaciji sa olaparibom. Za pacijente koji primaju supstrate CYP3A sa uskim terapijskim rasponom istovremeno sa olaparibom preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje.

Indukcija CYP1A2, 2B6 i 3A4 prikazana je *in vitro,* sa najvećom verovatnoćom za indukciju CYP2B6 do klinički relevantne mere. Potencijal olapariba za indukciju CYP2C9, CYP2C19 i P-gp takođe se ne može isključiti. Zbog toga olaparib uz istovremenu primenu može da smanji izloženost supstratima tih metaboličkih enzima i transportnom proteinu. Efikasnost nekih hormonskih kontraceptivnih sredstava može biti smanjena ukoliko se primenjuju istovremeno sa olaparibom (videti odeljke 4.4 i 4.6).
U in vitro studijama, olaparib inhibira efluksni transporter P-gp (IC50 = 76 mikrometara), zbog čega se ne može isključiti činjenica da olaparib može da izazove klinički relevantne interakcije sa lekovima sa supstratima P-gp (npr. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin i kolhicin). Za pacijente koji istovremeno primaju tu vrstu lekova preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje.

U in vitro studiji olaparib se pokazao kao inhibitor BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 i MATE2K. Nije moguće isključiti da olaparib može da poveća izloženost supstratima BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (npr. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statini i valsartan), OCT1 (npr. metformin), OCT2 (npr. kreatinin u serumu), OAT3 (npr. furosemid i metotreksat), MATE1 (npr. metformin) i MATE2K (npr. metformin). Posebno je važan oprez ukoliko se olaparib primenjuje u kombinaciji sa bilo kojim statinom.

Kombinacija sa anastrozolom, letrozolom i tamoksifenom
Sprovedena je klinička studija kako bi se procenila efikasnost primene kombinacija olapariba sa anastrozolom, letrozolom ili tamoksifenom. Nisu uočene klinički značajne interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena
Žene u reproduktivnom periodu ne smeju da zatrudne dok sun a terapiji lekom Lynparza i ne smeju biti trudne tokom započinjanja terapije. Kod svih žena u reproduktivnom periodu pre započinjanja terapije mora biti urađen test na trudnoću i neophodno je redovno ga raditi tokom čitavog vremena sprovođenja terapije.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste dva oblika pouzdane kontracepcije pre započinjanja terapije lekom Lynparza, tokom trajanja terapije i 6 meseci nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza, osim ukoliko apstinencija ne predstavlja izabranu metodu kontracepcije (videti odeljak 4.4). Preporučuje upotreba dva visoko efikasna i komplementarna oblika kontracepcije.

Pošto nije moguće isključiti mogućnost da olaparib može da smanji izloženost supstratima CYP2C9 kroz enzimsku indukciju, efikasnost nekih hormonskih kontraceptivnih sredstava može biti smanjena ukoliko se primenjuju istovremeno sa olaparibom. Zbog toga tokom terapije treba razmotriti dodatnu metodu kontracepcije koja nije hormonska (videti odeljak 4.5). Kod pacijentkinja sa hormon zavisnim kancerom, treba razmotriti primenu dve nehormonske metode kontracepcije.

Kontracepcija kod muškaraca
Nije poznato da li se olaparib ili njegovi metaboliti nalaze u semenoj tečnosti. Pacijenti moraju da koriste kondom tokom uzimanja terapije i 3 meseca nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza kada imaju seksualne odnose sa trudnicom ili ženom u reproduktivnom periodu. Partnerke pacijenata takođe moraju da koriste visoko efikasnu kontracepciju ukoliko su u reproduktivnom period (videti odeljak 4.4). Pacijenti ne treba da doniraju spermu tokom uzimanja terapije i 3 meseca nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza.

Trudnoća
Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući ozbiljan teratogeni uticaj na embriofetalno preživljavanje kod pacova pri sistemskoj izloženosti majke manjoj dozi od one kod ljudi prilikom terapijskih doza (videti odeljak 5.3). Ne postoje podaci za primenu olapariba kod trudnica, ali na osnovu mehanizma dejstva olapariba, lek Lynparza ne treba uzimati tokom trudnoće i kod žena koje su u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste pouzdanu metodu kontracepcije tokom terapije i 6 meseci nakon što prime poslednju dozu leka Lynparza. (Za više informacija o kontracepciji i testiranju na trudnoću pogledajte prethodni pasus:„Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod žena“).

Dojenje
Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama u pogledu izlučivanja olapariba u majčino mleko. Nije poznato da li se olaparib ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko kod ljudi. Lek Lynparza je kontraindikovan tokom dojenja i 1 mesec nakon primene poslednje doze, s obzirom na farmakološko svojstvo leka (videti odeljak 4.3).

Plodnost
Ne postoje klinički podaci o uticaju na plodnost. U ispitivanjima sprovedenim na životinjama nije zabeležen uticaj na začeće, ali postoje neželjena dejstva na embriofetalno preživljavanje (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama
Lek Lynparza ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji uzimaju lek Lynparza mogu da osete umor, asteniju ili vrtoglavicu. Pacijenti koji osete te simptome treba da postupaju sa oprezom kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Kratak pregled bezbednosnog profila
Terapija lekom Lynparza povezana je sa obično blagim do umerenim neželjenim reakcijama (CTCAE stepen 1 ili 2), koje obično ne zahtevaju prekid terapije. Najčešće zabeležene neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima sa pacijentima koji su primali monoterapiju lekom Lynparza (≥10%) bile su mučnina, umor/astenija, anemija, povraćanje, dijareja, smanjen apetit, glavobolja, neutropenija, disgeuzija, kašalj, leukopenija, vrtoglavica, dispneja i dispepsija.

Neželjena dejstva ≥ 3. stepena težine koja su se javila u > 2% pacijenata bile su anemija (14%), neutropenija (5%), umor/astenija (4%), leukopenija (2%) i trombocitopenija (2%).

Neželjena dejstva koja su najčešće dovela do privremenog prekida primene i/ili smanjenja doze kod monoterapije bile su anemija (16%), mučnina (7%), umor/astenija (6%), neutropenija (6%) i povraćanje (6%). Neželjena dejstva koja su najčešće dovela do trajnog prekida primene terapije bila su anemija (1,7%), mučnina (0,9%), umor/astenija (0,8%), trombocitopenija (0,7%), neutropenija (0,6%) i povraćanje (0,5%).

Kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa bevacizumabom kod karcinoma jajnika,ili u kombinaciji sa abirateronom i prednizonom ili prednizolonom kod kancera prostate, ili u kombinaciji sa durvalumabom nakon terapije durvalumaba u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine kod kancera endometrijuma, opšti bezbednosni profil kombinacije je u skladu sa bezbednosnim profilima pojedninačnih lekova.

Kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa bevacizumabom neželjeni događaji doveli su privremenog prekida primene i/ili smanjene doze olapariba kod 57% pacijenata i do trajnog prekida lečenja kod 21 % pacijenata koji su primali kombinaciju olapariba i 6% pacijenata koji su primali placebo. Neželjene reakcije koje su najčešće dovele do privremenog prekida primene i/ili smanjenja doze olapariba bile su anemija (21,7%), mučnina (9,5%) i umor/astenija (5,4 %), povraćanje (3,7%), neutropenija (3,6%), trombocitopenija (3,0%) i dijareja(2.6%) Neželjene reakcije koje su najčešće dovele do trajnog prekida lečenja bile su anemija (3,7%), mučnina (3,6%) i umor/astenija (1,5%).

Kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa abirateronom neželjeni događaji su doveli do privremenog prekida i/ili smanjenja doze olapariba kod 50,7% pacijenata kada se koristi u kombinaciji sa abirateronom, a doveli su do trajnog prekida terapije olaparibom/abirateronom i placebom/abirateronom kod 19,0 % odnosno 8,8% pacijenata. Neželjene reakcije koje su najčešće dovele do prekida i/ili smanjenja doze bile su anemija (17,1%), umor/astenija (5,5 %), mučnina (4,1%), neutropenija (3,4%), povraćanje (2,3%), dijareja (2,1%) i tromboza dubokih vena (2,1%). Neželjena reakcija koja je najčešće dovodila do trajnog prekida primene terapije bili su anemija (4,5%) i umor/astenija (1,3 %).

Kada se lek Lynparza primenjuje u kombinaciji sa durvalumabom nakon terapije durvalumabom u kombinaciji s hemioterapijom na bazi platine, štetni neželjeni događaji doveli su do privremenog prekida primene i/ili smanjenja doze olapariba 59,9% pacijentkinja i do trajnog prekida lečenja kod 10,9% pacijentkinja. Neželjene reakcije koje su najčešće dovele do privremenog prekida primene i/ili smanjenja doze olapariba bile su anemija (20,8%), mučnina (8,3%), neutropenija (7,3%), umor/astenija (5,7%), trombocitopenija (4,2%), povraćanje (4,2%), povećane vrednosti kreatinina u krvi (3,1%), leukopenija (3,1%), smanjen apetit (2,6%) i dijareja (2,1%). Neželjene reakcije koje su najčešće dovele do trajnog prekida primene terapije olaparibom bile su anemija (3,6%) i neutropenija (1%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni profil zasnovan je na objedinjenim podacima 449 pacijenata sa solidnim tumorima lečenih monoterapijom lekom Lynparza u kliničkim ispitivanjima u preporučenoj dozi.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali monoterapiju lekom Lynparza kada je izloženost leku pacijenata poznata. Neželjene reakcije na lek navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa (SOC), a zatim i prema MedDRA preporučenim terminima u tabeli 1. U okviru svake klase sistema organa, poželjni termini uređeni su po opadajućoj učestalosti, a onda po opadajućoj ozbiljnosti.
Učestalost pojave neželjenih reakcija definisana je kao: veoma česta (≥1/10); česta (≥ 1/100 do <1/10); povremena (≥1/1000 do <1/100); retka (≥1/10000 do 1/1000); veoma retka (<1/10000); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1 Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

	Neželjene reakcije	
MedDRA klasifikacija sistema organa	**Učestalost neželjenih reakcija svih stepena prema CTCAE kriterijumima**	**Učestalost neželjenih reakcija 3. ili većeg stepena prema CTCAE kriterijumima**
Benigne, maligne i nespecifične neoplasme (uključujući ciste i polipe)	**Povremeno** mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloidna leukemija[a]	**Povremeno** mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloidna leukemija
Poremećaji krvi i limfnog sistema[b]	**Veoma često** anemija[a], neutropenija[a], leukopenija[a] **Često** limfopenija[a], trombocitopenija[a]	**Veoma često** anemija[a] **Često** neutropenija[a], trombocitopenija, leukopenija[a], limfopenija[a]

	Neželjene reakcije	
MedDRA klasifikacija sistema organa	**Učestalost neželjenih reakcija svih stepena prema CTCAE kriterijumima**	**Učestalost neželjenih reakcija 3. ili većeg stepena prema CTCAE kriterijumima**
Poremećaji imunskog sistema	**Povremeno** hipersenzitivitnost[a], **Retko** angioedem[*]	**Retko** hipersenzitivnost[a]
Hepatobilijarni poremećaji	**Često** povećane vrednosti transaminaza[a] **Nepoznato *** oštećenje jetre izazvano lekovima	
Poremećaji metabolizma i ishrane	**Veoma često** smanjen apetit	**Povremeno** smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	**Veoma često** vrtoglavica, glavobolja, disgeuzija[a]	**Povremeno** vrtoglavica, glavobolja
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	**Veoma često** kašalj[a], dispnea[a] **Povremena** pneumonitis[a]	**Često** dispnea[a] **Povremena** kašalj[a], pneumonitis[a]
Gastrointestinalni poremećaji	**Veoma često** povraćanje, dijareja, mučnina, dispepsija **Često** stomatitis[a], bol u gornjem delu trbuha	**Često** povraćanje, mučnina **Povremeno** stomatitis[a], dijareja **Retko** dispepsija, bol u gornjem delu trbuha
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	**Često** osip[a] **Povremeno** dermatitis[a] **Retko** *Erythema nodosum*	**Povremeno** osip[a] **Retko** dermatitis
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	**Veoma često** umor (uključujući asteniju)	**Često** umor (uključujući asteniju)

Ispitivanja[b]	**Često** povećane vrednosti kreatinina u krvi **Povremena** povećan srednji ćelijski volumen	**Retko** povećane vrednosti kreatinina u krvi
Vaskularni poremećaji	**Često** venska tromboembolija[a]	**Često** venska tromboembolija[a]

[a] MDS/AML uključuje sledeće preporučene pojmove: akutna mijeloidna leukemija, mijelodisplastični sindrom i mijeloidna leukemija.
Anemija uključuje sledeće preporučene pojmove: anemija, makrocitna anemija, eritropenija, smanjene vrednosti hematokrita, smanjena vrednost hemoglobina, normocitna anemija i smanjen broj crvenih krvnih zrnaca;
Neutropenija obuhvata sledeće preporučene pojmove: febrilna neutropenija, neutropenija, neutropenijska infekcija, neutropenijska sepsa i smanjen broj neutrofila;
Trombocitopenija uključuje sledeće preporučene pojmove: smanjen broj trombocita i trombocitopenija;
Leukopenija uključuje sledeće preporučene pojmove: leukopenija i smanjen broj belih krvnih zrnaca;
Limfopenija uključuje sledeće preporučene pojmove: smanjen broj limfocita i limfopenija;
Preosetljivost uključuje sledeće preporučene pojmove: preosetljivost na lek i preosetljivost;
Povećane vrednosti transaminaza u krvi uključuju PT-ove: povećane vrednosti alanin aminotransferaze u krvi, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze u krvi, povećane vrednosti enzima jetre u krvi i hipertransaminasemiju.
Dizgeuzija uključuje sledeće preporučene pojmove: dizgeuzija i poremećaj čula ukusa.
Kašalj uključuje sledeće preporučene pojmove: kašalj i produktivni kašalj.
Dispnea uključuje sledeće preporučene pojmove: dispnea i dispnea pri naporu.
Pneumonitis uključuje sledeće preporučene pojmove pneumonitis, intersticijalnu bolest pluća, akutni intersticijalni pneumonitis, eozinofilna pneumonija, akutni i hiperreaktivni pneumonitis.
Stomatitis uključuje sledeće preporučene pojmove: aftozni čir, ulceracije na sluzokoži usne duplje i zapaljenje sluzokože usne duplje (stomatitis).
Osip uključuje sledeće preporučene pojmove: eritem, eksfolijacijski osip, osip, eritemski osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritički osip.
Dermatitis uključuje sledeće preporučene pojmove: dermatitis i alergijski dermatitis.
Venska tromboembolija uključuje PT embolije, plućnu emboliju, trombozu, trombozu dubokih vena, trombozu šuplje vene.
[b] Podaci o registrovanoj laboratoriji navedeni su u nastavku pod Hematološka toksičnost i Ostali laboratorijski nalazi
* Kao što je primećeno u postmarketinškom periodu

Kod pacijentkinja koje su primale lek Lynparza u kombinaciji sa durvalumabom nakon terapije durvalumabom u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, većina neželjenih dejstva (svih stepena i ≥ 3. stepana prema CTCAE kriterijumu) javljala se uz istu ili manju učestalost od one u gore navedenom tabelarnom popisu neželjena dejstva kod primene leka Lynparza u monoterapiji. Kod pacijentkinja koje su primale lek Lynparza u kombinaciji sa durvalumabom neželjena dejstva prijavljena sa većom učestalošću bile su trombocitopenija i osip (veoma često) i preosetljivost (često). Utvrđena su i sledeća dodatna neželjena dejstva:

Tabela 2 Dodatna neželjena dejstva prijavljena u kliničkom ispitivanju leka Lynparza u kombinaciji s durvalumabom

MedDRA klasifikacija sistema organa	**MedDRA pojam**	**CIOMS deskriptor/ Ukupna učestalost (svi stepeni prema CTCAE kriterijumu)**	**Učestalost neželjenih dejstava 3. i većeg stepena učestalosti prema CTCAE kriterijumu**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	izolovana aplazija ćelija crvene krvne loze	često	često

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hematološka toksičnost
Anemija i druge hematološke toksičnosti obično su bile malog stepena (CTCAE 1. ili 2. stepena), ali su bile prijavljene neželjene reakcije 3. ili većeg stepena učestalosti prema CTCAE klasifikaciji. Anemija

je bila najčešća neželjena reakcija 3. ili većeg stepena učestalosti prema CTCAE klasifikaciji zabeležena u kliničkim studijama. Medijana vremena do prve pojave anemije bila je oko 4 nedelje (oko 7 nedelja za neželjene efekte 3. ili većeg stepena učestalosti prema CTCAE) klasifikaciji. Anemija je lečena privremenim prekidom primene leka i smanjivanjem doze (videti odeljak 4.2) i po potrebi transfuzijama krvi. U kliničkim studijama u kojima se lek Lynparza propisivao u obliku tableta, incidenca anemije bila je 35,2% (CTCAE ≥ 3, 14,8%), a incidenca privremenih prekida primene leka bila je 16,4%, smanjenja doze 11,1% i trajnih prekida primene terapije zbog anemije 2,1%; kod 15,6% pacijenata koji su bili na terapiji olaparibom, bila je potrebna jedna ili više transfuzije krvi. Dokazana je povezanost između izloženosti olaparibu i smanjenja vrednosti hemoglobina. U kliničkim studijama sa lekom Lynparza, indicenca promena (smanjenja) 2. ili većeg stepena učestalosti prema CTCAE klasifikaciji u odnosu na početne vrednosti za hemoglobin bila je 21%, apsolutni broj neutrofila 17%, trombocita 5%, limfocita 26% i leukocita 19% (svi % su približne vrednosti).

Incidenca povećanja u srednjem korpuskularnom volumenu od malog ili normalnog na početku do iznad GGN bila je približno 51%. Vrednosti se naizgled vraćaju na normalu nakon trajnog prekida terapije, bez ikakvih vidljivih kliničkih posledica.

Kompletna analiza krvne slike na početku terapije, uz mesečno praćenje, preporučuje se tokom prvih 12 meseci terapije i periodično nakon toga kako bi se tokom lečenja pratile klinički značajne promene bilo kog parametra zbog kojih može biti potreban privremeni prekid ili smanjenje doze, odnosno dalja terapija (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Mijelodisplastični sindrom/Akutna mijeloidna leukemija
MDS/AML su ozbiljne neželjene reakcije koje su se javljale povremeno u kliničkim studijama monoterapije kod primene terapijskih doza u svim indikacijama (09%). Incidenca je iznosila 0,5%, uključujući događaje prijavljene tokom dugoročnog praćenja bezbednosti (stopa je izračunata na temelju ukupne populacije za ocenu bezbednosti od 18576 pacijenata koji su primili najmanje jednu oralnu dozu olapariba u kliničkim studijama). Svi su pacijenti imali faktore koji su mogli doprineti razvoju MDS-a/AML-a, jer su prethodno primali hemioterapiju lekovima koji sadrže platinu. Mnogi od njih primali su i druge lekove i radioterapiju koji oštećuje DNK. U većini prijavljenih slučajeva radilo se o nosiocima germinativnih mutacija gena 1 ili 2 koji osobe čini podložnima karcinomu dojke (gBRCA1/2). Incidenca slučajeva MDS-a/AML-a je bila slična među pacijentima sa mutacijom gBRCA1 i onima sa mutacijom gBRCA2 (1,6% odnosno 1,2%). Neki pacijenti su u istoriji bolesti imali kancer ili displaziju koštane srži.

Kod pacijentkinja sa recidivom karcinoma jajnika pozitivnog na mutaciju gena BRCA osetljivog na platinu koje su prethodno primile najmanje dve linije hemioterapije zasnovane na platini, koje su primale ispitivani lek do progresije bolesti (studija SOLO2, uz primenu olapariba u obliku tableta sa trajanjem lečenja olaparibom od ≥ 2 godine kod 45% pacijentkinja), incidence MDS-a/AML-a nakon 5 godina praćenja iznosila je 8% kod pacijentkinja lečenih olaparibom i 4% među onima koje su primale placebo. U grupi lečenoj olaparibom 9 od 16 slučajeva MDS-a/AML-a nastupilo je nakon prekida primene olapariba tokom praćenja preživljavanja. Incidenca MDS-a/AML-a primećena je u kontekstu povećanog ukupnog preživljavanja u grupi lečenoj olaparibom i kasnijom pojavom MDS-a/AML-a. Rizik od MDS-a/AML-a ostaje < 1,5% nakon 5 godina praćenja u prvoj liniji lečenja, kad se olaparib primenjivao kao terapija održavanja nakon jedne linije hemioterapije zasnovane na platini tokom perioda od 2 godine (1,5%) u SOLO1 studiji i 1,1% u PAOLA1 studiji nakon 7 godina praćenja, u kojima se olaparib primenjivao u obliku tableta). Za informacije o smanjenju rizika i terapiji, videti odeljak 4.4.

Izolovana aplazija crvenih krvnih ćelija
Izolovana aplazija crvenih krvnih ćelija (PRCA) je bila prijavljena kada se lek Lynparza primenjivao u kombinaciji sa durvalumabom. U kliničkoj studiji pacijenatkinja sa karcinomom endometrijuma koje su bile lečene lekom Lynparza u kombinaciji sa durvalumabom, prevalenca PRCA-a je bila 1,6%. Svi događaji su bili CTCAE Gradus 3 ili 4. Događaji su se mogli zbrinuti nakon prekida primene terapije

lekom Lynparza i durvalumab. Većina događaja je tretirana transfuzijom krvi i imunosupresijom ztbog čega je došlo do oporavka; nije bilo nijednog događaja sa smrtnim ishodom. Za informacije o smanjenju rizika i primeni terapije vidite odeljak 4.4.

Tromboza dubokih vena
Kod muškaraca koji su primali kombinovanu terapiju olapariba i abiraterona kao terapiju prve linije za mCRPC (PROpel studija), incidenca tromboze dubokih vena bila je 8% u grupi koja je primala olaparib plus abirateron i 3,3% u grupi koja je primala placebo plus abirateron. Medijana vremena do nastanka događaja u ovoj studiji bilo je 170 dana (raspon: 12 do 906 dana). Većina pacijenata se oporavila od ovog događaja i mogla je da nastavi sa upotrebom olapariba sa standardnim medicinskim tretmanom.

Pacijenti sa značajnom kardiovaskularnom bolešću su isključeni iz studije. Molimo pogledajte detaljne informacije o leku koji sadrži abirateron u vezi kriterijuma isključenja iz studije zbog kardiovaskularnih bolesti (odeljak 4.4).

Ostali laboratorijski nalazi
U kliničkim studijama sa lekom Lynparza, indicenca promena (povećanja) 2. ili većeg stepena CTCAE u odnosu na početne vrednosti za kreatinin u krvi bila je u proseku 11%. Podaci iz dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije pokazali su srednje povećanje u odnosu na početne vrednosti do 23% koje se vremenom nije menjalo i koje se vraćalo na početnu vrednost nakon trajnog prekida lečenja, bez očiglednih kliničkih sekvela. Na početku je 90% pacijenata imalo vrednosti kreatinina 0. stepena CTCAE, a 10% je bilo 1. stepena CTCAE na početku.

Gastrointestinalna toksičnost
Mučnina je generalno prijavljivana veoma rano, sa prvom pojavom u okviru prvog meseca terapije lekom Lynparza kod većine pacijenata. Povraćanje je prijavljivano rano, sa prvom pojavom u okviru prva dva meseca terapije lekom Lynparza kod većine pacijenata. I mučnina i povraćanje prijavljivani su naizmenično kod većine pacijenata i mogu se sanirati privremenim prekidom primene doze, smanjenjem doze odnosno antiemetičkom terapijom. Antiemetička profilaksa nije potrebna.

Kod pacijentkinja koje su primale prvu liniju terapije održavanja za karcinom jajnika zabeleženi su mučnina (77% uz olaparib, 38% uz placebo), povraćanje (40% uz olaparib, 15% uz placebo), dijareja (34% uz olaparib, 25% uz placebo) i dispepsija (17% uz olaparib, 12% uz placebo). Mučnina je dovela do prekida terapije kod 2,3% pacijentkinja lečenih olaparibom (2. stepen CTCAE) odnosno 0,8% pacijentkinja koje su primale placebo (1. stepen CTCAE); terapiju je zbog povraćanja odnosno dispepsije malog stepena težine (2. stepena CTCAE) prekinulo 0,8% odnosno 0,4% pacijentkinja lečenih olaparibom. Nijedna pacijentkinja koja je primala olaparib ili placebo nije prekinula terapiju zbog dijareje. Nijedna pacijentkinja koja je primala placebo nije prekinula terapiju zbog povraćanja ili dispepsije. Mučnina je dovela do privremenog prekida terapije kod 14% pacijentkinja na terapiji olaparibom, a do smanjenja doze kod njih 4%. Povraćanje je dovelo do privremenog prekida terapije kod 10% pacijentkinja na terapiji olaparibom; nijednoj pacijentkinji na terapiji olaparibom nije smanjena doza zbog povraćanja.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji nisu vršena.

Ostale posebne populacije
Ograničeni su podaci o pacijentima koji nisu bele rase.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem olaparibom je ograničeno. Kod malog broja pacijenata koji su uzimali dnevnu dozu od najviše 900 mg tableta olapariba tokom dva dana nisu zabeležene neočekivane neželjene reakcije. U slučaju predoziranja lekom Lynparza ne postoji specifična terapija, i simptomi predoziranja nisu utvrđeni. U slučaju predoziranja, lekari treba da postupaju u skladu sa opštim suportivnim merama i da simptomatski leče pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, ostali antineoplastici

ATC šifra: L01XK01

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti
Olaparib je snažan inhibitor humanih poli (ADP-riboza) polimeraza enzima (PARP-1, PARP-2 i PARP3), pokazano je da inhibira rast određenih ćelijskih linija tumora *in vitro* i rast tumora *in vivo*, primenjen kao samostalna terapija ili u kombinaciji sa drugim dobro poznatim hemioterapijama ili novim hormonskim agensima (NHA).

PARP su neophodne za efikasnu reparaciju prekida jednolančane DNK, a važan aspekt PARP-indukovane reparacije zahteva da, nakon modifikacije hromatina, dođe do automodifikacije PARP-a i njegovog odvajanja od DNK kako bi se olakšao pristup enzimima za reparaciju putem uklanjanja baza (BER). Kada se olaparib veže za aktivno mesto na PARP koji je vezan za DNK, on sprečava odvajanje PARP-a od DNK, blokirajući time reparaciju. U ćelijama koje se umnožavaju to dovodi do prekida dvostrukog lanca DNK (DSB) kada replikaciona viljuška stigne do PARP-DNK adukta. U normalnim ćelijama, putanja homologne rekombinantne reparacije (HRR) efikasno popravlja ove prekide dvostrukog lanca DNK. Kod ćelija raka kod kojih ne postoje kritične funkcionalne komponente za efikasnu HRR kao što su BRCA1 ili 2, DNK DSB ne mogu biti popravljeni precizno i efikasno, što dovodi do značajne deficijencije homologne rekombinacije (engl. *homologous recombination deficiency* (HRD)). Umesto toga, aktiviraju se alternativni putevi kao što je klasičan put za spajanje nehomolognih krajeva (engl. *non-homologous end joining,* NHEJ), što dovodi do većeg stepena nestabilnosti genoma. Nakon nekoliko ciklusa replikacija, nestabilnost genoma može dostići neodržive nivoe i dovesti do smrti ćelije raka, zbog toga što ćelije raka već imaju veoma oštećenu strukturu DNK u odnosu na normalne ćelije. HRR put može biti ugrožen drugim mehanizmima, iako uzročna aberacija i penetracija nisu u potpunosti objašnjene. Odsustvo potpuno funkcionalnog puta HRR predstavlja jednu od ključnih determinanti osetljivosti karcinoma jajnika i drugih mogućih tipova karcinoma na platinu.

Kod *in vivo* modela *BRCA1/2* deficijencije, primena olapariba nakon terapije platinom dovela je do odlaganja progresije tumora i povećanja ukupnog preživljavanja u poređenju sa primenom terapije samo platinom koja je bila u vezi sa trajanjem terapije održavanja olaparibom.

Kombinovani antitumorski efekat sa NHA
Pretkliničke studije na modelima raka prostate pokazale su kombinovani antitumorski efekat kada se PARP inhibitori i hormonski agensi sledeće generacije primenjuju zajedno. PARP je uključen u

pozitivnu koregulaciju signalizacije androgenih receptora (AR), što dovodi do pojačane supresije AR ciljnog gena kada je PARP/AR signalizacija koinhibirana. Druge pretkliničke studije su pokazale da tretman sa NHA inhibira transkripciju nekih HRR gena, zbog toga izazivajući nedostatak HRR i povećanu osetljivost na PARP inhibitore preko negenetskih mehanizama.

Detekcija mutacija gena BRCA1/2
Genetičko testiranje mora se sprovoditi u laboratorijama primenom validiranog testa. Lokalno ili centralno testiranje uzoraka krvi i/ili tumora se sprovodilo u različitim kliničkim ispitivanjima radi utvrđivanja germinativnih i/ili somatskih mutacija gena BRCA1/2. U većini studija analizirala se DNK dobijena iz uzorka tkiva ili krvi, dok se analiza cirkulišuće tumorske DNK (ctDNK) koristila za istraživačke svrhe. Zavisno od testa koji je korišćen i usaglašene međunarodne klasifikacije, mutacije gena BRCA1/2 klasifikovane su se kao štetne/suspektne štetne mutacije ili patogene/verovatno patogene mutacije. Pozitivan status na deficijentnu homolognu rekombimaciju (HRD) može se definisati kao pronalazak mutacije gena BRCA1/2 koja se klasifikuje kao štetna/suspektno štetna ili patogena/verovatno patogena. Za utvrđivanje pozitivnog statusa na HRD, pronalazak tih mutacija može se kombinovati sa pozitivnim HRD rezultatom (videti u nastavku).

Utvrđivanje genske nestabilnosti
Genske promene povezane sa deficijencijom homologne rekombinacije koje su se procenjivale u studiji PAOLA-1 uključuju gubitak heterozignosti u celom genomu, regije sa neuravnoteženom ekspresijom alela koja se proteže do telomera (engl. *telomeric-allelic imbalance*) i velike horomozomske promene (engl *large scale transitions*), koji su kontinuirano mereni sa unapred definisanim kriterijumima i rezultatima. Objedinjen rezultat za genomsku nestabilnost (engl. *genomic instability score*, GIS), koji se naziva i HRD rezultat, određuje se kada se koristi kombinacija mera i odgovarajućih rezultata za utvrđivanje ocene opsega specifičnih genomskih aberacija akumuliranih u tumorskim ćelijama. Manji rezultati označavaju manju verovatnoću deficijencije homologne rekombinacije u tumorskim ćelijama, dok veći rezultat određuje veću verovatnoću deficijencije homologne rekombinacije u tumorskim ćelijama u vreme prikupljanja uzorka u odnosu na izloženost agensima koji oštećuju DNK. Za utvrđivanje pozitivog GIS statusa treba koristiti validirane granične vrednosti.

Pozitivan status na HRD može se definisati objedinjenim GIS rezultatom za genomske promene povezane sa deficijencijom homologne rekombinacije utvrđene validiranim testom u laboratoriji za tu namenu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Prva linija terapije održavanja za uznapredovali karcinom jajnika pozitivan na mutacije BRCA gena: Ispitivanje SOLO1

Bezbednost i efikasnost olapariba kao terapije održavanja ispitivani su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom, multicentričnom ispitivanju faze III kod pacijentkinja sa novodijagnostikovanim uznapredovalim (stadijum III-IV prema FIGO klasifikaciji) seroznim ili endometrioidnim karcinomom jajnika visokog stepena nediferenciranosti pozitivnim na mutacije gena BRCA 1/2, nakon završetka prve linije hemioterapije na bazi platine. U tom je ispitivanju 391 pacijentkinja bilo randomizovano u odnosu 2:1 za primanje leka Lynparza (300mg [2 tablete od 150 mg] dvaput na dan) ili placeba. Pacijentkinje su bile stratifikovane prema odgovoru na prvu liniju hemioterapije na bazi platine: potpun odgovor (engl. *complete response*, CR) ili delimičan odgovor (engl. *partial response*, PR). Lečenje se nastavilo do radiološke progresije osnovne bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 2 godine. Kod pacijentkinja kod kojih se održao potpuni klinički odgovor (tj. kod kojih nije bilo radioloških dokaza bolesti) maksimalno trajanje terapije iznosilo je 2 godine; međutim, pacijentkinje kod kojih su postojali dokazi stabilne bolesti (tj. kod kojih nije bilo dokaza progresije bolesti) mogle su nastaviti da primaju lek Lynparza i nakon 2 godine.

Pacijentkinje sa germinativnim ili somatskim mutacijama gena BRCA 1/2 utvrđene su prospektivno, testiranjem na germinativne mutacije na uzorku krvi primenom lokalnog (n=208) ili centralnog ispitivanja

(n=181) ili testiranjem tumorskog uzorka primenom lokalnog testa (n=2). Centralnim testiranjem na germinativne mutacije kod 95,3% (365/383) pacijentkinja utvrđene su štetne mutacije, a kod njih 4,7% (18/383) suspektne štetne mutacije. Velika preraspodela u genima BRCA1/2 utvrđena su kod 5,5% (21/383) randomizovanih pacijentkinja. Pozitivan status gBRCA mutacija kod pacijentkinja koje su u ispitivanje uključene na temelju lokalnog testiranja retrospektivno je potvrđen centralnim testiranjem. Retrospektivno testiranje pacijentkinja sa dostupnim tumorskim uzorcima provedeno je primenom centralnog testa; dobijeni su uspešni rezultati za 341 pacijentkinju, od kojih je njih 95% imalo mutaciju koja ih je činila pogodnima za lečenje (patogenu [n=47] ili verovatno patogenu [n=277]), dok je kod 2 pacijentkinje sa gBRCA divljim tipom potvrđena samo somatska BRCA mutacija. U ispitivanju SOLO1 bilo je 389 pacijentkinja sa germinativnim BRCA 1/2 mutacijama, dok su 2 pacijentkinje imale somatske BRCA 1/2 mutacije.

Demografske i početne karakteristike u načelu su bile dobro ujednačene između grupe lečene olaparibom i one koja je primala placebo. U obe grupe medijana je iznosila 53 godine. Karcinom jajnika bio je primarni tumor kod 85% pacijentkinja. Histološki je najčešći tip tumora bio serozni (96%), dok je endometrioidni tip prijavljen kod 2% pacijenata. Većina pacijenata je imala ECOG funkcionalni status 0 (78%), dok nema podataka o pacijentkinjama sa funkcionalnim statusom 2-4. Šezdeset i tri posto (63%) pacijentkinja prethodno je bilo podvrgnuto hirurškom zahvatu radi smanjenja tumorske mase a većina njih (75%) nije imala makroskopski vidljivu rezidualnu bolest. Sekundarni hirurški zahvat radi smanjenja tumorske mase (engl. interval *debulking*) sproveden je kod 35% pacijentkinja, od kojih 82% nije imalo makroskopski vidljivu rezidualnu bolest. Sedam pacijentkinja, koje su sve imale bolest IV stadijuma, nije podvrgnuto citoredukciji. Sve su pacijentkinje prethodno primile prvu liniju terapije utemeljenu na platini. Pri uključivanju u ispitivanje kod 73% pacijentkinja u grupi lečenoj olaparibom i 77% pacijentkinja u grupi koja je primala placebo nije bilo znakova bolesti (potpun odgovor), što je prema definiciji ispitivača značilo izostanak radioloških dokaza bolesti te vrednost tumorskog antigena 125 (engl. cancer antigen 125, CA-125) unutar normalnog raspona. Delimičan odgovor, koji se definisao kao prisutnost bilo koje merljive ili nemerljive lezije na početku ispitivanja ili povišena vrednost CA-125, prijavljen je kod 27% pacijentkinja u grupi lečenoj olaparibom i 23% pacijentkinja u grupi koja je primala placebo. Devedeset i tri posto (93%) pacijentkinja randomizovano je unutar 8 nedelja od poslednje doze hemioterapije utemeljene na platini. Budući da u ispitivanju nisu mogle da učestvuju pacijentkinje koje su prethodno bile lečene bevacizumabom, nema podataka o sigurnosti i delotvornosti olapariba kod pacijentkinja koje su prethodno primale bevacizumab. Podaci o pacijentima sa somatskim BRCA mutacijama veoma su ograničeni.

Primarni cilj ishoda bio je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koje se definisalo kao vreme od randomizacije do progresije bolesti prema oceni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterijum za ocenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) ili do smrti. Sekundarne mere ishoda za delotvornost uključivale su vreme od randomizacije do druge progresije bolesti ili smrti (PFS2), ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS), vreme od randomizacije do prekida lečenja ili smrti (engl. *time to discontinuation of treatmentor death, TDT*), vreme od randomizacije do prve sledeće terapije za rak ili smrti (engl. *time to first subsequent therapy or death*, TFST) i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (engl. *health related quality of life, HRQoL*). Kod pacijentkinja je sprovedena ocena tumorskog statusa na početku ispitivanja svakih 12 nedelja tokom 3 godine, a zatim svake 24 nedelje u odnosu na datum randomizacije, sve do objektivne radiološke progresije bolesti.

Ispitivanje je pokazalo klinički važno i statistički značajno poboljšanje PFS-a prema oceni ispitivača kod primene olapariba u odnosu na placebo. Rezultate za PFS prema oceni ispitivača poduprla je zaslepljena nezavisna srednja radiološka ocena (engl. *blinded independent central radiological review*, BICR) PFS-a. Deskriptivna analiza sprovedena sedam godina nakon randomizacije poslednje pacijentkinje pokazala je klinički značajan uticaj na ukupno preživljavanje, koji brojčano govore u prilog grupi pacijenata lečenih olaparibom. Rezultati efikasnosti prikazani su u Tabeli 2 kao i na Slikama 1 i 2.

Tabela 3 Rezultati za efikasnost kod novodijagnostikovanih pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika pozitivnim na BRCA1/2 mutacije u ispitivanju SOLO1

	Olaparib 300mg dvaput na dan	**Placebo[c]**
PFS (zrelost podataka: 51%)[a]		

Broj događaja: ukupan broj pacijentkinja (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Medijana vremena (meseci)	ND	13,8
HR (95% CI)[b]	0,30 (0,23-0,41)	
P-vrednost (dvostrana)	p<0,0001	
PFS (zrelost podataka: 31%)		
Broj događaja: ukupan broj pacijentkinja (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Medijana vremena (meseci)	ND	41,9
HR (95% CI)[c]	0,50 (0,35-0,72)	
P-vrednost (dvostrana)	p=0,0002	
OS (zrelost podataka: 38%)		
Broj događaja: ukupan broj pacijentkinja (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Medijana vremena (meseci)	ND	75,2
HR (95% CI)[c]	0,55 (0,40-0,76)	
TFST (zrelost podataka: 60%)		
Broj događaja: ukupan broj pacijentkinja (%)	135:260 (52)	65:131 (50)
Medijana vremena (meseci)	64,0	15,1
HR (95% CI)[c]	0,37 (0,28-0,48)	

[a] Na osnovu Kaplan-Majerove procene, udeo pacijentkinja kod kojih nije nastupila progresija bolesti do 24. odnosno 36. meseca iznosio je 74% odnosno 60% za olaparib prema 35% odnosno 27% za placebo; medijana trajanja praćenja iznosila je 41 mesec i u grupi lečenoj olaparibom i u onoj koja je primala placebo.

[b] Vrednost <1 ukazuje na prednost olapariba. Analiza je sprovedena uz primenu *Cox*-ovog modela proporcionalnih hazarda, u kojem je kovarijanta bila odgovor na prethodnu hemioterapiju platinom (CR ili PR).

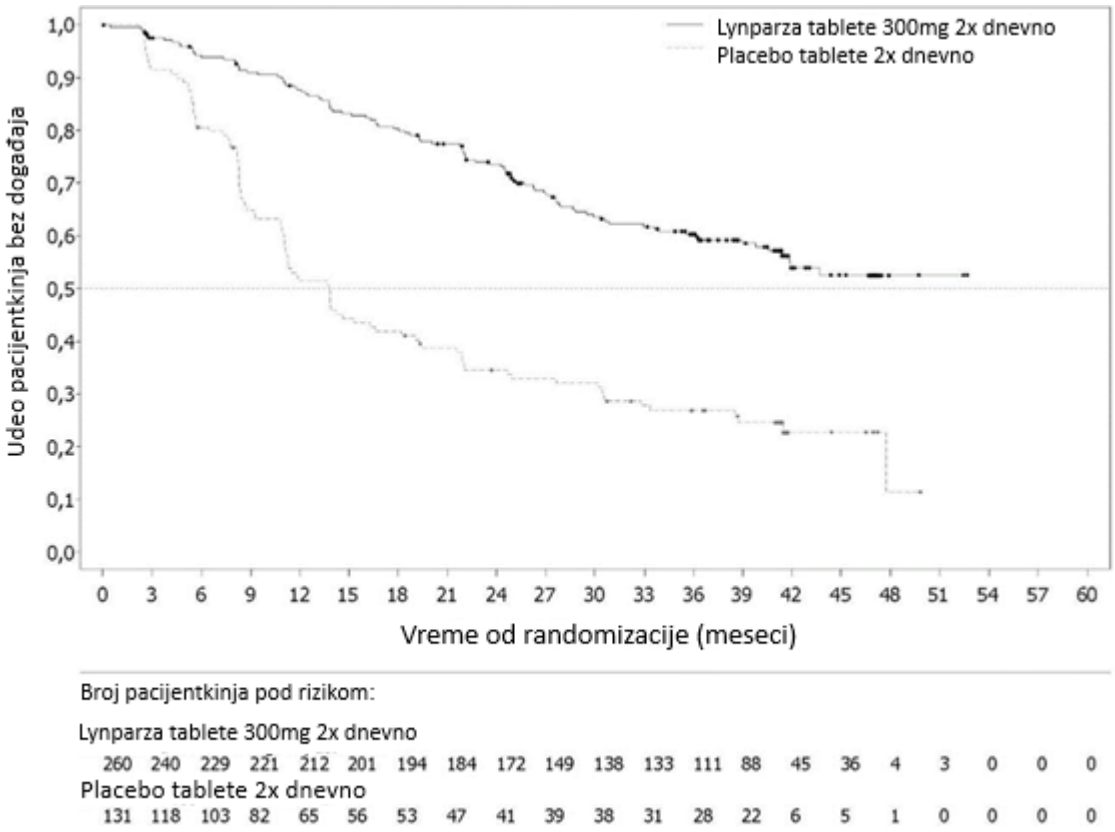
[c] Od 97 pacijentkinja iz grupe koja je primala placebo, a koje su naknadno primile sledeću terapiju, njih 58 (60%) primilo je inhibitor PARP-a.

[d] Na osnovu Kaplan-Majerove procene udeo pacijentkinja koje su bile žive nakon 84 meseca iznosio je 67% uz olaparib u odnosu na 47% uz placebo.

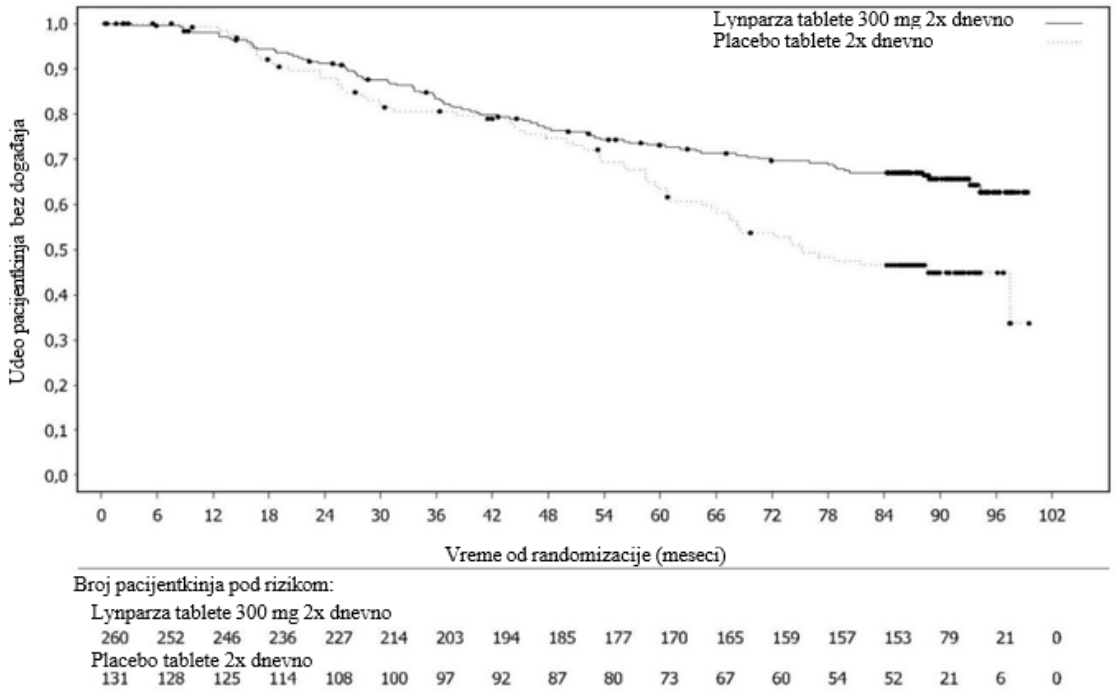
* Nije kontrolisano za višestrukost.

bd = dvaput dnevno; ND=nije dostignuto; CI=interval pouzdanosti; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti; PFS2=vreme do druge progresije ili smrti; OS=ukupno preživljenje; TFST=vreme od randomizacije do prve sledeće terapije za rak ili smrti.

Slika 1 SOLO1: Kaplan-Majerova kriva PFS-a kod novodijagnostikovanih pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika pozitivnim na BRCA1/2 mutacije (zrelost podataka: 51% -ocena ispitivača)



Slika 2 SOLO1: Kaplan-Majerova kriva OS-a kod novodijagnostifikovaniih pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika pozitivnim na BRCA1/2 mutacije (zrelost podataka: 38%)



Uočeni su dosledni rezultati u podgrupama pacijentkinja definisanim prema dokazu bolesti pri uključivanju u ispitivanje. Kod pacijentkinja koje su prema definiciji ispitivača imale potpun odgovor, procenat rizika je iznosio 0,34 (95% CI 0,24-0,47); medijana PFS-a u grupi koja je primala olaparib nije dostignuta, dok je uz

placebo iznosila 15,3 meseci. U 24. odnosno 36. mesecu potpuni se odgovor održao kod 68% odnosno 45% pacijentkinja u grupi lečenoj olaparibom kod 34% odnosno 22% pacijentkinja koje su primale placebo. Kod pacijentkinja koje su pri uključivanju u ispitivanje imale delimičan odgovor, procenat rizika za PFS iznosio je 0,31 (95%CI 0,18; 0,52; medijana PFS-a iznosila je 30,9 meseci uz olaparib prema 8,4 meseca uz placebo). Pacijentkinje koje su pri uključivanju u ispitivanje imale delimičan odgovor postigle su ili potpun odgovor (15% u grupi lečenoj olaparibom i 4% u grupi koja je primala placebo u 24. mesecu, potpun odgovor koji se održao i do 36. meseca) ili održan delimičan odgovor/stabilnu bolest (43% u grupi lečenoj olaparibom i 15% u grupi koja je primala placebo u 24. mesecu; 17% u grupi lečenoj olaparibom i 15% u grupi koja je primala placebo u 36. mesecu). Udeo pacijentkinja kod kojih je progresija bolesti nastupila unutar 6 meseci od poslednje primljene doze hemioterapije utemeljene na platini iznosio je 3,5% uz olaparib prema 8,4% uz placebo.

Terapija održavanja kod recidiva karcinoma jajnika osetljivog na platinu (PSR)
Studija SOLO2
Bezbednost i efikasnost olapariba kao terapije održavanja ispitivane su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju faze III kod pacijenata sa germinativnim *BRCA1/2*-mutiranim, (PSR) rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom. U studiji je poređena efikasnost terapije održavanja lekom Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablete] dva puta dnevno) primenjivane do progresije i terapije placebom kod 295 pacijenata sa seroznim ili endometroidnim PSR rakom jajnika visokog stepena (randomizacija u srazmeri 2:1;- 196 za olaparib i 99 za placebo) koji su postigli odgovor (CR ili PR) nakon završetka hemioterapije koja je sadržala platinu.

Uključivani su pacijenti koji su primili dva ili više režima sa platinom i kod kojih se bolest ponovo javila više od 6 meseci nakon završetka pretposlednje hemioterapije na bazi platine. Nisu bili prihvatljivi pacijenti koji su prethodno primali olaparib ili inhibitor PARP u terapiji. Pacijenti su prethodno mogli da primaju bevacizumab, osim u režimu neposredno pre randomizacije.

Svi pacijenti imali su dokaze o *gBRCA1/2m* na početku. Pacijenti sa mutacijama *BRCA1/2* određivani su bilo na osnovu germinativnog testiranja u krvi putem lokalnih analiza, ili centralnog testiranja u kompaniji *Myriad* ili testiranja uzorka tumora pomoću lokalnog testa. Veliki rearanžmani u genima *BRCA1/2* detektovani su kod 4,7% (14/295) randomizovanih pacijenata.

Demografske i osnovne karakteristike su generalno bile dobro uravnotežene između grupe koja je primala olaparib i grupe koja je primala placebo. Prosečna starost u obe grupe bila je 56 godina. Kancer jajnika bio je primarni tumor kod više od 80% pacijenata. Najčešći histološki tip bio je serozni (> 90%), endometroidna histologija zabeležena je kod 6% pacijenata. U grupi koja je primala olaparib 55% pacijenata imalo je samo 2 prethodne linije terapije, a 45% je primilo 3 ili više prethodnih linija terapije. U grupi koja je primala placebo, 61% pacijenata primio je samo 2 prethodne linije terapije, a 39% je primilo 3 ili više prethodnih linija terapije. Većina pacijenata imala je funkcionalni status ECOG 0 (81%), a za pacijente sa funkcionalnim statusom (opšteg telesnog stanja) od 2 do 4 nema podataka. Interval bez platine bio je veći od 12 meseci kod 60% i veći od 6 do 12 meseci kod 40% pacijenata. Odgovor na prethodnu hemioterapiju platinom bio je potpun kod 47%, a delimičan kod 53% pacijenata. U grupama koje su primale olaparib i placebo, 17% odnosno 20% pacijenata je prethodno primalo bevacizumab.

Primarna krajnja tačka bila je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) koje su procenjivali istraživači na osnovu Kriterijuma za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) 1.1. Sekundarne krajnje tačke efikasnosti obuhvatile su vreme od randomizacije do druge progresije ili smrti (PFS2); sveukupno preživljavanje (OS), vreme od randomizacije do prekida terapije ili smrti (TDT), vreme od randomizacije do prve naredne terapije protivkancera ili smrti (TFST), vreme od randomizacije do početka druge naredne terapije protiv kancera ili smrti (TSFST), kao i kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQoL).

Studija je ispunila svoj primarni cilj pokazujući statistički značajno poboljšanje PFS po proceni istraživača za olaparib u poređenju sa placebom sa stopom rizika (HR) od 0,30 (95% CI 0,22–0,41; p<0,0001; medijana 19,1 meseci za olaparib u poređenju sa 5,5 meseci za placebo). PFS po proceni

istraživača bilo je podržano „zamaskiranim“ nezavisnim centralnim radiološkim pregledom PFS (HR 0,25; 95% CI 0,18–0,35; p<0,0001; medijana 30,2 meseca za olaparib i 5,5 meseci za placebo). Nakon 2 godine, 43% pacijenata lečenih olaparibom i dalje nije imalo progresiju u poređenju sa samo 15% pacijenata lečenih placebom.

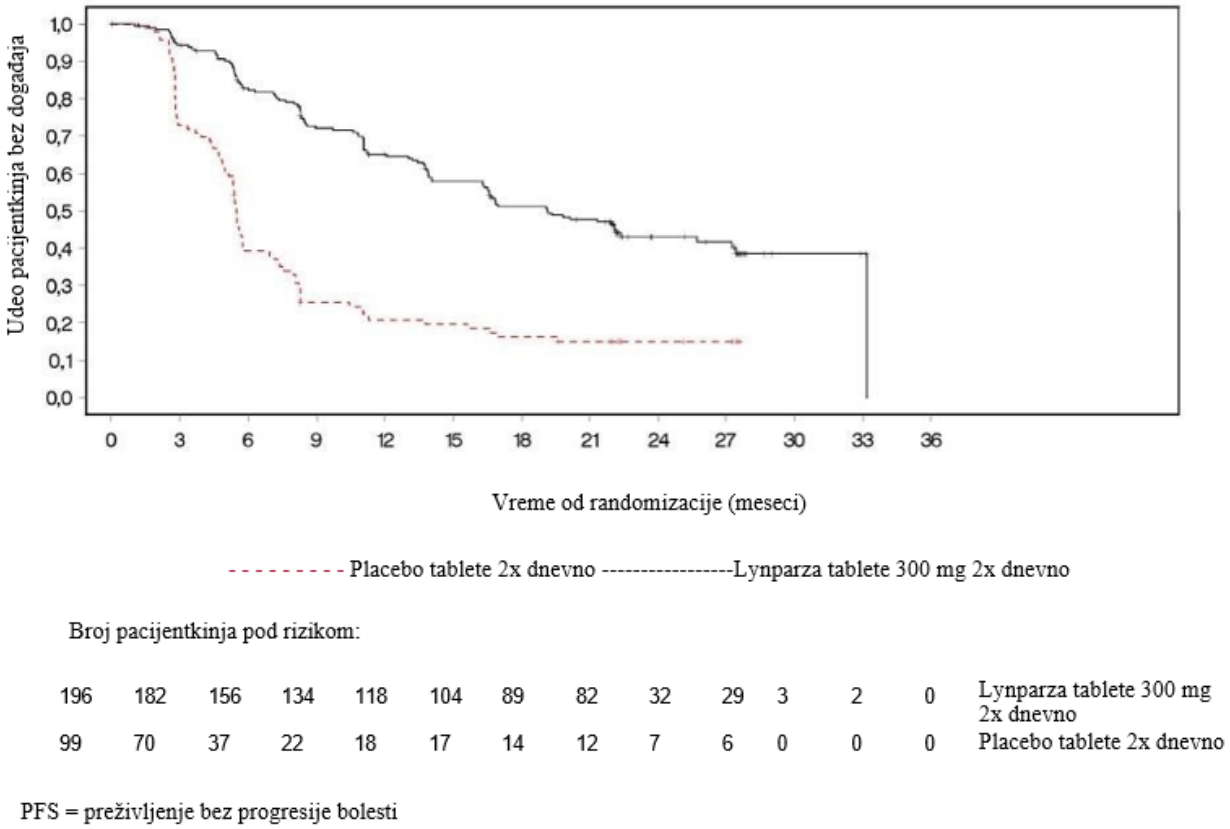
Kratak pregled ishoda primarnog cilja za pacijente sa g*BRCA1/2m* PSR rakom jajnika u SOLO2 predstavljen je u tabeli 4 i na slici 3.

Tabela4 Kratak pregled ishoda primarnog cilja za pacijente sa g*BRCA1/2m* PSR kancerom jajnika u SOLO2

	Olaparib 300 mg tableta 2x dnevno	**Placebo**
PFS (63% zrelosti)		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	19,1 (16,3–25,7)	5,5 (5,2–5,8)
HR (95% CI) [a]	0,30 (0,22–0,41)	
P-vrednost (dvostrana)	p<0,0001	

[a] HR=(engl.*hazard ratio*) stopa rizika. Vrednost <1 ukazuje na prednost olapariba. Analiza je sprovedena pomoću *Cox*-ovog modela proporcionalnog rizika uključujući odgovor na prethodnu terapiju platinom (CR ili PR) i vreme do progresije bolesti (>6-12 meseci i >12 meseci) u pretposlednjoj hemioterapiji na bazi platine kao kovarijata.
PFS preživljavanje bez progresije bolesti; CI interval pouzdanosti

Slika 3 SOLO2: Kaplan-Majerov grafikon PFS kod pacijenata sa g*BRCA1/2m* PSR karcinomom jajnika i mutacijom (63% zrelosti – po proceni istraživača)



PFS = preživljenje bez progresije bolesti

U završnoj analizi OS-a (zrelost podataka: 61%) stopa rizika (HR) iznosila je 0,74 (95% CI: 0,54-1,00; p=0,0537; medijana od 51,7 meseci za olaparib, prema 38,8 meseci za placebo) i nije dostignuta statistička značajnost. Sekundarni parametri efikasnosti TFST i PFS2 pokazali su perzistentno i statistički značajno

poboljšanje u olaparib grupi u poređenju sa placebom. Rezultati za OS, TFST i PFS2 prikazani su u Tabeli 5 i na slici 4.

Tabela 5 Kratak pregled ključnih ishoda sekundarnog cilja za pacijente sa g*BRCA1/2m* PSR karcinomom jajnika u SOLO2

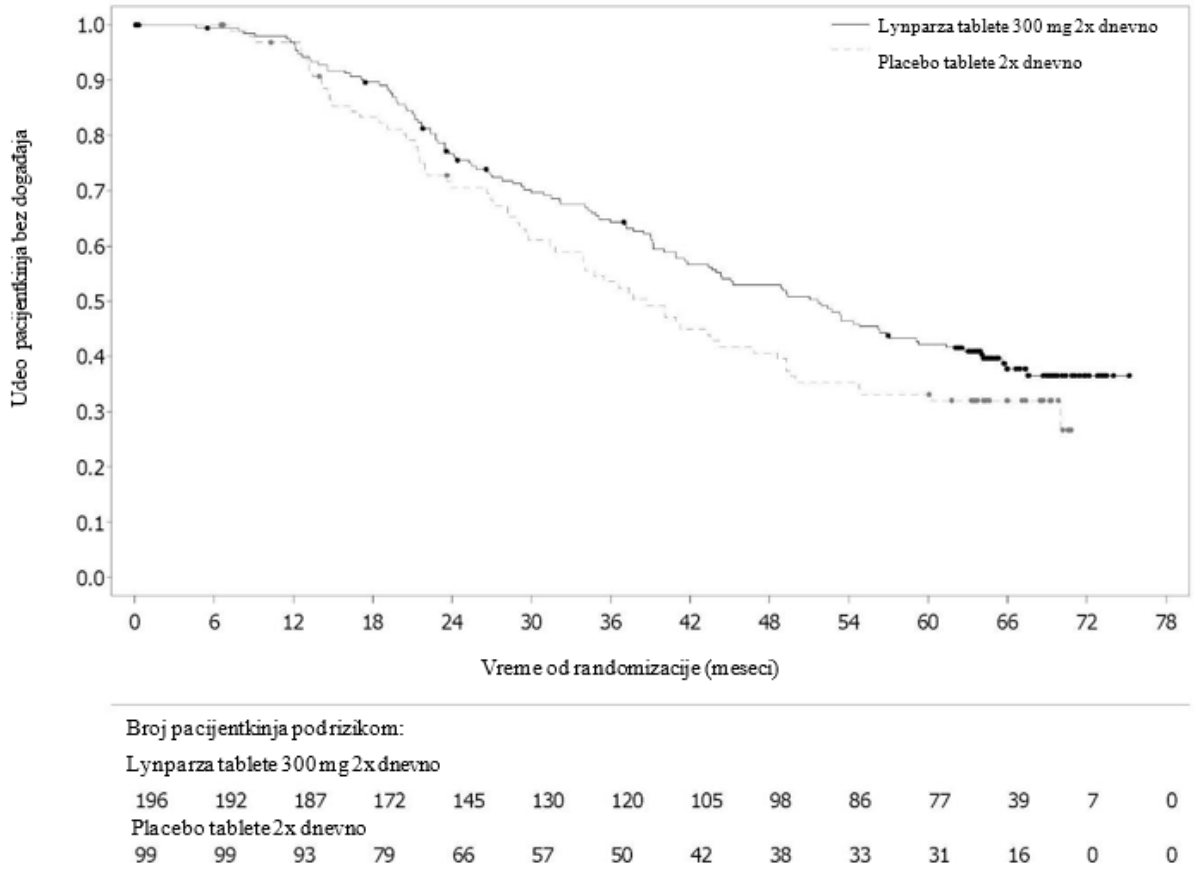
	Olaparib 300 mg tableta dvaput na dan	**Placebo**
OS (61% zrelosti)		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Prosečno vreme (meseci) (95% CI)	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
HR (95% CI)[a]	0,74 (0,54 – 1,00)	
P-vrednost (dvostrana)	p = 0,0537	
TFST (71% zrelosti)		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Prosečno vreme (meseci) (95% CI)	27,4 (22,6 – 31,1)	7,2 (6,3 – 8,5)
HR (95% CI)[a]	0,37 (0,28 – 0,48)	
P-vrednost (dvostrana)	p < 0,0001	
PFS2 (zrelosti ~40%)		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Prosečno vreme (meseci) (95% CI)	ND (24,1 – ND)	18,4 (15,4 – 22,8)
HR (95% CI)[a]	0,50 (0,34 – 0,72)	
P-vrednost (dvostrana)	p = 0,0002	

* Nije kontrolisano u pogledu multipliciteta

[a] HR= stopa rizika. Vrednost <1 ukazuje na prednost olapariba. Analiza je izvršena pomoću Cox-ovog modela proporcionalnog rizika uključujući odgovor na prethodnu terapiju platinom (CR ili PR) i vreme do progresije bolesti (>6-12 meseci i >12 meseci) u pretposlednjoj hemioterapiji na bazi platine kao kovarijata.

NR nije dostignuto; CI interval pouzdanosti; PFS2 vreme od randomizacije do druge progresije ili smrti; TFST vreme od randomizacije do početka prve naredne terapije ili smrti.

Slika 4 SOLO2: Kaplan-Majerova kriva za procenu OS kod pacijentkinja sa recidivom na platinu osetljivog karcinoma jajnika i mutacijom gBRCA 1/2m (zrelost podataka: 61%)



Među pacijentima koji su uključeni u ispitivanje sa bolešću koja je mogla da se izmeri (ciljne lezije na početku), u grupi koja je primala lek Lynparza postignuta je stopa objektivnog odgovora od 41% u poređenju sa 17% u grupi koja je primala placebo. Od pacijenata lečenih lekom Lynparza koji su uključeni u studiju sa dokazima o postojanju bolesti (ciljne ili druge lezije na početku ispitivanja), 15,0% je doživelo potpun odgovor u poređenju sa 9,1% pacijenata na placebu.

U vreme analize PFS prosečno trajanje terapije bilo je 19,4 meseca za olaparib i 5,6 meseci za placebo. Većina pacijenata je ostala na početnoj dozi olapariba od 300 mg 2 puta dnevno. Incidenca privremenih prekida, smanjenja i trajnih prekida davanja doze zbog neželjenog događaja bila je redom 45,1%, 25,1% i 10,8%. Do privremenih prekida uzimanja doze najčešće je dolazilo u prva 3 meseca, a do smanjenja doze u prvih 3 do 6 meseci od započinjanja terapije. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do privremenog prekida ili smanjenja doze bile su anemija, mučnina i povraćanje.

Podaci o ishodima koje prijavljuju pacijenti (engl. *Patient-reported outcome*, PRO) ukazuju da nema razlike između pacijenata lečenih olaparibom u poređenju sa placebom po proceni početne vrednosti indeksa za ocenu rezultata ispitivanja (engl. *Trial Outcome Index*, TOI) i početnog rezultata upitnika za funkcionalnu procenu terapije za rak jajnika (engl. *Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian*, FACT-O).

Studija 19 (D0810C00019)

Bezbednost i efikasnost primene olapariba kao terapije održavanja u lečenju pacijenata sa PSR rakom jajnika, uključujući jajovod ili sa primarnim peritonealnim kancerom, nakon terapije sa dva ili više hemioterapijska režima na bazi platine, ispitivane su u velikom randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju faze II (studija 19). U studiji je poređena efikasnost terapije održavanja lekom Lynparza uzimanog do progresije i terapije placebom kod 265 (136 olaparib i 129 placebo) pacijenata sa seroznim PSR rakom jajnika visokog stepena koji su postigli odgovor (CR ili PR)

nakon završetka hemioterapije koja je sadržala platinu. Primarna krajnja tačka bila je PFS na osnovu procene istraživača uz primenu RECIST 1.0. Sekundarne krajnje tačke efikasnosti obuhvatile su OS, stopu kontrole bolesti ((engl. *disease control rate* DCR) definisanu kao potvrđen CR/PR + SD (stabilna bolest), HRQoL i simptome povezane sa bolešću. Takođe su sprovedene i eksploratorne analize RFST i TSST.

Uključivani su pacijenti kod kojih se bolest ponovo javila više od 6 meseci nakon završetka pretposlednje hemioterapije na bazi platine. Za uključivanje nisu bili potrebni dokazi o mutaciji *BRCA1/2* (status mutacije *BRCA* za neke pacijentkinje određivan je retrospektivno). Za studiju nisu bile prihvatljive pacijentkinje koje su prethodno bile na terapiji olaparibom ili inhibitor PARP u terapiji. Pacijenti su prethodno mogli da primaju bevacizumab, osim u režimu neposredno pre randomizacije. Ponovno lečenje olaparibom nije bilo dozvoljeno nakon pojave progresije prilikom primanja olapariba.

Pacijenti sa mutacijama *BRCA1/2* određivani su bilo na osnovu germinativnog testiranja krvi putem lokalnih analiza, ili centralnog testiranja u kompaniji Myriad ili testiranja uzorka tumora pomoću testa izvršenog od strane Foundation Medicine. Veliki rearanžmani u genima *BRCA1/2* detektovani su kod 7,4% (10/136) randomizovanih pacijenata.

Demografske i osnovne karakteristike su generalno bile dobro uravnotežene između grupe koja je primala olaparib i grupe koja je primala placebo. Prosečna starost u obe grupe bila je 59 godina. Rak jajnika bio je primarni tumor kod više od 86% pacijenata. U grupi koja je primala olaparib 44% pacijenta imalo je samo 2 prethodne linije terapije, a 56% je primilo 3 ili više prethodnih linija terapije. U placebo grupi, 49% pacijenata primilo je samo 2 prethodne linije terapije, a 51% je primilo 3 ili više prethodnih linija terapije. Većina pacijenata imala je funkcionalni status ECOG 0 (77%), a za pacijente sa funkcionalnim statusom (opšteg telesnog stanja) od 2 do 4 nema podataka. Interval bez primene preparate na bazi platine bio je veći od 12 meseci kod 60% i od 6 do 12 meseci kod 40% pacijenata. Odgovor na prethodnu hemioterapiju platinom bio je potpun kod 45%, a delimičan kod 55% pacijenata. U grupama koje su primale olaparib i placebo, 6% odnosno 5% pacijenata je prethodno primalo bevacizumab.

Studija je ispunila svoj primarni cilj pokazujući statistički značajno poboljšanje PFS za olaparib u poređenju sa placebom u sveukupnoj populaciji sa stopom rizika od 0,35 (95% CI 0,25-0,49; p<0,0001; medijana 8,4 meseci za olaparib u poređenju sa 4,8 meseci za placebo). U konačnoj analizi OS (presek podataka [DCO] od 9. maja 2016. godine) pri zrelosti podataka od 79%, stopa rizika kod poređenja olapariba i placeba bila je 0,73 (95% CI 0,55–0,95; p=0,02138 [nije ispunjen unapred određeni nivo značaja od <0,0095]; medijana 29,8 meseci olaparib u poređenju sa 27,8 meseci placebo). U grupi lečenoj olaparibom, 23,5% (n=32/136) pacijenata bilo je na terapiji ≥2 godine u poređenju sa 3,9% (n=5/128) pacijenata koji su primali placebo. Iako je broj pacijentkinja bio ograničen, 13,2% (n=18/136) pacijenata u grupi lečenoj olaparibom bilo je na terapiji ≥5 godina u poređenju sa 0,8% (n=1/128) pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Unapred planirana analiza podgrupa odredila je pacijente sa *BRCA1/2*-mutiranim rakom jajnika (n=136, 51,3%; uključujući 20 pacijenata kod kojih je bila određena *BRCA1/2* mutacija somatskog tumora) kao podgrupu koja je imala najviše kliničke koristi od monoterapije održavanja olaparibom. Korist je takođe primećena i kod pacijenata sa *BRCA1/2* divljim tipom/varijantama neodređenog značaja (*BRCA1/2 wt*/VUS), iako u manjoj meri. Nije postojala strategija za višestruko testiranje umesto analiza podgrupa, zbog čega su sve *p* - vrednosti formalne.

Kratak pregled ishoda primarnog cilja kod pacijentkinja sa relapsnim na platinu osetljivim karcinomom jajnika i mutacijom *BRCA1/2* gena i sa *BRCA1/2 wt*/VUS PSR rakom jajnika u Studiji 19 prikazan je u tabeli 6 a za sve pacijentkinje iz ispitivanja 19 u tabeli 6 odnosno na slici 5.

Tabela 6 Kratak pregled ishoda primarnog cilja za sve pacijente i pacijente sa *BRCA1/2*-mutiranim i *BRCA1/2 wt*/VUS PSR kancerom jajnika u Studiji 19

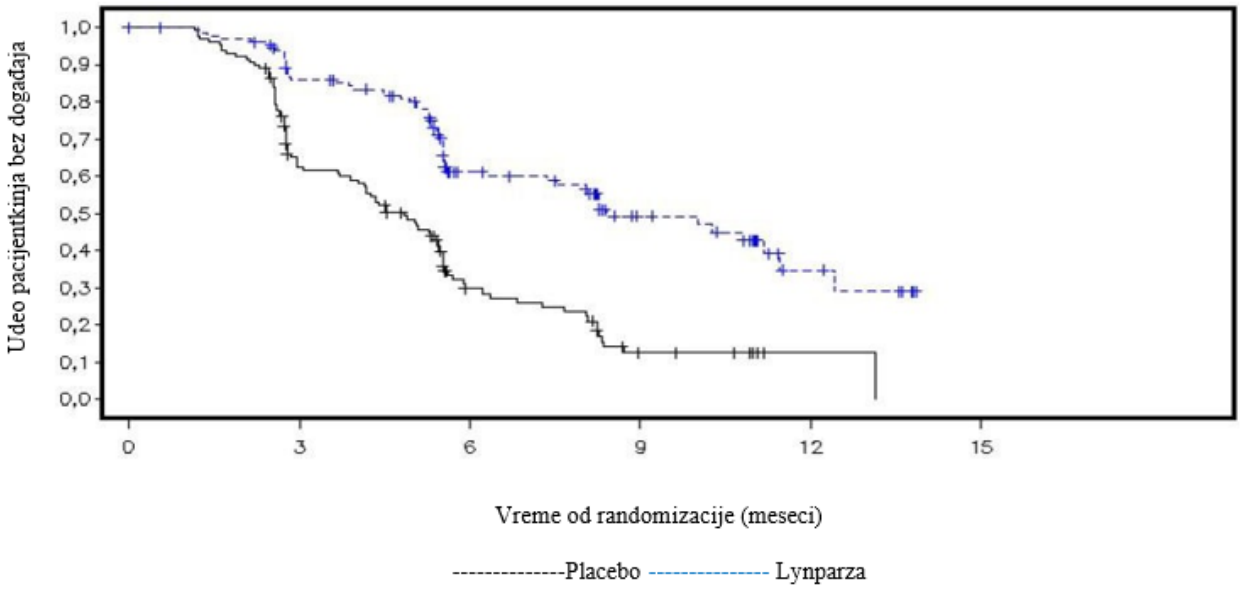
	Svi pacijenti[a]		***BRCA1/2*–mutirani**		***BRCA1/1 wt/VUS***	
	Olaparib	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**
PFS – DCO 30. JUN 2010.						
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (95% CI)[b]	0,35 (0,25–0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34–0,85)	
P vrednost (dvostrana)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

[a] Izraz „svi pacijenti“obuhvata sledeće podgrupe: BRCA1/2-mutirani, BRCA1/2 wt/VUS i BRCA1/2 status nepoznat (11 pacijenata sa nepoznatim statusom, nisu prikazani kao posebna podgrupa u tabeli).

[b] HR= (engl. *hazard ratio*) stopa rizika. Vrednost <1 ide u prilog olaparibu. Analiza je izvršena uz primenu *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika sa faktorima za terapiju, etničko poreklo, osetljivost na platinu i odgovor na konačnu terapiju platinom.

PFS preživljavanje bez progresije bolesti; CI interval pouzdanosti.

Slika 5 Studija 19: Kaplan-Majerov grafikon PFS kod FAS (zrelost 58% – po proceni istraživača) DCO 30. jun 2010.



FAS (engl. *full analysis set*) = potpun skup podataka za analizu; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti

Kratak pregled ključnih ishoda sekundarnog cilja za pacijente sa *BRCA1/2*-mutiranim i *BRCA1/2 wt*/VUS PSR rakom jajnika u Studiji 19 dat je u tabeli 7, a za sve pacijente u Studiji 19 u tabeli 7 i na slici 6.

Tabela 7 Kratak pregled ključnih ishoda sekundarnog cilja za sve pacijente i pacijente sa sa *BRCA1*/2-mutiranim i *BRCA1/2* wt/VUS PSR kancerom jajnika u Studiji 19

	Svi pacijenti[a]		***BRCA1/2-mutirani***		***BRCA1/2 wt*/VUS**	
	Olaparib	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**
OS - DCO 09 maj 2016.						
Broj događaja: Ukupan Broj pacijenata (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) [c]	45:57 (79)	57:61 (93)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (95% CI)[b]	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-vrednost [*] (dvostrana)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 maj 2016.						
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)

	Svi pacijenti[a]		*BRCA1/2-mutirani*		*BRCA1/2 wt*/VUS	
	Olaparib	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**	**Olaparib**	**Placebo**
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (95% CI)[b]	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-vrednost[*] (dvostrana)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Nije postojala strategija za višestruko testiranje umesto analiza podgrupa ili TFST svih pacijenata.

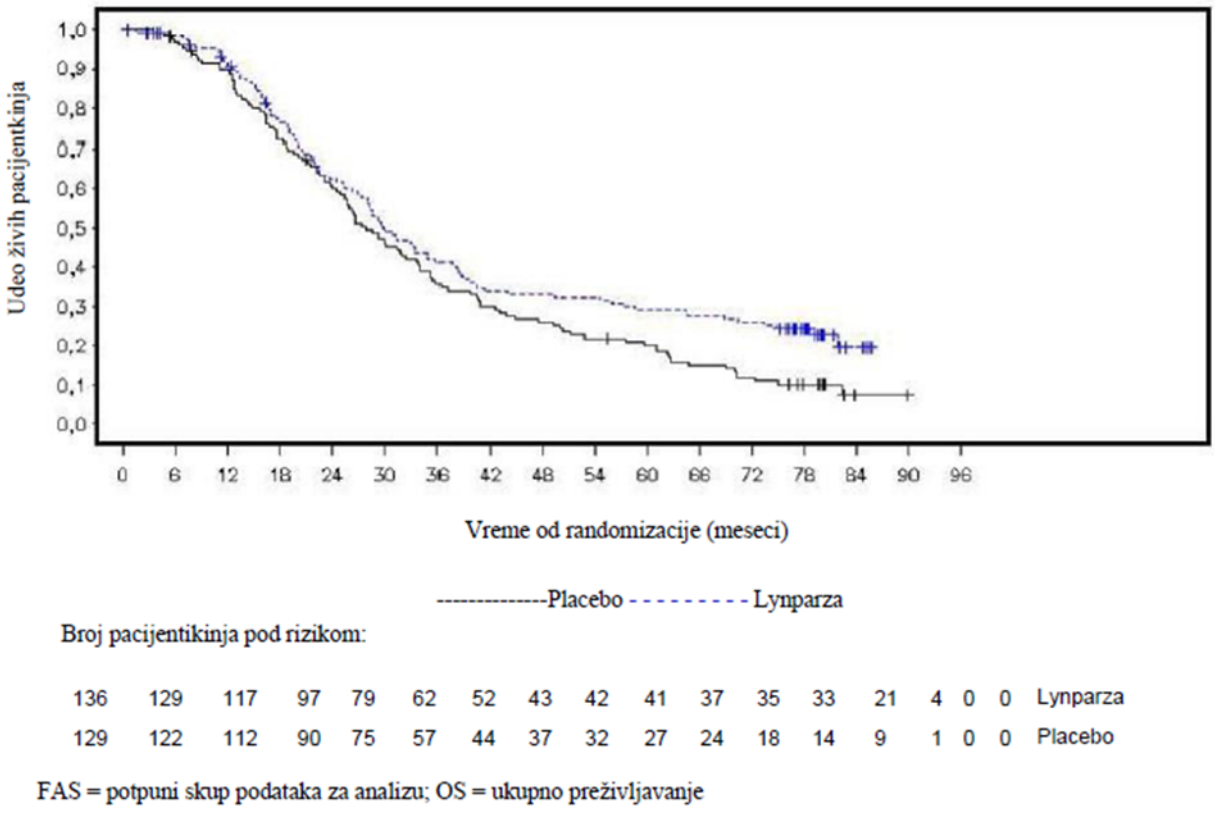
[a] Izraz „svi pacijenti“ obuhvata sledeće podgrupe: BRCA1/2-mutiran, BRCA1/2 wt/VUS i BRCA1/2 status nepoznat (11 pacijenata sa nepoznatim statusom, nisu prikazani kao posebna podgrupa u tabeli).

[b] HR= stopa rizika. Vrednost <1 ide u prilog olaparibu. Analiza je izvršena pomoću Koksovog modela proporcionalnih rizika sa faktorima za terapiju, etničko poreklo, osetljivost na platinu i odgovor na konačnu terapiju platinom.

[c] Približno jedna četvrtina pacijenata lečenih placebom u BRCA-mutiranoj podgrupi (14/62; 22,6%) naknadno je primila inhibitor PARP.

OS sveukupno preživljavanje; DCO presek podataka; CI interval pouzdanosti; TFST vreme od randomizacije do početka prve naredne terapije ili smrti

Slika 6 Studija 19: Kaplan-Majerov grafikon OS kod FAS (zrelost podataka 79%) DCO 9. maj 2016.



FAS = potpuni skup podataka za analizu; OS = ukupno preživljavanje

U vreme analize PFS prosečno trajanje terapije bilo je 8 meseci za olaparib i 4 meseca za placebo. Većina pacijenata je ostala na početnoj dozi olapariba od 400 mg 2 puta dnevno. Incidenca privremenih prekida, smanjenja i trajnih prekida primene doze zbog neželjenog događaja bila je redom 34,6%, 25,7% i 5,9%. Do privremenih prekida i smanjenja doze najčešće je dolazilo u prva 3 meseca terapije. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do privremenog prekida doze ili smanjenja doze bile su anemija, povraćanje, neutropenija i umor. Incidenca neželjenih reakcija u obliku anemije bila je 22,8% (CTCAE stepen ≥3 7,4%).

Podaci o ishodima koje prijavljuju pacijenti (PRO) pokazuju da nema razlike između pacijenata lečenih olaparibom u poređenju sa placebom, merenih stopama poboljšanja i pogoršanja indeksa TOI i FACT-O.

Studija OPINION

OPINION, multicentrična studija faze IIIb sa jednom grupom, ispitivala je primenu olaparib kao terapiju održavanja sa PSR karcinomom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom nakon 2 ili više linija hemioterapije na bazi platine, a koji nisu imali g*BRCA* mutaciju za koju se zna ili sumnja da je štetna. U ispitivanje su bile uključene pacijentkinje čija bolest je bila u odgovoru (podpunom ili delimičnom) nakon završetka hemioterapije na bazi platine. Ukupno 279 pacijenata je bilo uključeno i oni su primali terapiju olaparibom u ovoj studiji do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Na osnovu centralnog testiranja, kod 90,7% pacijenata je potvrđena germinativna mutacija gena g*BRCA*m, dok je kod 9,7% je bilo identifikovano kao somatske mutacije gena s*BRCA*m.

Primarna mera ishoda bila je PFS na osnovu procene istraživača prema modifikovanim RECIST v1.1. Sekundarne mere ishoda uključivale su OS.

Kada se olaparib, uzima kao terapija održavanja, pokazao je kliničku aktivnost kod pacijenata sa PSR karcinomom jajnika sa ne-g*BRCA*m. U vreme završne analize ukupnog preživljavanja (DCO 17 Septembar 2021), zrelost podataka za OS iznosila je 52,3%.

Kratak pregled ishoda primarnog PFS i sekundarnog OS cilja za pacijente sa ne-g*BRCA*m PSR karcinomom jajnika u studiji OPINION predstavljen je u tabeli 8.

Tabela 8 Kratak pregled ključnih objektivnih ishoda za ne-g*BRCA*m pacijenti sa PSR karcinomom jajnika u studiji OPINION

	Olaparib tablete 300 mg dvaputa na dan
PFS (zrelost podataka 75%) (završni datum prikupljanja podataka 2 oktobar 2020)	
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	210: 279 (75,3)
Medijana PFS (95% CI), meseci[a]	9,2 (7,6; 10,9)
OS (zrelost 52,3%) (završni datum prikupljanja podataka 17 septembar 2021)	
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	146: 279 (52,3)
Medijana OS (95% CI), meseci[a]	32,7 (29,5; 35,3)

[a] Izračunato tehnikom Kaplan-Majer.
Intervali pouzdanosti za medijanu PFS i OS izračunati su na osnovu metode Brukmajer Krauli.
PFS Preživljavanje bez progresije bolesti; OS ukupno preživljavanje; CI Interval pouzdanosti.

Prva linija terapije održavanja za uznapredovali karcinom jajnika pozitivan na HRD

Studija PAOLA-1

Studija PAOLA-1 bila je randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična studija faze III u kojoj su se upoređivale efikasnost i bezbednost leka Lynparza (300 mg [2 tablete od 150 mg] dva puta na dan) u kombinaciji sa bevacizumabom (15 mg/kg telesne mase, primenjen intravenskom infuzijom jedanput na 3 nedelje) u odnosu na grupu koja je primala placebo plus bevacizumab za terapiju odražavanja kod uznapredovalog (stadijum III-IV prema FIGO klasifikaciji) karcinom jajnika visokog stepena nediferenciranosti, karcinoma jajovoda ili primarnog perotonealnog karcinoma nakon prve linije lečenja hemioterapijom zasnovanom na platini i bevacizumabom. Lečenje bevacizumabom trajalo je ukupno 15 meseci/22 ciklusa, uključujući period primene uz hemioterapiju i period terapije održavanja.

U studiji bilo je randomizovano 806 pacijentkinja (u odnosu 2:1; 537: olaparib/bevacizumab; 269: placebo/bevacizumab) koje nisu imale dokaz bolesti zbog potpune hiruške resekcije ili koji su ostvarile potpun (CR) ili delimičan odgovor (PR) nakon završetka lečenja hemioterapijom u prvoj liniji zasnovan na platini i bevacizumabom. Pacijentkinje su završile najmanje 4, a najviše 9 ciklusa lečenja, pri čemu ih je većina (63%) primala 6 ciklusa hemioterapije u prvoj liniji zasnovane na platini i taksanu, uključujući najmanje 2 ciklusa bevacizumaba u kombinaciji, sa poslednja 3 ciklusa hemioterapije. Medijana broja ciklusa bevacizumaba pre randomizacije iznosio je 5.

Pacijentkinje su bile stratifikovane prema ishodu lečenja u prvoj liniji (vreme i ishod hiruškog zahvata radi smanjenja tumorske mase i odgovora na hemioterapiju zasnovanu na platini) i statusa tumorskih mutacije gena BRCA, utvrđen prospektivnim lokalnim testiranjem. Pacijentkinje su nastavile da primaju bevacizumab za terapiju održavanja, i započele su terapiju lekom Lynparza najmanje 3 nedelje, a najviše 9 nedelja nakon završetka poslednje doze hemioterapije. Terapija lekom Lynpraza nastavljena je do progresije osnovne bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 2 godine. Pacijentkinje koje su prema mišljenju nadležnog lekara mogle da ostvare dalji benefit od nastavka lečenja, nastavile su terapiju duže od 2 godine.

Demografske i početne značajne karakteristike bile su ujednačene u obe grupe u populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *intent-to-treat, ITT*) kao i u definisanim podgrupama bioloških markera određene prema tumorskim mutacijama BRCA gena (utvrđenim prospektivno i retrospektivno), GIS rezultatu i HRD status (koji se u ovoj studiji definisao kombinacijom oba biološka markera). Medijana starosne dobi svih pacijentkinja iznosila je 61 godinu. Većina pacijentkinja u obe grupe imale su finkcionalan ECOG status 0 (70%). Karcinom jajnika bio je primarni tumor kod 86% pacijentkinja. Histološki je najčešći tip tumora bio serozni (96%), dok je endometriodni tip prijavljen kod 2% pacijentkinja. Kod većine pacijentkinja karcinom je dijagnostikovan u stadijumu IIIC prema FIGO klasifikaciji (63%). Sve pacijentkinje su prethodno primile terapiju na bazi platine u prvoj liniji i bevacizumab. Pacijentkinje nisu bile ograničene ishodom hiruškog zahteva, pa je 63% njih imalo potpunu citoredukciju ostvarenu primarnim ili sekundarnim hiruškim zahvatom radi smanjenja tumorske mase, dok je njih 37% imalo makroskopski vidljivu rezidualnu bolest. Trideset procenata pacijentkinja u obe grupe imalo je tumorsku mutaciju gena BRCA na skriningu. Demografske i početne karakteristike u grupama prema biološkim markerima odgovarale su onima u ITT populaciji. U podgrupama pozitivnoj na HRD, 65% pacijentkinja imalo je potpunu citoredukciju, a 35% pacijentkinja makroskopski vidljivu rezidualnu bolest. U populaciji svih uključenih pacijentkinja, 30% pacijentkinja u obe grupe imale su tumorsku mutacju BRCA gena (štetnu/patogenu mutaciju), tokom skrininga, utvrđenu lokalnim testiranjem, dok je za 4% pacijentkinja status tumorskih mutacija BRCA bio nepoznat. Retrospektivna analiza dostupnih kliničkih uzoraka sprovedena je kod 97% pacijentkinja kako bi se potvrdio status tumorskih mutacija gena BRCA i istražio rezultat za genomsku nestabilnost, kako je prethodno opisano. Među pacijentkinjama koje nisu imale tumorske mutacije BRCA gena, njih 29% (19% ukupne populacije) imalo je pozitivan GIS rezultat, koji je u ovom ispitivanju unapred definican kao objedinjen rezulat ≥42. Kada se status tumorskih mutacija BRCA gena kombinuje sa pozitivnim GIS rezultatom, učešće pacijentkinja sa pozitivnim HRD statusom u ukupnoj populaciji pacijentkinja iznosio je 48%, učešće onih sa negativnim HRD statusom bio je 34%, a učešće onih čiji je HRD status bio nepoznat 18%.

Primarna mera ishoda bila je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), koje se definisalo kao vreme od randomizacije do progresije bolesti prema oceni istraživača zasnovane na temelju verzije 1.1 RECIST modifikovanih Kriterijuma za ocenu odgovora kod solidnih tumora ili smrti. Sekundarne mere ishoda za efikasnost uključivale su vreme od randomizacije do druge progresije bolesti ili smrti (PFS2), ukupno preživljavanje (OS), vreme od randomizacije do prve sledeće terapije za karcinom ili smrti (TFST) kao i kvaliteta života vezanog uz zdravlja (HRQoL). Pacijentkinje su, na osnovu verzije 1.1 RECIST kriterijuma, imale procenu tumora na početku studije i na svake 24 nedelja (uz CT/MR oslikavanje u 12 nedelja u slučaju kliničke progresije ili povećanja vrednosti CA 125) do 42 meseca ili do objektivne radiološke progresije bolesti.
Studija je postigla primarnu meru ishoda u ITT populaciji, pokazavši statistički značajno poboljšanje PFS-a prema oceni istraživača u grupi koja je primala olaparib/bevacizum u odnosu na grupu koja je

primala placebo/bevacizumab (HR: 0,59; 95% CI: 0,49-0,72; p<0,0001 uz medijanu od 22,1 mesec lečenja za olaparib/bevacizumaba u odnosu na 16,6 meseci za lečenje placebom/bevacizumabom). To je bilo u skladu sa analizom PFS-a, prema oceni BICR-a (engl. *blinded independent central radiological*). Međutim, najveću su korist ostvarile pacijentkinje definisane kao pozitivne na biološke markere (tumorsku mutacije gena BRCA, GIS, HRD pozitivan status, koji se definisao kao tumorska mutacija gena BRCA i/ili pozitivan GIS rezultat).

Finalna analiza PFS2 (završni datum prikupljanja podataka: 22. mart 2020, zrelost podataka 53%) u ukupnoj populaciji bila je statistički značajna (HR 0,78, 95% CI 0,64-0,95, p=0,0125 sa medijanom od 36,5 meseci za olaparib/bevacizumab u odnosu na 32.6 meseci za placebo/bevacizumab).

Finalna analiza OS (završni datum prikupljanja podataka: 22. mart 2022) kod pacijenata sa HRD pozitivnim statusom (tBRCAm i/ili GIS), došlo je do numeričkog poboljšanja OS sa olaparibom/bevacizumabom u odnosu na placebo/bevacizumab (videti tabelu 9).

U podgrupi pacijentkinja koje su pri randomizacije imale tumorsku mutaciju gena BRCA (241/806 pacijentkinja) medijana PFS-a u grupi koja je primala olaparib/bevacizumab iznosila je 37,2 meseca u odnosu na 22,0 meseci u grupi koja primala placebo/bevacizumab(HR=0,34; 95% CI: 0,23; 0,51). Finalna analiza sveukupnog preživljavanja (završni datum prikupljanja podataka 22.mart 2022) tBRCAm kao randomizovane podgrupe pokazuje numeričko smanjenje rizika od smrti za primenu olaparib/bevacizumab u poređenju sa placebom/bevacizumabom (HR 0,63; 95% CI 0,41, 0,97).

Rezultati efikasnosti u drugim analizama podgrupa bioloških markera na osnovu retrospektivno analiziranih tumorskih uzoraka prikazani su u Tabeli 9.

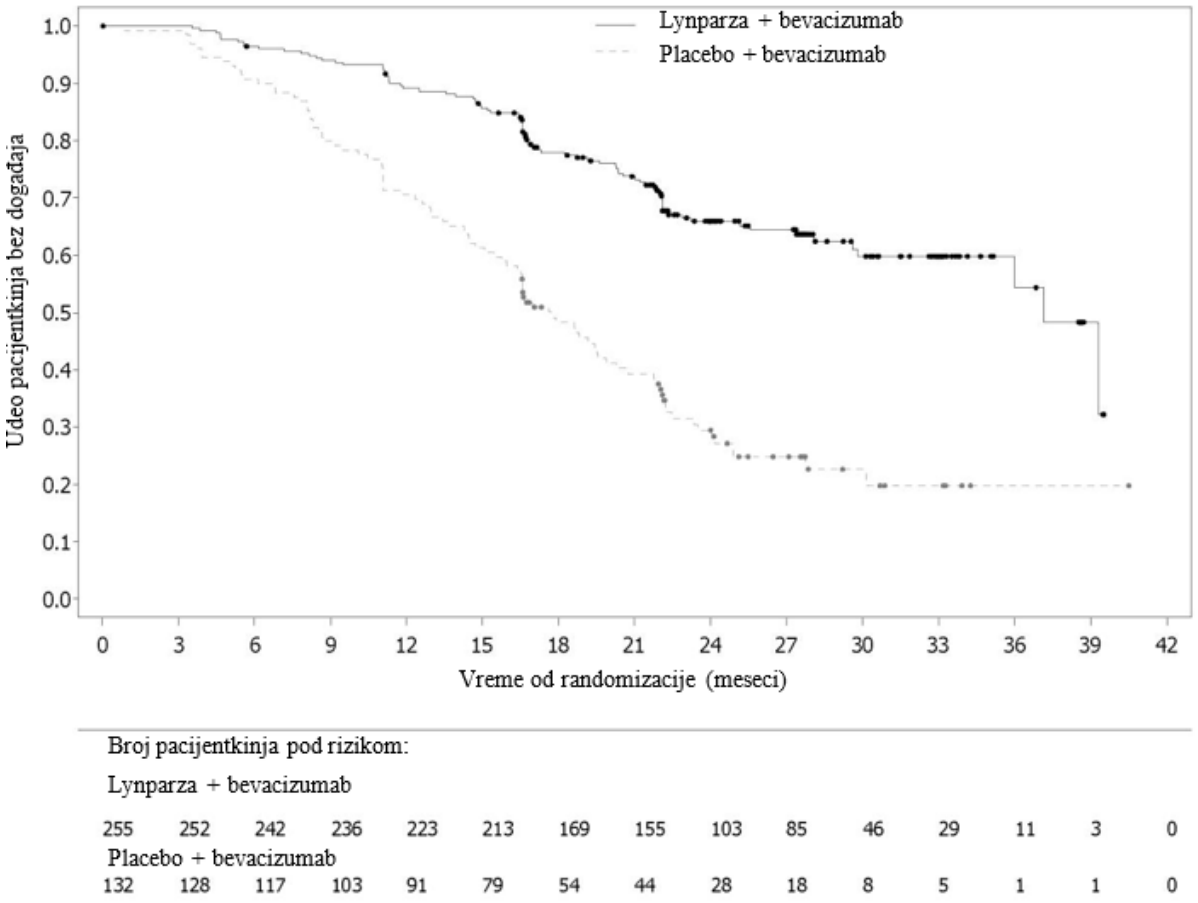
Tabela 9. Sažetak ključnih rezultata kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom jajnika sa pozitivnim statusom deficijencije homologne rekombinacije (HRD), koji je definisan kao tumorska mutacije gena BRCA i/ili pozitivan GIS rezultat, u studiji PAOLA-1.

	Tumorska mutacija gena t*BRCAm*[*, c] (n=235)		**Pozitivan GIS status(HRD pozitivan izuzimajući tumorsku mutaciju gena tBRCAm)[*, d] (n=152)**		**Pozitivan status HRD [*] (n=387)**	
	Olaparib/ bevacizumab	**Placebo/ bevacizumab**	**Olaparib/ bevacizumab**	**Placebo/ bevacizumab**	**Olaparib/ bevacizumab**	**Placebo/ bevacizumab**
PFS, procena istraživača (zrelost podataka 46%) završni datum prikupljanja podataka 22 mart 2019[a]						
Broj događaja: Ukupni broj pacijenata (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Medijana vremena (meseci)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95%) CI[b]	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0.28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	

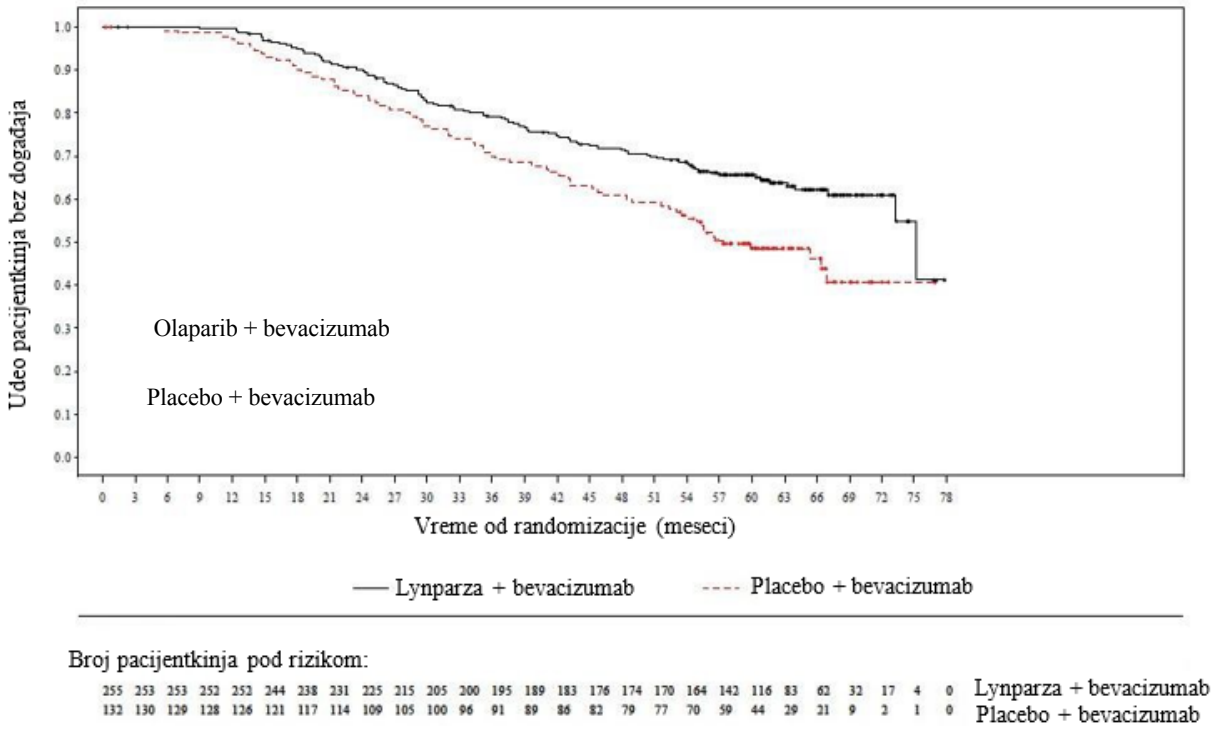
PFS2, procena istraživača (zrelost podataka 40%) završni datum prikupljanja podataka 22. mart 2020						
Broj događaja: Ukupni broj pacijenata (%)	44/158 (28)	37/77 (48)	41/97 (42)	33/55 (60)	85/255 (33)	70/132 (53)
Medijana meseci (months)	ND	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95%) CI[b]	0,53 (0,34; 0,82)		0,60 (0,38; 0,96)		0,56 (0,41; 0,77)	
Finalni podaci OS (zrelost podataka 42%) završni datum prikupljanja podataka 22. mart 2022						
Broj događaji: Ukupni broj pacijenata (%)	49/158 (31,0)	37/77 (48,1)	44/97 (45,4)	32/55 (58,2)	93/255 (36,5)	69/132 (52,3)
Medijana vremena (meseci)	75,2	66,9	NR	52,0	75,2	57,3
HR (95%) CI[b]	0,57 (0,37; 0,88)		0,71 (0,45; 1,3)		0,62 (0,45; 0,85)	

[*]Unapred planirana podgrupa
[a] Na osnovu Kaplan-Majerove procene, procenat pacijenata kod kojih nije došlo do progresije bolesti do 12. odnosno 24. meseca iznosio je 89% odnosno 66% u grupi koja je primala olaparib/bevacizumab u poređenju sa 71% odnosno 29% u grupi koja je primala placebo/bevacizumab.
[b] Vrednost <1 ide u korist olapariba. Analiza je sprovedena korišćenjem *Cox*-ovog modela proprocionalnih rizika stratifikovanog po ishodu lečenja u prvoj liniji tokom skrininga i status tumorske mutacije gena BRCA prema laboratorijskim rezulatima tokom skrininga.
[c] Status tumorske mutacije gena BRCA određivao se u lanoratoriji Myriad
[d] HRD pozitivan status isključujući tumorsku mutaciju gena *tBRCAm* definisan je kao Rezultat za genomsku nestabilnost (GIS) ≥42 (unapred definisana granična vrednost) utvrđen u laboratoriji Myriad.
CI= interval pouzdanosti; HR= stepen rizika; NR= nije postignuto

Slika 7. PAOLA-1: Kaplan-Majerova kriva PFS-a za pacijenta sa uznapredovalim karcinom jajnika definisanim sa HRD pozititnim statusom u studiji PAOLA-1 (zrelost podataka 46% - prema oceni istraživača)



Slika 8. PAOLA-1: Kaplan-Majerova kriva, ukupnog preživljavanja sa HRD pozititnim statusom u studiji PAOLA-1 (uključujući tumorsku mutaciju gena (tBRCAm)) (završni datum prikupljanja podataka 22. mart 2022)



Adjuvantna terapija germinativnog visokorizičnog ranog karcinoma dojke pozitivnog na BRCA mutacije
OlympiA

Bezbednost i efikasnost olapariba kao adjuvantne terapije kod pacijenata sa germinativnim visokorizičnim ranim karcinomom dojke pozitivnim na *BRCA1/2* mutacije i negativnim na HER2 koji su završili definitivno lokalno lečenje i neoadjuvantnu ili adjuvantnu hemioterapiju proučavane su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj multicentričnoj studiji faze III sa paralelnim grupama (OlympiA). Bilo je neophodno da su pacijenti završili barem 6 ciklusa neoadjuvantne ili adjuvantne hemioterapije koja sadrži antracikline, taksane ili i jedne i druge. Bila je dozvoljena terapija platinom prethodnog karcinoma (npr. jajnika) ili u sklopu adjuvantne ili neoadjuvantne terapija za karcinom dojke. Pacijenti sa visokorizičnim ranim karcinomom dojke bili su definisani na sledeći način:

- pacijenti koji su primili prethodnu neoadjuvantnu hemioterapiju: pacijenti sa ili trostruko negativnim kancerom dojke (TNBC) ili kancerom dojke pozitivnim na hormonski receptor, morali su da imaju rezidualni invazivni kancer u dojci i/ili resektovane limfne čvorove (nepatološki potpun odgovor) u vreme hirurškog zahvata. Pored toga, pacijenti sa kancerom dojke pozitivnim na hormonske receptore morali su da imaju CPS&EG skor od ≥3 na osnovu kliničkog stadijuma pre započinjanja terapije i patološkog stadijuma nakon terapije (CPS), statusa estrogenog receptora (ER) i histološkog gradusa kako je prikazano u tabeli 10.

Tabela 10 Zahtevi za ocenjivanje stadijuma ranog kancera dojke, statusa receptora i gradusa za uključivanje u studiju*

Stadijum/karakteristika		**Poeni**
Klinički stadijum (pre terapije)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patološki stadijum (nakon terapije)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Status receptora	ER pozitivan	0
	ER negativan	1

Stadijum/karakteristika		Poeni
Nuklearni gradus	Nuklearni gradus 1-2	0
	Nuklearni gradus 3	1

* Ukupni skor ≥3 potreban za pacijente sa karcinomom dojke pozitivnim na hormonski receptor.

- pacijenti koji su primili prethodnu adjuvantnu hemioterapiju: pacijenti sa trostruko negativnim kancerom dojke (TNBC) morali su da imaju bolest sa pozitivinim nodusima ili bolest sa negativnim nodusima sa primarnim tumorom ≥2 cm; HR pozitivni, HER2 negativni pacijenti morali su da imaju ≥4 patološki potvrđena pozitivna limfna nodusa.

Pacijenti su bili randomizovani (1:1) da primaju ili olaparib 300 mg (2 x 150 mg tablete) dva puta dnevno (n=921) ili placebo (n=915). Randomizacija je stratifikovana statusom hormonskog receptora (HR - pozitivan/ HER2 - negativan prema TNBC), prethodnom neoadjuvantnom prema adjuvantnom hemioterapijom i po prethodnoj prmeni platine za postojeći kancer dojke (da u odnosu ne). Terapija je nastavljena do godinu dana ili do pojave recidiva bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti sa tumorima pozitivnim na HR takođe su primali endokrinu terapiju.

Primarna mera ishoda bilo je preživljavanje bez invazivne bolesti (engl. *invasive disease free survival,* IDFS), definisano kao vreme od randomizacije do datuma prvog recidiva bolesti, kada se recidiv definiše kao invazivni loko-regionalni ili udaljen recidiv, kontralateralni invazivni kancer dojke, novi kancer ili smrt usled bilo kog uzroka. Sekundarni parametri praćenja bili su OS, preživljavanje bez udaljene bolesti (engl. *distant disease free survival*, DDFS), definisano kao vreme od randomizacije do dokaza o prvom udaljenom recidivu kancera dojke), incidence novih primarnih kontralateralnih kancera dojke (invazivnih i neinvazivnih), novog primarnog kancera jajnika, novog primarnog kancera jajovoda i novog primarnog peritonealnog kancera, i ishoda koje prijavljuju pacijenti (PRO) na temelju Upitnika za funkcionalnu procenu terapije za hroničnu bolest (engl. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy FACIT) za umor I Upitnika o kvalitetu života Evropske organizacije za istraživanje i lečenje kancera (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30).

Centralno testiranje u kompaniji Myriad ili lokalno testiranje na g*BRCA*, ukoliko je bilo dostupno, korišćeno je da se ustanovi da li se ispunjavaju kriterijumi za ulazak u studiju. Pacijenti uključeni na osnovu rezultata lokalnih testova na g*BRCA* dali su uzorak za retrospektivno potvrdno testiranje. Od 1836 pacijenata uključenih u studiju OlympiA, g*BRCA*m mutacije su prospektivnim ili retrospektivnim centralnim testiranjem potvrđena kod 1623 pacijenta.

Demografske i početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između dve terapijske grupe. Medijana starosti iznosila je 42 godine. Šezdeset i sedam procenata (67%) pacijenata su bili pripadnici bele populacije, 29% azijskog porekla, a 2,6% pripadnici crne rase. Dva pacijenta (0,2%) u grupi koja je primala olaparib i četiri pacijenta (0,4%) u grupi koja je primala placebo bili su muškarci. Šezdeset i jedan procenat (61%) pacijentkinja je bio u predmenopauzi. Osamdeset i devet procenata (89%) pacijenata imalo je ECOG funkcionalni status 0 a 11% ECOG PS 1. Osamdeset i dva procenta (82%) pacijenata imalo je TNBC a 18% je imalo bolest pozitivnu na HR. Pedeset procenata (50%) pacijenata je primilo prethodnu neoadjuvantnu, a 50% je primilo prethodnu adjuvantnu hemioterapiju. Devedeset i četiri procenta (94%) pacijenata je primilo antraciklin i taksan. Dvadeset i šest procenata (26%) pacijenata ukupno je primilo prethodnu platinu zbog karcinoma dojke. U grupi koja je primala olaparib i u grupi koja je primala placebo, 87% odnosno 92% pacijenata sa bolešću pozitivnom na HR primalo je istovremenu endokrinu terapiju. Ukupno je 89,5% sa bolešću pozitivnom na HR primalo endokrinu terapiju koja je obuhvatila letrozol (23,7%), tamoksifen (40,9%), anastrozol (17,2%) ili eksemestan (14,8%).

U studiji je ispunjen primarni cilj i pokazala statistički značajno poboljšanje IDFS u grupi koja je primala olaparib u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Dve stotine osamdeset i četiri (284) pacijenta su imala IDFS događaje, što predstavlja 12% pacijenata u grupi koja je primala olaparib (udaljeni 8%, lokalni/regionalni 1,4%, kontralateralni invazivni kancer dojke 0,9%, drugi primarni maligniteti koji se ne odnose na dojku 1,2%, smrt 0,2%) i 20% pacijenata u grupi koja je primala placebo (udaljeni 13%, lokalni/regionalni 2,7%, kontralateralni invazivni kancer dojke 1,3%, drugi primarni maligniteti koji nisu kancer dojke 2,3%, smrt 0%). Zabeleženo je statistički značajno poboljšanje DDFS u grupi koja je primala olaparib u poređenju sa grupom koja je primala placebo. U sledećoj planiranoj analizi OS zabeleženo je statistički značajno poboljšanje OS u grupi koja je primala olaparib u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Rezultati efikasnosti u FAS predstavljeni su u tabeli 11 i na slikama 9 i 10.

Tabela 11 Rezultati efikasnosti za adjuvantno lečenje pacijenata sa germinativnim ranim kancerom dojke pozitivnim na germinativne mutacije gena sa *BRCA* u ispitivanju OlympiA

	Olaparib 300 mg dvaputa dnevno (N=921)	**Placebo (N=915)**
IDFS (zrelost podataka 15%) – završni datum prikupljanja podataka 27. mart 2020.		
Broj događaja/ukupni broj pacijenata (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (99.5% CI)[a]	0,58 (0,41; 0,82)	
P-vrednost (dvostrana)[b]	0.0000073	
Procenat (95% CI) pacijenata bez invazivne bolesti nakon 3. godine[c]	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (zrelost podataka 13%) – završni datum prikupljanja podataka 27. mart 2020.		
Broj događaja/ukupni broj pacijenata (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (99.5% CI)[a]	0,57 (0,39; 0,83)	
P-vrednost (dvostrana)[b]	0,0000257	
Procenat (95% CI) pacijenata bez invazivne bolesti u 3. godini[c]	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (zrelost podataka 10%) – završni datum prikupljanja podataka 12. jul 2021.		
Broj događaja/ukupni broj pacijenata (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (98.5% CI)[a]	0,68 (0,47; 0,97)	
P-vrednost(dvostrana)[b]	0,0091	
Procenat (95% CI) pacijenata živih u 3. godini[c]	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Procenat (95% CI) pacijenata živih u 4. godini[c]	90 (87, 92)	86 (84, 89)

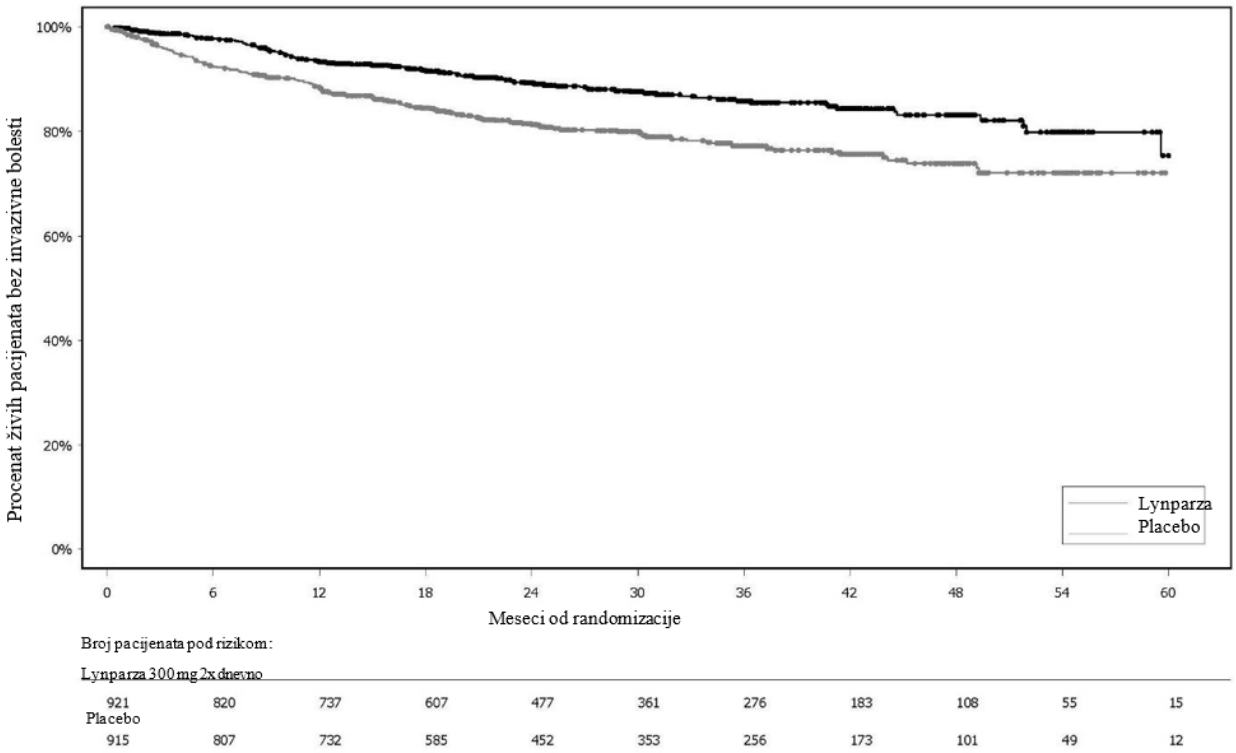
[a] Na osnovu stratifikovanog Koksovog modela proporcionalnih rizika <1 ukazuje na manji rizik u grupi koja je primala olaparib u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

[b] P-vrednost iz stratifikovanog log-rank testa.

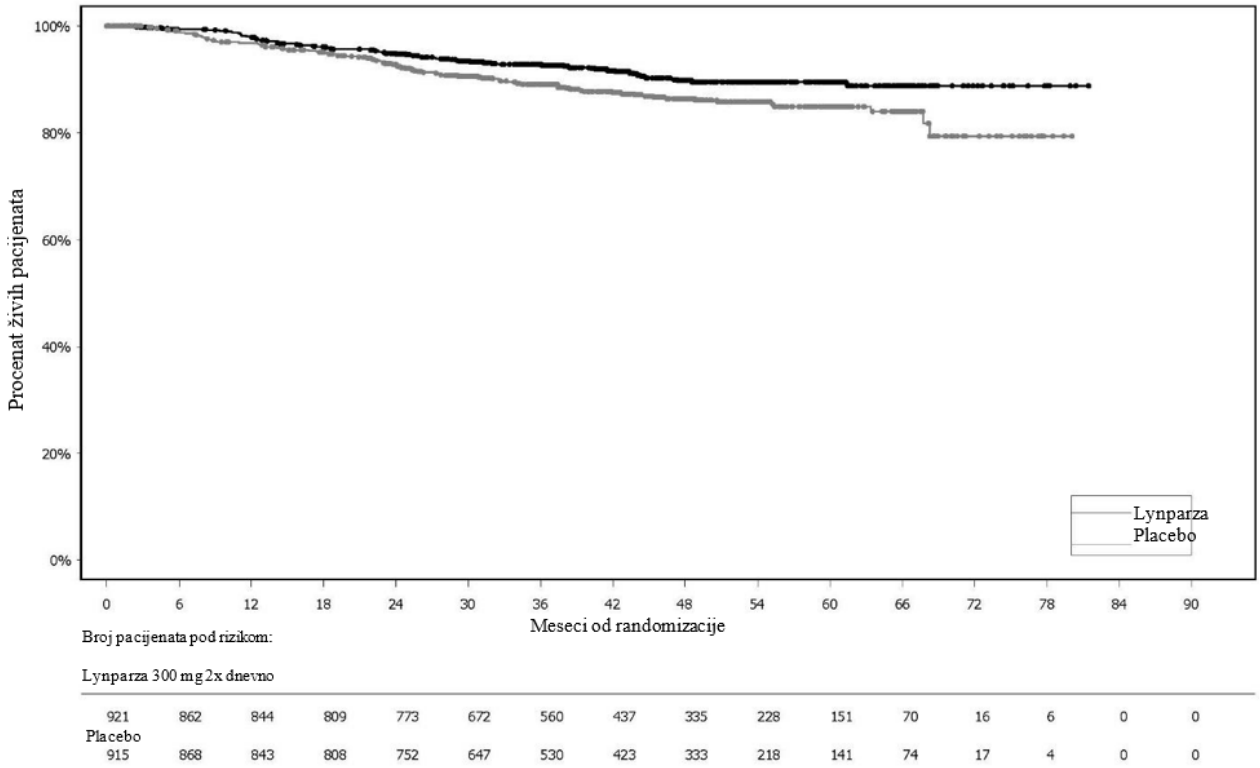
[c] Procenti su izračunati primenom KM procena.

CI = interval pouzdanosti; DDFS = preživljavanje bez udaljene bolesti; IDFS = preživljavanje bez invazivne bolesti; KM = Kaplan-Majer; OS = sveukupno preživljavanje.

Slika 9 **Kaplan-Majerov grafikon IDFS za adjuvantnu terapiju pacijenata sa germinativnim visokorizičnim ranim kancerom dojke pozitivnim na germinativne mutacije gena *BRCA* u ispitivanju OlympiA**



Slika 10 **Kaplan-Majerov grafikon OS za adjuvantnu terapiju pacijenata sa germinativnim visokorizičnim ranim kancerom dojke pozitivnim na germinativne mutacije gena *BRCA* u ispitivanju OlympiA**



gBRCA1/2-mutirani HER2-negativni metastatski kancer dojke
OlympiAD (Studija D0819C00003)
Bezbednost i efikasnost olapariba kod pacijenata sa *gBRCA1/2*-mutacijama koji su imali HER2-negativan metastatski kancer dojke proučavane su u randomizovanom, otvorenom, kontrolisanom ispitivanju faze III (OlympiAD). U toj studiji je 302 pacijenta sa dokumentovanom štetnom ili sumnjivom štetnom mutacijom g*BRCA* bilo randomizovano 2:1 da prima ili lek Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablete] dva puta dnevno) ili hemioterapiju po izboru lekara (kapecitabin 42%, eribulin 35% ili vinorelbin 17%) sve do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti sa mutacijama *BRCA1/2* određivani su bilo na osnovu germinativnog testiranja u krvi putem lokalnih analiza, ili centralnog testiranja u laboratoriji Myriad. Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu: primanja prethodnih režima hemioterapije zbog metastatskog kancera dojke (da/ne), pozitivnog nalaza test ana hormonski receptor (HR) prema trostruko negativnom (TNBC), prethodno primenjenje terapije platinom zbog kancera dojke (da/ne). Primarna krajnja tačka ishoda bila je PFS prema proceni "zamaskiranim" nezavisnim centralnim pregledom ((engl. *blinded independent central review* BICR) uz primenu RECIST 1.1 kriterijuma. Sekundarne krajnje tačke ishoda uključivale su PFS2, OS, stopu objektivnog odgovora (ORR) i HRQoL.

Bilo je neophodno da su pacijenti prethodno primali terapiju antraciklinom (osim ukoliko nije bio kontraindikovan) i taksanom u sklopu (neo) adjuvantnog ili lečenja metastatskog oboljenja. Bilo je neophodno da su pacijenti sa HR+ (ER odnosno PgR pozitivnim) tumorima prethodno primali barem jednu vrstu endokrine terapije (adjuvantne ili metastatske) prilikom koje je došlo do progresije ili da su imali bolest koja, po mišljenju ordinirajućeg lekara, nije bila prikladna za endokrinu terapiju. Prethodna terapija platinom bila je dozvoljena u terapiji metastatskog oboljenja pod uslovom da nije bilo dokaza o progresiji bolesti tokom terapije platinom i u (neo)adjuvantnom lečenju pod uslovom da je pacijent poslednju dozu primio najmanje 12 meseci pre randomizacije. Nije bila dozvoljena prethodna terapija inhibitorom PARP, uključujući olaparib.

Demografske i početne karakteristike bile su generalno dobro uravnotežene između grupe koja je primala olaparib i grupe koja je primala komparator (vidite tabelu 12).

Tabela 12 Demografske i početne karakteristike pacijenata u ispitivanju OlympiaAD

	Olaparib 300 mg dvaputa dnevno n=205	**Hemioterapija n=97**
Starost – godine (medijana)	44	45
Pol (%)		
Žene	200 (98)	95 (98)
Muškarci	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Pripadnici bele rase	134 (65)	63 (65)
Azijati	66 (32)	28 (29)
Pripadnici ostalih rasa	5 (2)	6 (6)
Funkcionalni status (opšteg telesnog stanja) ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Sveukupna klasifikacija bolesti		
Metastatski	205 (100)	97 (100)
Lokalno uznapredovali	0	0
Novi metastatski kancer dojke (%)	26 (13)	12 (12)
Status hormonskih receptora (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
Trostuko negativan kancer dojke	102 (50)	48 (49)
Tip generalizovane *BRCA*mutacije (%)		
g*BRCA1*	117 (57)	51 (53)
g*BRCA2*	84 (41)	46 (47)
g*BRCA1* i g*BRCA2*	4 (2)	0
≥2 mesta sa metastazama (%)	159 (78)	72 (74)
Lokacija metastaze (%)		
Samo kosti	16 (8)	6 (6)
Ostalo	189 (92)	91 (94)
Bolest koju je moguće izmeriti pomoću BICR(%)	167 (81)	66 (68)
Progresivna bolest u vreme randomizacije (%)	159 (78)	73 (75)
Stepen tumora pri postavljanju dijagnoze		
Dobro diferenciran (G1)	5 (2)	2 (2)
Umereno diferenciran (G2)	52 (25)	23 (24)
Slabo diferenciran (G3)	108 (53)	55 (57)
Nije diferenciran (G4)	4 (2)	0
Nije moguće proceniti (GX)	27 (13)	15 (16)
Nedostaje	9 (4)	2 (2)
Broj prethodnih linija hemioterapije zbog metastatskog kancera dojke (%)		
0	68 (33)	31 (32)

1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Prethodna terapija na bazi platine (%)	55 (27)	21 (22)
samo u sklopu (neo)adjuvantne terapije	12 (6)	6 (6)
samo u metastatskoj terapiji	40 (20)	14 (14)
U sklopu (neo) adjuvantnome terapije i terapije metastatskih oboljenja	3 (1)	1 (1)
Prethodna terapija antraciklinom		
U sklopu (neo)adjuvantne terapije	169 (82)	76 (78)
samo u etastatskomj terapiji	41 (20)	16 (17)
Prethodna terapija taksanom		
U sklopu (neo)adjuvantne terapije	146 (71)	66 (68)
u metastatskoj terapiji	107 (52)	41 (42)
Prethodna terapija antraciklinom i taksanom	204 (99,5)	96 (99)-----

Kao naknadnu terapiju, 0,5% i 8% pacijenata primalo je inhibitor PARP u terapijskoj odnosno komparativnoj grupi; 29% odnosno 42% pacijenata je primalo naknadnu terapiju platinom.

Statistički značajno poboljšanje PFS, primarnog ishoda efikasnosti, pokazano je za pacijente lečene olaparibom u poređenju sa onima u grupi koja je primala komparator (pogledajte tabelu 13 i sliku 11).

Tabela 13 Kratak pregled ključnih rezultata u pogledu efikasnosti za pacijente sa *gBRCA1/2*-mutiranim HER2- negativnim metastatskim kancerom dojke u OlympiAD

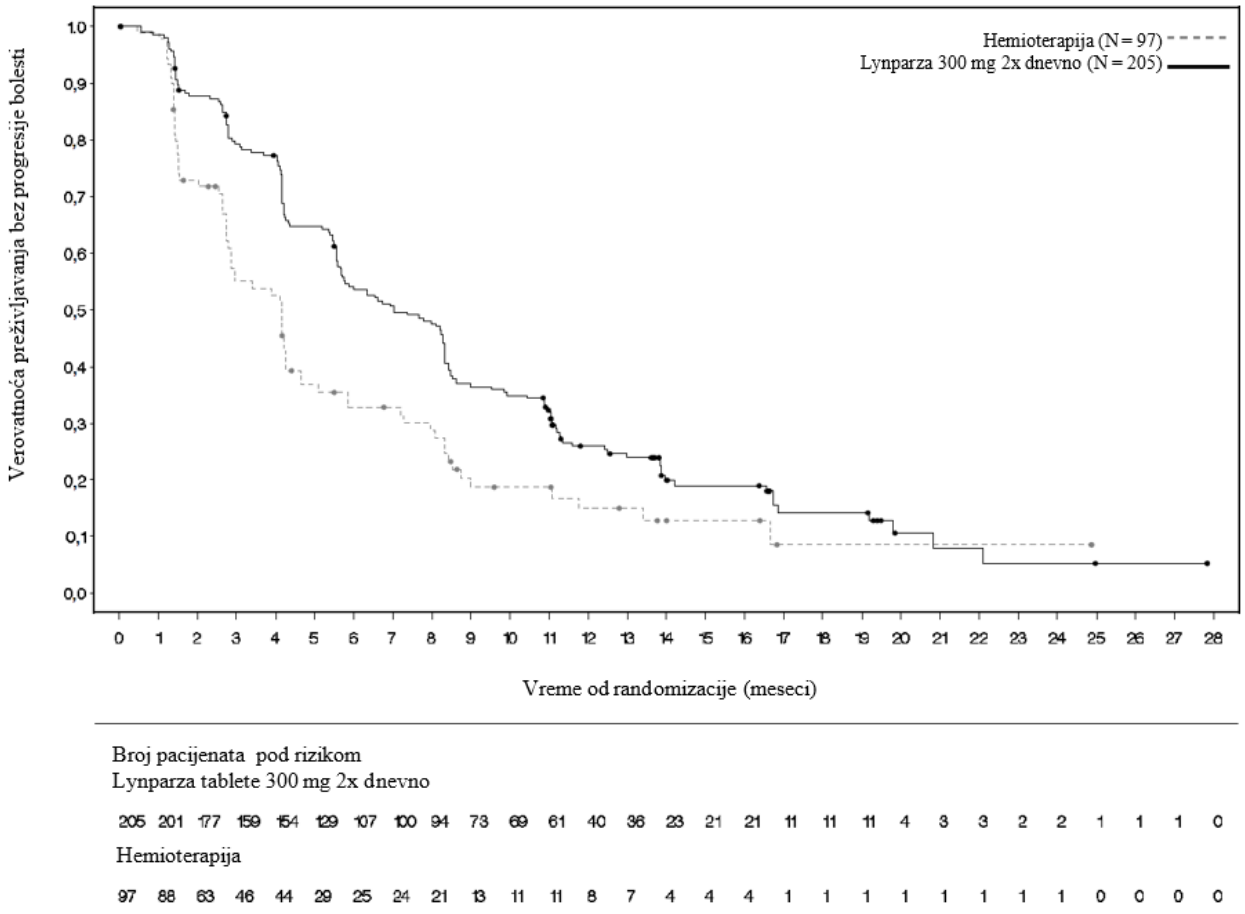
	Olaparib 300 mg dvaputa dnevno	**Hemioterapija**
PFS (zrelost podataka 77%) – završni datum prikupljanja podataka 09. decembar 2016.		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95% CI)	0,58 (0,43-0,80)	
P vrednost (dvostrana)[a]	p=0,0009	
PFS2 (zrelost podataka 65%) – završni datum prikupljanja podataka 25. septembar 2017		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
P vrednost (dvostrana)[a]	p=0,0005	
OS (zrelost oodataka 64%) – – završni datum prikupljanja podataka 25. septembar 2017		
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	19,3 (17,2-21,6)[c]	17,1 (13,9-21,9)
HR (95% CI)	0,90 (0,66-1,23)	
P vrednost (dvostrana)[a]	p=0,5131	
Potvrđeno ORR – – završni datum prikupljanja podataka 09. decembar 2016.		
Broj objektivnih respondenata: Ukupan broj	87: 167 (52)[d]	15:66 (23)

pacijenata sa merljivom bolešću (%)		
95% CI	44,2-59,9	13,3-34,7
Trajanje odgovora – završni datum prikupljanja podataka 09 09 decembar 2016.		
Medijana, meseci (95% CI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

[a] Na osnovu stratikovanog log-rank testa.
[b] Rezultati *post hoc* analize.
[c] Medijana praćenja kod cenzurisanih pacijenata bilo je 25,3 meseca za olaparib prema 26,3 meseca za komparator.
[d] Potvrđeni odgovori (od strane BICR) definisani su kao zabeleženi odgovor bilo CR/PR, potvrđen snimanjem ponovljenim najmanje 4 nedelje nakon posete tokom koje je odgovor prvi put primećen. U grupi koja je primala olaparib 8% sa bolešću koja je mogla da se izmeri imalo je potpun odgovor u poređenju sa 1,5% pacijenata u grupi koja je primala komparator; 74/167 (44%) pacijenata u grupi koja je primala olaparib imalo je delimičan odgovor u poređenju sa 14/66 (21%) pacijenata u grupi koja je primala hemioterapiju. U podgrupi pacijenata sa TNBC, potvrđena ORR bila je 48% (41/86) u grupi koja je primala olaparib, a 12% (4/33) u grupi koja je primala komparator. U podgrupi pacijenata sa HR+ potvrđena ORR bila je 57% (46/81) u grupi koja je primala olaparib, a 33% (11/33) u grupi koja je primala komparator.

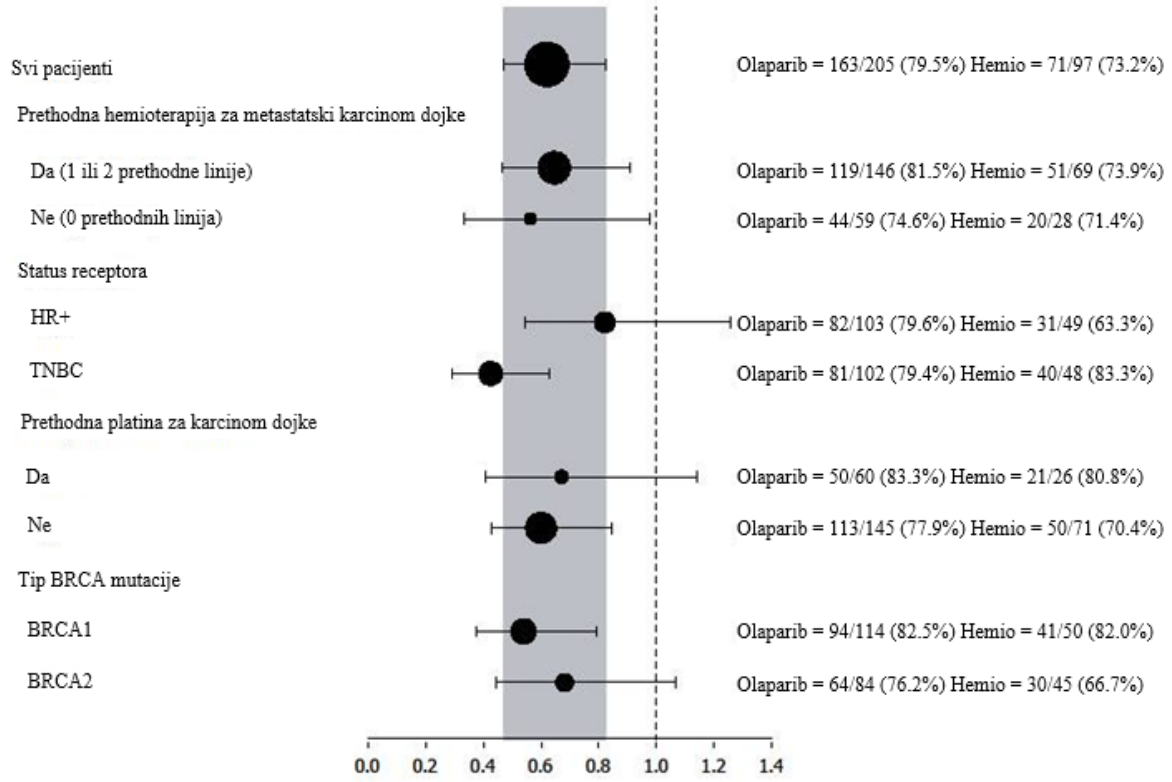
CI interval pouzdanosti; DOR trajanje odgovora; DCO presek podataka; HR stopa rizika; HR+ hormonski receptor pozitivan, ORR stopa objektivnog odgovora; OS sveukupno preživljavanje; PFS preživljavanje bez progresije bolesti; PFS2 vreme do druge progresije ili smrti, TNBC trostruko negativni kancer dojke.

Slika 11 OlympiAD: Kaplan-Majerov grafikon BICR PFS kod pacijenata sa *gBRCA1/2*-mutiranim HER2-negativnim metastatskim kancerom dojke (zrelost 77%) – DCO 09. decembar 2016



Konzistentni rezultati zabeleženi su kod svih unapred definisanih grupa pacijenata (pogledajte sliku 11). Analiza podgrupa ukazala je na korisne rezultate primene olapariba za PFS u poređenju sa komparatorom u podgrupama pacijenata sa TNBC (HR 0,43; 95% CI: 0,29–0,63, n=152) i HR+ (HR 0,82; 95% CI: 0,55–1,26, n=150).

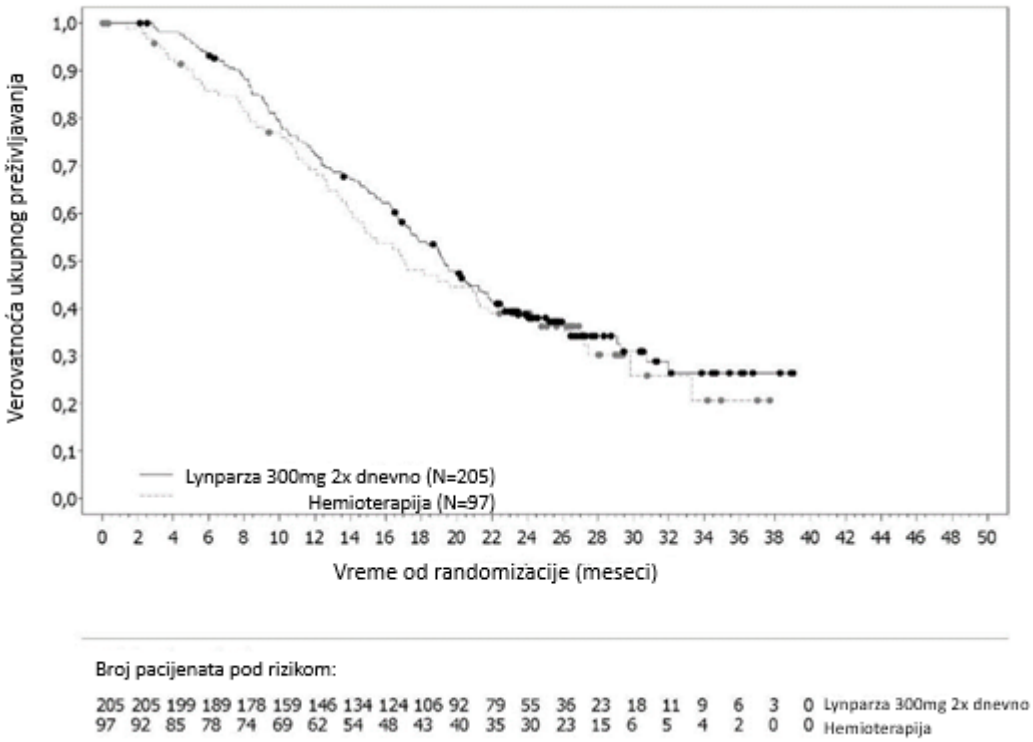
Slika 12 PFS (BICR), grafikon, prema unapred određenim podgrupama



U *post hoc* analizi podgrupa pacijenata koje nisu progredirale na hemioterapiju, osim platine, medijana PFS u grupi koja je primala olaparib (n=22) bila je 8,3 meseca (95% CI 3,1–16,7) i 2,8 meseci (95% CI 1,4–4,2) u grupi koja je primala hemioterapiju (n=16) uz HR od 0,54 (95% CI 0,24–1,23). Ipak, broj pacijenata je isuviše ograničen kako bi se doneli smisleni zaključci o efikasnosti u toj podgrupi.

Randomizovano je sedam pacijenata muškog pola (5 olaparib i 2 komparator). U vreme analize PFS 1 pacijent je imao potvrđen delimičan odgovor sa trajanjem odgovora od 9,7 meseci u grupi koja je primala olaparib. Nije bilo potvrđenih odgovora u grupi koja je primala komparator.

Slika 13 OlympiAD: Kaplan-Majerov grafikon sa OS kod pacijenata sa g*BRCA1/2*-mutiranim HER2-negativnim metastatskim kancerom dojke (zrelost podataka 64%) završni datum prikupljanja podataka 25. septembar 2017.



Analiza OS kod pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju zbog metastatskog kancera dojke pokazala je korist za te pacijente sa HR od 0,45 (95% CI 0,27–0,77), dok je kod daljih terapijskih linija HR prevazilazila je 1.

Terapija održavanja nakon prve linije lečenja metastatskog adenokarcinoma pankreasa pozitivnog na germinativne mutacije BRCA gena:

POLO studija

Bezbednost i efikasnost olapariba kao terapije održavanja ispitivale su se u randomizovanoj (3:2), dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji sprovedenoj sa 154 pacijenata sa germinativnim mutacijama gena BRCA1/2 koji su imali metastatski adenokarcinom pankreasa. Pacijenti su primali ili lek Lynparza u dozi od 300 mg (2 tablete od 150mg) dvaput na dan (n=92) ili placebo (n=62) do radiološke progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti nisu smeli doživeti progresiju bolesti tokom hemioterapije u prvoj liniji terapije zasnovane na platini a koji su morali primiti najmanje 16 nedelja neprekidnu terapiju platinom, koja se mogla u bilo kom trenutku prekinuti zbog neprihvatljive toksičnosti, uz nastavak primene ostalih lekova prema planiranom protokolu ili do pojave neprihvatljive toksičnosti drugih sastojaka. Pacijenti koji su mogli podneti ceo hemioterapijski protokol zasnovan na platini do progresije bolesti nisu se razmatrali za uključivanje u ovu studiju. Terapija održavanja započeta je 4 do 8 nedelja nakon poslednje doze komponente hemioterapije u prvoj liniji terapije ako nije došlo do progresije bolesti i ako su se svi toksični efekti prethodnih terapija za kancer ublažili do 1. stepena prema CTCAE kriterijuma, uz izuzetak alopecije, periferne neuropatije 3. stepena i vrednosti hemoglobina ≥ 9 g/dl.

Kod 31% pacijenata germinativne mutacije gena BRCA1/2 su utvrđene na temelju rezultata prethodnog lokalnog testiranja, dok je kod 69% pacijenata utvrđeno centralnim testiranjem. U grupi lečenoj olaparibom 32% pacijenata imalo je germinativnu mutaciju gena BRCA1/2, dok je 64% imalo germinativu mutaciju gena BRCA2, a 1% pacijenata imalo je germinativnu mutaciju gena BRCA1 i germinativnu mutaciju BRCA2. U grupi koja je primala placebo 26% pacijenata je imalo germinativnu mutaciju gena BRCA1, dok je 73% imalo germinativnu mutaciju BRCA2, a nije bilo pacijenata koji su imali i germinativnu mutaciju gena BRCA1 i germinativnu mutaciju BRCA2. Status mutacije gena BRCA kod svih pacijenata identifikovani prethodnim lokalnim testiranjem potvrđen je centralnim testiranjem (ako je

bio poslat uzorak). 98% pacijenata imalo je štetnu mutaciju, a njih 2% suspektnu štetnu mutaciju. Veliko preuređivanje u genima BRCA1/2 utvrđena su kod 5,2% (8/154) randomizovanih pacijenata.

Demografske i početne karaktesistike generalno su bile dobro ujednačene između grupe lečene olaparibom i one koja je primala placebo. U obe grupe medijana starosti iznosila je 57 godina; 30% pacijenata u grupi lečenoj olaparibom imalo je ≥ 65 godina, u poređenju sa 20% u grupi koja je primala placebo. Pedeset osam procenata pacijenata 58 % u grupi lečenoj olaparibom i 50% njih u grupi koja je primala placebo bili su muškarci. U grupi lečenoj olaparibom, 89% pacijenata bili su pripadnici populacijebele rase, dok je njih 11% bili su pripadnici drugih rasa; u grupi koja je primala placebo 95% pacijenata bili su pripadnici populacijebele rase, a njih 5% bilo je drugih rasa. Većina je pacijenata imala ECOG funkcionlani status 0 (71% u grupi lečenoj olapariboom i 61% u onoj koja je primala placebo). Sveukupno, mesta metastaza pre hemioterapije bila su: jetra (72%), pluća (10%) i druga mesta (50%). Medijana vremena od prvobitne dijagnoze do randomizacije u obe grupe je iznosio 6,9 meseci (raspon: 3,6 – 38,4 meseca).

Sveukupno je 75% pacijenta primalo terapiju u okviru protokola FOLFIRINOX sa medijanom od 9 ciklusa (raspon: 4 - 61), njih 8% primalo je terapiju u okviru protokola FOLFOX ili XELOX, 4% primalo je protokol GEMOX, a 3% gemcitabin plus cisplatin; preostalih 10% pacijenata primalo je druge hemioterapijske protokole. Trajanje hemioterapije u prvoj liniji za metastatsku bolest iznosilo je 4 do 6 meseci, > 6 do < 12 meseci i ≥ 12 meseci, redom kod 77%, 19% odnosno 4% pacijenata lečenih olaparibom, a kod 80%, 17% odnosno 3% pacijenata koji su primali placebo, uz period od oko mesec dana od poslednje doze komponenti hemioterapije u prvoj liniji do početka primene ispitivane terapije u obe grupe.

Najbolji odgovor na hemioterapiju kao prve linije terapije bio je potpun odgovor kod 7% pacijenata lečenih olaparibom i 5% onih koji su primali placebo, delimičan odgovor kod 44% pacijenata lečenih olaparibom i 44% onih koji su primali placebo, kao i stabilna bolest kod 49% pacijenata lečenih olaparibom i 50% onih koji su primali placebo. U trenutku randomizacije merljiva bolest zabeležena je kod 85% pacijenata u grupi lečenoj olaparibom i 84% onih koji su primali placebo. Medijana vremena od početka hemioterapije u prvoj liniji terapije zasnovane na platini do randomizacije iznosila je 5,7 meseci (raspon: 3,4 do 33,4%).

U vreme analize PFS, 33% pacijenata u grupi lečenoj olaparibom i 13% onih u grupi koja je primala placebo i dalje je primala ispitivanu terapiju. Četrdeset devet procenata 49% pacijenata u grupi lečenoj olaparibom i 74% onih u grupi koja je primala placebo primilo je sledeću terapiju. Četrdeset dva procenta 42% pacijenata lečenih olaparibom i 55% onih koji su primali placebo primili su platinu kao sledeću terapiju. Jedan procenat 1% pacijenata lečenih olaparibom i 15% u grupi koji su primali placebo, primilo je inhibitor PARP-a kao sledeću terapiju. Među 33% (36%) pacijenata lečenih olaparibom i 28 (45%) onih koji su primali placebo i čija je prva sledeća terapija sadržala platinu, stabilna je bolest prijavljena kod 8 odnosno 6 pacijenata, dok su 1 odnosno 2 pacijenata ostvarili odgovore.

Primarna mera ishoda bilo je preživaljavanje bez progresije bolesti (PFS), koje se definisalo kao vreme od randomizacije do progresije bolesti prema oceni BICR-a na osnovu Kriterijuma odgovora kod solidnih tumora (RECIST) verzije 1.1, modifikovanih da se mogu oceniti pacijenti bez dokaza bolesti ili smrti. Sekundarne mere ishoda za efikasnost uključivale su ukupno preživljavanje (OS), vreme od randomizacije do druge progresije bolesti ili smrti (PFS2), vreme od randomizacije do prve sledeće terapije za karcinom ili smrt (TFST), stopu objektivnog odgovora (ORR), trajanja odgovora, stopu odgovora, vreme do odgovora i kvaliteta vezanu uz zdravlje (HRQoL). Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje PFS-a kod primene olapariba u odnosu na placebo (Tabela 13). PFS prema oceni BICR-a odgovarao je onome prema oceni istraživača.

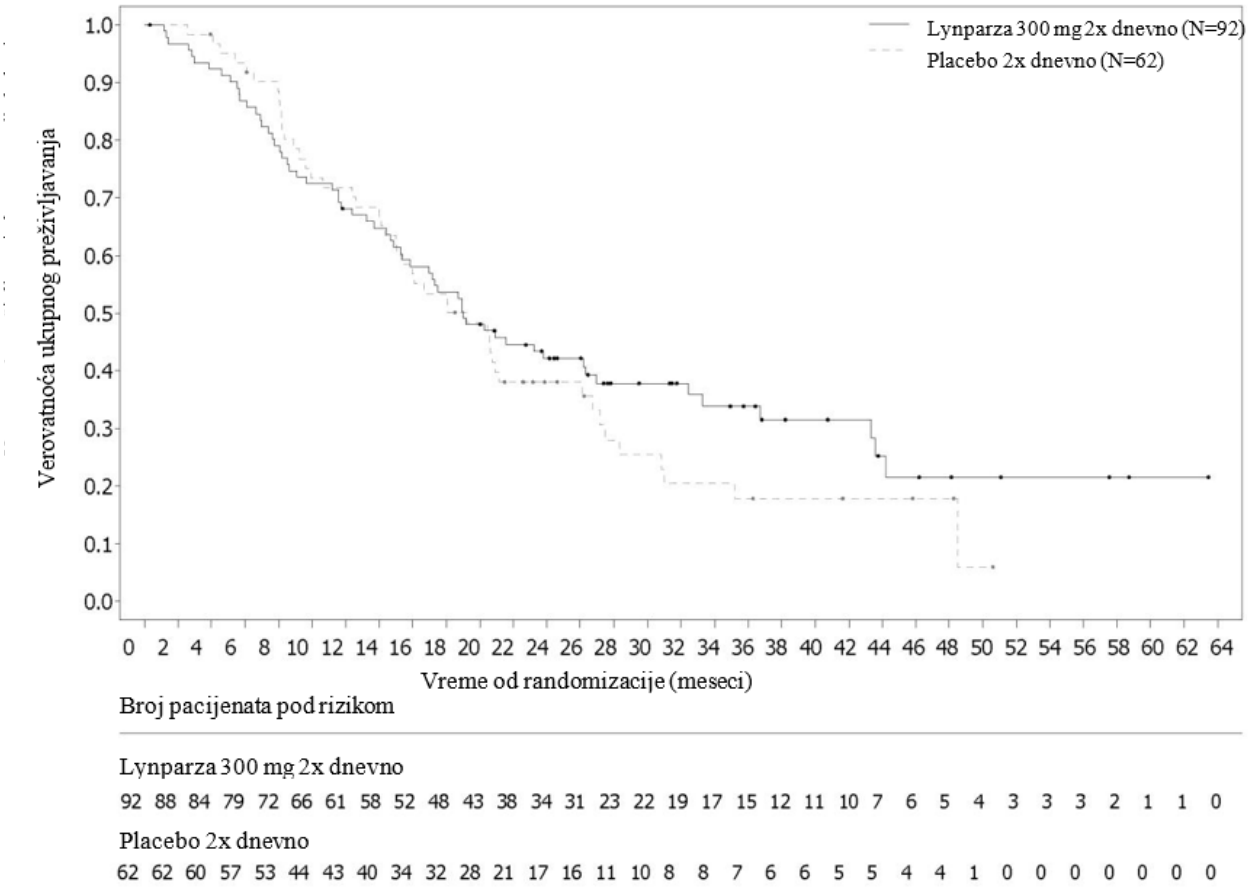
U završnoj analizi OS, procenat pacijenata koji su bili živi i u okviru praćenja bio je 28% u grupi koja je primala olaparib i 18% u grupi koja je primala placebo.

Tabela 14. Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa pozitivnim na gBRCA mutacije u studiji POLO

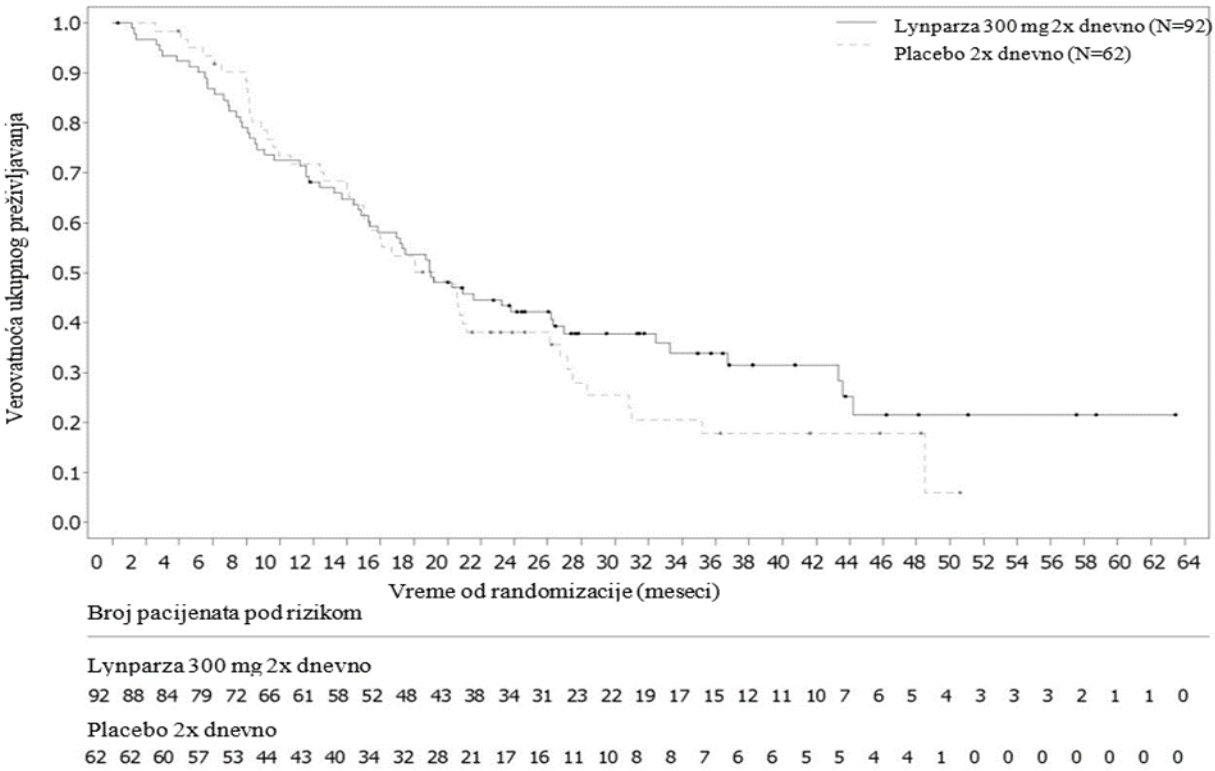
	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68% zrelost podataka)[a,b] (prema oceni BICR, završni datum prikupljanja podataka 15. januar 2019)		
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Medijana vremena, meseci (95% CI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (95% CI)[c,d]	0,53 (0.35-0,82)	
P vrednost (dvostrana)	p=0,0038	
OS (zrelost podataka 70%)[e] (završni datum prikupljanja podataka 21. jul 2020)		
Broj događaja/ukupan broj pacijenata (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Medijana vremena (meseci) (95% CI)	19,0 (15,28–26,32)	19,2 (14,32–26,12)
HR (95% CI)[d]	0,83 (0,56–1,22)	
P vrednost (dvostrana)	p=0,3487	

[a] Na osnovu procene Kaplan-Majerove krive, procenat pacijenata koji su bili živi i bez progresije bolesti nakon 12 odnosno 24 meseca iznosio je 34% i 22% u grupi koja je primala olapariba u poređenju sa 15% i 10% u grupi koja je primala placebo.
[b] Za PFS medijana trajanja praćenja bila je 9,1 mesec u grupi lečenoj olaparibom i 3,8 meseci u grupi koja je primala placebo..
[c] Vrednost <1 ide u korist olaparibu.
[d] Analiza sprovedena primenom log- rank testa.
[e] Za OS, medijana trajanja praćenja za cenzurisane pacijente iznosila je u grupi lečenoj olaparibom i 31,3 meseca u grupi koja je primala placebo
CI= interval pouzdanosti; HR= stopa rizika; NI= ne može se izračunati; ORR= stopa objektivnog odgovora; PFS= preživljavanje bez progresije bolesti.

Slika 14. POLO: Kaplan – Majerova kriva PFSa kod pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa pozitivnim na gBRCA mutacije (zrelost podataka: 68%; prema oceni BICR-a; završni datum prikpljanja podataka: 15. januara 2019.)



Slika 15 **POLO: Kaplan-Majerov grafikon OS za pacijente sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa pozitivnim na g*BRCAm* (zrelost podataka70%, završni datum prikupljanja podataka 21. jul 2020)**



Metastatki kancer prostate rezistentan na kastraciju i pozitivan na mutaciju gena BRCA1/2:
PROfound studija

Bezbednost i efikasnost olapariba kod muškaraca sa metastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate*) ispitivane su u randomizovanovanoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze III u kojoj se ocenjivala efikasnost leka Lynparza u odnosu na uporednu grupu koja je primala novi hormonski lek prema odabiru istraživača (enzalutamid ili abirateronacetat).

Pacijenti su morali imati progresiju bolesti tokom prethodne primene novog hormonskog leka za lečenje metastatskog kancera prostate i/ili kancera prostate rezistetnog na kastraciju. Za uključivanje u kohortu A pacijenti su morali imati štetne ili suspektne štetne mutacije gena ili BRCA1 ili BRCA2. Pacijenti sa mutacijama gena ATM takođe su bili randomizovani u kohortu A, i u toj potpopulaciji pacijenata nije se mogao dokazati pozitivan odnos koristi i rizika. Pacijenti sa mutacijom drugih gena bili su randomozovani u kohortu B.

U ovoj studiji 387 pacijenata bilo je randomizavano u odnosu 2:1 za primanje olapariba (300mg (2 tablete od 150mg) dvaput na dan) ili poredbenog leka. Kohortu A činilo je 245 pacijenata (162 primalo je olaparib; 83 primalo je poredbeni lek), a kohortu B činilo je 142 pacijenata (94 primalo je olaparib;48 primalo je poredbeni lek). Pacijenti su bili stratifikovani prema prethodnoj primeni taksana i dokazima merljive bolesti. Lečenje se nastavilo do progresije bolesti. Pacijenti randomizovani za primanje poredbenog leka mogli su preći na olaparib nakon radiološke progresije bolesti koja je potvrđena pomoću zaslepljene nezavisne srednje radiološke ocene (engl. *blinded independent central radiological review*, BICR). Pacijenti u čijim tumorima su utvrđene mutacije gena BRCA1 i BRCA2 uključeni su u studiji na osnovu prospektivnog centralnog testiranja, uz izuzetak 3 pacijenta koja su u studiji bila uključena na osnovu rezultata lokalnog testiranja. Od 160 pacijenata sa mutacijama gena BRCA1 ili BRCA2 u PROfound studiji, 114 pacijenata bilo je retrospektivno testirano da bi se utvrdilo da li je identifikovana BRCA1/2 mutacija germinativnog ili somatskog porekla. Među njima, kod 63 pacijenata utvrđena je mutacije gena BRCA1/2 u krvnom uzorku za testiranje na germinativne mutacije, pa se smatralo da su germinativnog porekla. Preostalih 51 pacijenata nije imao mutacije gena BRCA1/2 u uzorku krvi za testiranje na germinativne mutacije, pa su se kod tih pacijenata mutacije gena BRCA1/2 smatrale somatskim poreklom. Za preostalih 46 pacijenata nije bilo poznato imaju li somatskog ili germinativnog porekla mutacije.

Demografske i početne karakteristike generalno su bile dobro ujednačene između grupe lečene olaparibom i one koje su primale komparativni lek kod pacijenata sa mutacijama gena BRCA1/2. Prosečan starosni uzrast bio je 68 godina u grupi lečenoj olaparibom, a 67 godina u grupi koja je primala poredbeni lek. U grupi lečenoj olaparibom 71% pacijenata prethodno je primalo taksan, 41% enzalutamid, 37% abirateronacetat, a 20% lečeno je i sa enzalutamidom i abirateronacetatom. U grupi koja je primala poredbeni lek 60% pacijenata prethodno je primalo taksan, 50% enzalutamid, 36% abirateronacetat, a 14% i enzalutamid i abirateronacetat. 58% pacijenata u grupi lečenoj olaparibom i 55% u grupi koja je primala poredbeni lek imalo je merljivu bolest pri uključivanju u studiju. Procenat pacijenata sa metastazama u kostima, limfnim čvorovima, plućima i jetri iznosio je 89%, 62%, 23% i 12%, tim redosledom u grupi lečenoj olaparibom i 86%, 71%, 16% i 17%, redom u grupi koja je primala poredbeni lek. Većina pacijenata je u obe lečene grupe imala funkcionalni ECOG status 0 ili 1 (93%). Početni rezultat za bol (najjača bol prema kratkom upitniku o boli (engl. BPI-SF *worst pain*) iznosio je 0-<2 (52%), 2-3 (10%) ili >3 (34%) u grupi koja je primala olaparib i 0-<2 (45%), 2-3 (7%) ili >3 (45%) u grupi koja je primala poredbeni lek. Prosečna početna vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA) iznosila je 57,48 µg/l u grupi lečenoj olaparibom kao i 103,95 u grupi koja je primala uporedni lek.

Primarna mera ishoda u ovom ispitivanju bila je preživljavanje bez radiološke progresije bolesti (engl. *radiological progression free survival*, rPFS) u kohorti A prema oceni BICR-a zasnovano na verziji 1.1 RECIST kriterijma (za meko tkivo) i radne grupe za kancer za rak prostate (engl. P*rostate Cancer Working Group*, PCWG3) (za kosti). Ključne sekundarne mere ishoda uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR) koji je potvrdio BICR, rPFS prema oceni BICR-a, vreme do progresije boli i ukupno preživljavanje (OS).

Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje rPFS-a prema oceni BICR-a i OS-a prema rezultatima završne analize uz primenu olapariba u poređenju na poredbeni lek u kohorti A.

Rezultati za pacijente sa mutacijama gena BRCA1/2 prikazani u Tabeli 15. Kod pacijenata sa mutacijama gena BRCA1/2 zapaženo je statistički značajno poboljšanje rPFS-a prema oceni BICR-a u grupi lečenoj olaparibom u poređenju sa grupom koja je primala novi hormonski lek prema odabiru istraživača. Završna analiza OS-a pokazala je nominalno statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja (OS) kod pacijenata sa mutacijom gena BRCA1/2 koji su bili randomizovani za primanje leka Lynparza u odnosu na one lečene poredbenim lekom.

Tabela15 Sažetak ključnih rezultata za efikasnost kod pacijenata sa metaskatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju i pozitivnim na mutaciju gena BRCA1/2 u studiji PROfound.

	Olaparib 300 mg dvaputa na dan (N=102)	**Novi hormonski lek prema odabiru istraživača (NHA) (N=58)**
rPFS prema oceni BICR-a [a,b,c] završni datum prikuplanja podataka 4 Jun 2019		
Broj događaja/ukupan broj pacijenata (%)	62/102 (61)[c]	51/58 (88) [c]
Medijana rPFS (95% CI) [meseci]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
HR (95% CI)[c]	0,22 (0,15; 0,32)	
ORR koji je potvrdio BICR[a]		
Broj objektivnih respondenata/ukuoan broj pacijenata sa merljivom bolešću na početku ispitivanja (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Odnos izgleda (95% CI)	NI (NI, NI)	
OSa [c] završni datum prikuplanja podataka 20 mart 2020[c]		
Broj događaja/ukupan broj pacijenata (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Medijana OS (95% CI) [meseci]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
HR (95% CI)	0,63 (0,42; 0,95)	

[a] Nije kontrolisano za višestruko testiranje

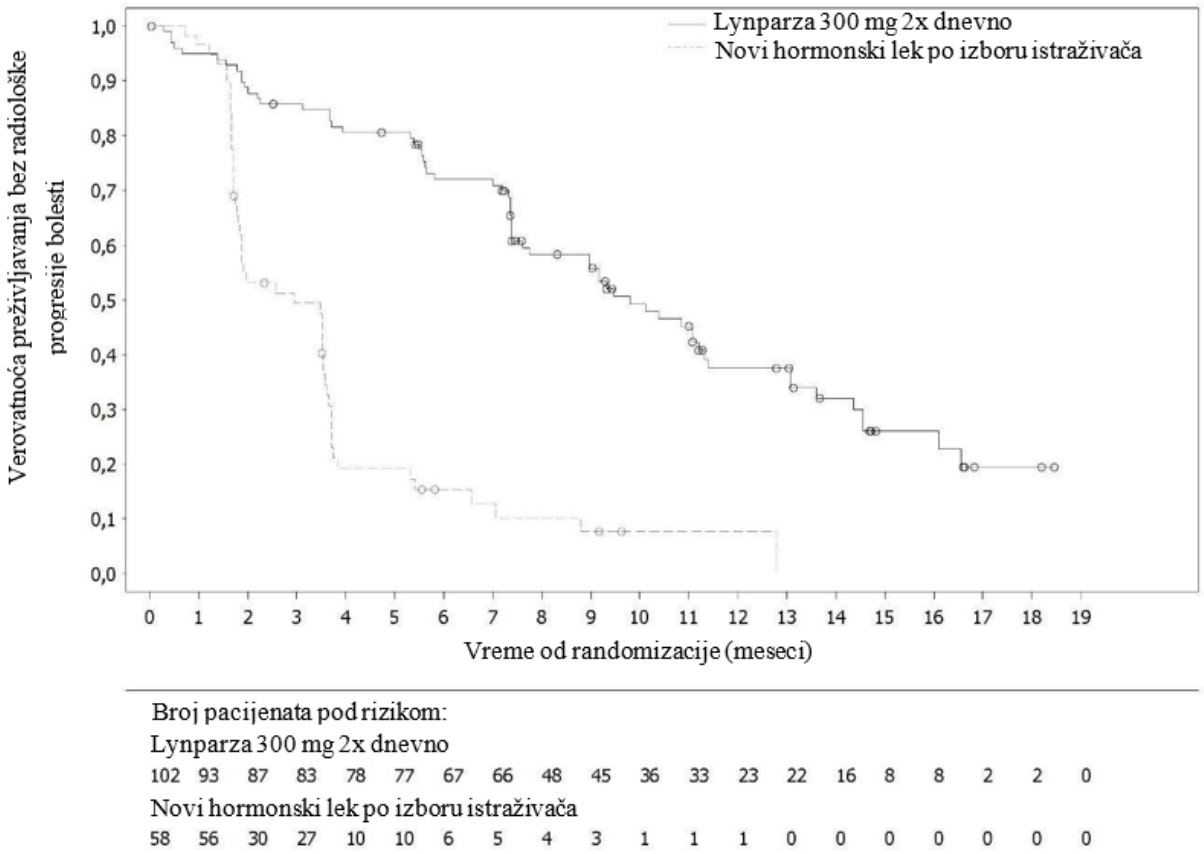
[b] Zrelost podataka za rPFD iznosila je 71%

[c] HR i CI izračunati su primenom Cox-ovog modela proprorcionalnih rizika u kojem su se kao varijabile koristile lečenje, faktor i interakcija lečenja i faktora.

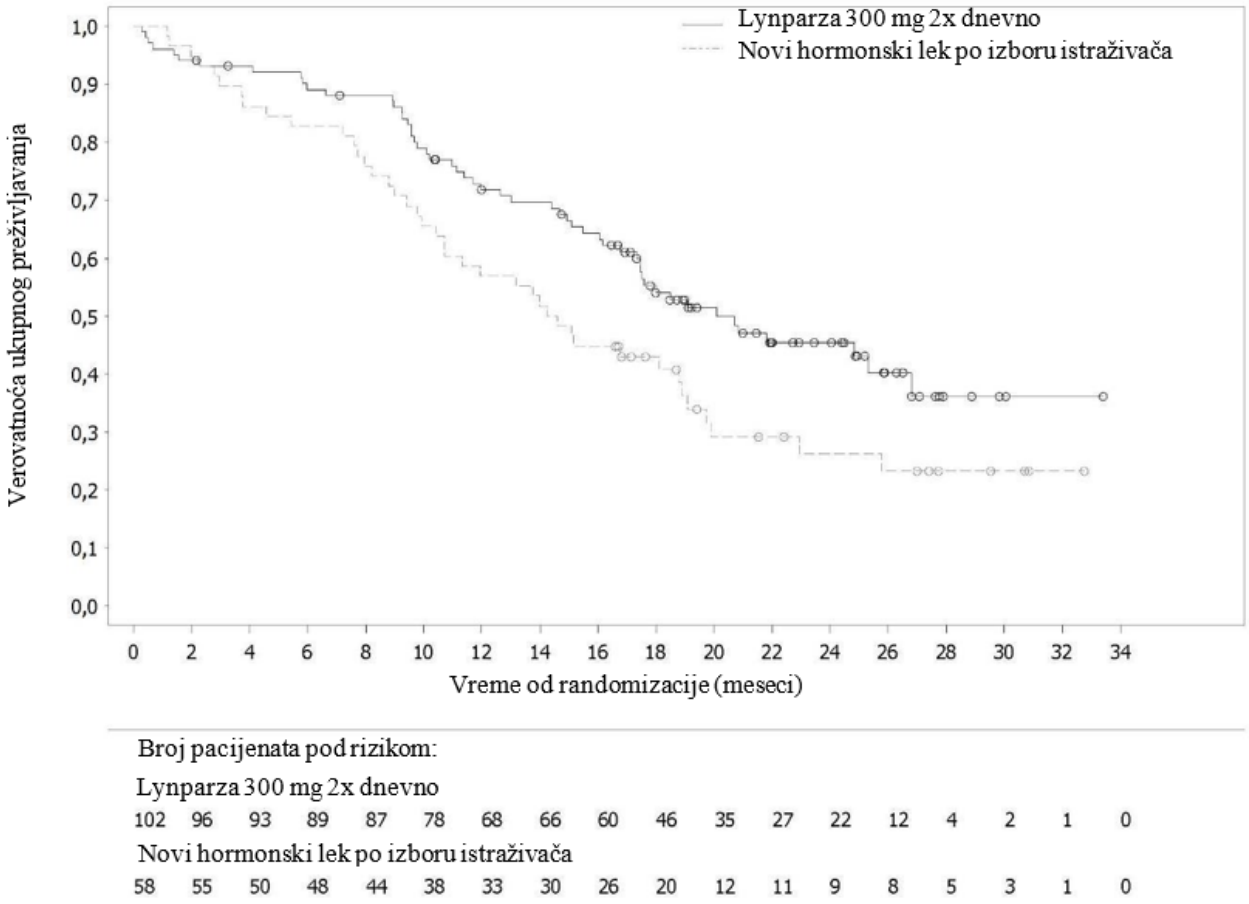
BICR - zaslepljena nezavisna srednja radiološka ocena (engl. *blinded independent central radiological review*): CI – interval pouzdanosti; HR - odnos rizika; NI – nije izračunato; NHA – Novi hormonski lek;

ORR – stopa obektivnog odgovora; OS – ukupno preživljavanje; rPFS – preživljavanje bez radiološke progresije bolesti

Slika 16. Pacijenti sa BRCA1/2 mutacijama: Kaplan – Majerova kriva rPFS (procenjenom od strane BICR-a)



Slika 17 Pacijenti sa BRCA1/2 mutacijama: Kaplan – Majerova kriva OS



Prva linija terapije kod pacijenata sa mCRPC
PROpel

Bezbednost i efikasnost olapariba procenjeni su kod muškaraca sa metastatskim kancerom prostate rezistentnim na kastraciju (mCRPC) u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji faze III, u kojoj je procenjena efikasnost leka Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tablete] dva puta dnevno) u kombinaciji sa abirateronom (1000 mg [2 x 500 mg tablete] jednom dnevno) u odnosu na uporednu grupu koja je primala placebo sa abirateronom. Pacijenti u obe grupe su takođe primali prednizon ili prednizolon 5 mg dva puta dnevno.

U okviru studije randomizovano je 796 pacijenata (1 : 1 randomizacija; 399 olaparib/abirateron, 397 placebo/abirateron) koji su imali dokaze o histološki potvrđenom adenokarcinomu prostate i metastaze, definisanom kao najmanje jedna dokumentovana metastatska lezija na kostima, ili su imali CT/MRI snimak, i koji prethodno nisu lečeni, nisu primali hemoterapiju ili NHA za lečenje mCRPC. Pre progresije do mCRPC, bilo je dozvoljeno lečenje NHA (osim abiraterona) pod uslovom da nije došlo do progresije PSA (kliničke ili radiološke) tokom lečenja i da je terapija prekinuta najmanje 12 meseci pre randomizacije. Terapija antiandrogenim lekovima prve generacije (npr. bikalutamid, nilutamid, flutamid) je takođe bila dozvoljena, pod uslovom da je postojao period bez korišćenja od 4 nedelje. Lečenje docetakselom je bilo dozvoljena tokom neoadjuvantnog/adjuvantnog lečenja lokalizovanog karcinoma prostate i u stadijumu metastatskog hormonski osetljivog karcinoma prostate (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC), sve dok se tokom ili neposredno posle takvog lečenja nisu pojavili znaci progresije bolesti. Svi pacijenti su primili analog gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) ili su prethodno imali bilateralnu

orhiektomiju. Pacijenti su stratifikovani prema metastazama (samo na kostima, visceralnim ili drugim) i lečenju docetakselom u fazi mHSPC (da ili ne). Terapija je nastavljena do radiološke progresije osnovne bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

Demografske i osnovne karakteristike pacijenata su izbalansirane između dve grupe koje su primale terapiju. Sveukupno, prosečna starost pacijenata bila je ukupno 69 godina, a većina (71%) pacijenata pripadala je starosnoj grupi od ≥65 godina. Sto osamdeset devet pacijenata (24%) je prethodno bilo lečeno docetakselom u fazi mHSPC. Ukupno, 434 (55%) pacijenata imalo je metastaze u kostima (metastaze u kostima i ni na jedno drugo udaljeno mesto), 105 (13%) pacijenata je imalo visceralne metastaze (udaljene metastaze mekog tkiva u organu npr. jetri, plućima) i 257 (32%) pacijenata je imalo druge metastaze (ovo može uključivati, na primer, pacijente sa metastazama u kostima i udaljenim limfnim čvorovima ili pacijente sa bolešću koja je prisutna samo u udaljenim limfnim čvorovima). Većina pacijenata u obe grupe (70%) imala je ECOG status performansi 0. U grupi koja je uzimala olaparib bilo je 103 (25,8%) simptomatskih pacijenata i 80 (20,2%) pacijenata u grupi koja je primala placebo. Simptomatski pacijenti su popunjavali kratak upitnik o bolu – kratka forma (BPI-SF), stavka #3 rezultat ≥ 4 i/ili upotreba opijata na početku.

Uključivanje pacijenata u studiju nije bilo zasnovano na statusu bioloških markera. Mutacioni status HRR gena je retrospektivno procenjen na osnovu analize ctDNK i testova tumorskog tkiva kako bi se procenila konzistentnost efekta lečenja u FAS populaciji. Među testiranim pacijenatima, 198 i 118 pacijenata je imalo HRRm što je utvrđeno analizom ctDNK, odnosno, analizom tumorskog tkiva, respektivno. Pacijenti sa mutacijom gena za HRRm bili su ravnomerno raspoređeni između dve studijske grupe.

Primarni parametar praćenja bio je rPFS, definisan kao vreme od randomizacije do radiološke progresije, određen procenom istraživača na osnovu kriterijuma RECIST 1.1 i PCWG-3 (kost). Ključni sekundarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). Dodatni sekundarni parametri praćenja uključivali su PFS2, TFST i HRQoL.

U studiji je primarni cilj postignut i pokazao je statistički značajno smanjenje rizika od radiološke progresije bolesti ili smrti za olaparib/abirateron u poređenju sa placebom/abirateronom na osnovu procene istraživača, sa HR 0,66; 95% CI 0,54, 0,81; p<0,0001; medijana rPFS 24,8 meseci u grupi koja je primala olaparib/abirateron u odnosu na 16,6 meseci u grupi koja je primala placebo/abirateron. Procena istraživača rPFS-a bila je podržana zamaskiranim nezavisnim centralnim radiološkim pregledom (engl. *blinded independent central radiological review*, BICR). Analiza osetljivosti rPFS na osnovu BICR-a bila je u skladu sa analizom zasnovanom na proceni istraživača sa HR 0,61; 95% CI 0,49, 0,74; p<0,0001; medijana rPFS 27,6 meseci u grupi koja je primala olaparib/abirateron u odnosu na 16,4 meseca u grupi koja je primala placebo/abirateron, respektivno.

Rezultati podgrupa su bili u skladu sa ukupnim rezultatima za olaparib/abirateron u poređenju sa placebom/abirateronom u svim unapred definisanim podgrupama, uključujući pacijente koji su ili nisu prethodno uzimali taksan u mHSPC stadijumu, pacijente sa različitim metastatskim oboljenjima na početku (samo koštane ili visceralne ili druge) i pacijente sa ili bez HRRm (Slika 20)[AZ8].

Rezultati efikasnosti su predstavljeni u tabelama 15, 16 i slikama 18 i 19.

Tabela 16 Sažetak ključnih rezultata efikasnosti terapije kod pacijenata sa mCRPC u studiji PROpel

	Olaparib/abirateron N=399	**Placebo/abirateron N=397**
rPFS (prema proceni istraživača) (50% zrelosti podataka) (završni datum prikupljanja podataka 30. jula 2021.)		
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Medijana vremena (95% CI) (meseci)	24,8 (20,5; 27,6)	16,6 (13,9; 19,2)
HR (95% CI)	0,66 (0,,81)	
p-vrednost	<0,0001	
Krajnja stopa preživljavanja (48% zrelosti podataka) (završni datum prikuplanja podataka		

12.oktobar2022.)		
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Medijana vremena (95% CI) (meseci)	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0; 39,3)
HR (95% CI)	0,81 (0,67; 1,00)	
p-vrednost	p=0,0544	
% živih pacijenata nakon 36 meseci (95% CI)	56,9(51,7; 61,7)	49,5 (44,3; 54,5)

[a] HR i CI su izračunati primenom Koksovog modela sa proporcionalnim rizikom prilagođenog za varijable odabrane u primarnoj strategiji objedinjavanja podataka: metastaze, terapija docetakselom u fazi mHSPC. U slučaju izjednačenih vrednosti koristila se Efronov metoda. HR <1 favorizuje olaparib 300 mg bd + abiraterone 1000 mg qd.

b Dvostrana p-vrednost je izračunata korišćenjem testa log-ranga stratifikovanog prema istim varijablama odabranim u primarnoj strategiji uobjedivanja podataka.

c Izračunato *Kaplan-Meier*-ovom tehnike.

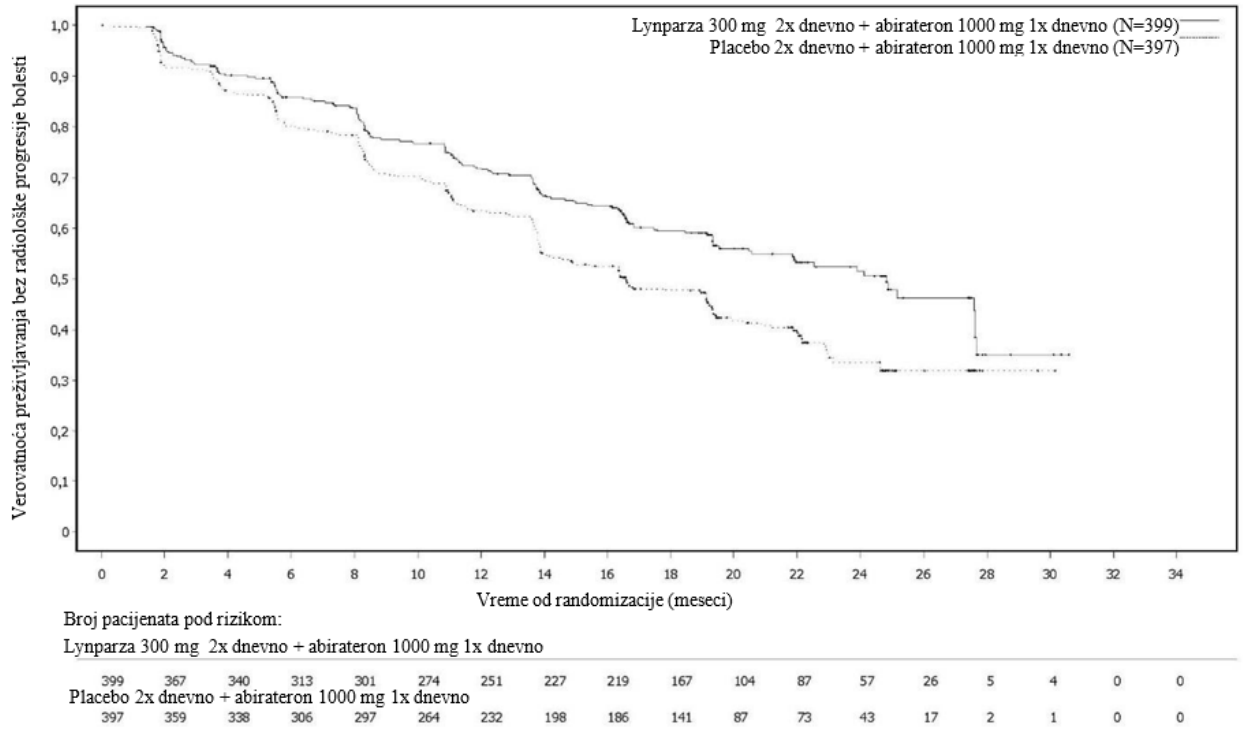
Tabela 17 Analiza podgrupe rPFS prema proceni istraživača – PROpel (završni datum prikuplanja podataka 30. jula 2021.)

	Olaparib/abirateron	**Placebo/abirateron**
Preživljavanje bez radiološke progresije (rPFS) prema proceni istraživača		
Analize objedinjenih podgrupa sa HRR mutacijom gena[a]		
Mutacija gena HRR	**N=111**	**N=115**
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Medijana (meseci)	NC	13,86
HR (95% CI)[b]	0,50 (0,34; 0,73)	
Bez mutacije HRR gena	**N=279**	**N=273**
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Medijana (meseci)	24,11	18,96
HR (95% CI)[b]	0,76 (0,60; 0,97)	
Analize objedinjenih podgrupa sa BRCA mutacijom gena		
Mutacija gena BRCA	**N=47**	**N=38**
Broj događaja: Ukupan broj pacijenata (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Medijana (meseci)	NC	8,38
Odnos opasnosti (95% CI)[b]	0,23 (0,12; 0,43)	
Bez mutacija BRCA gena	**N=343**	**N=350**
Broj događaja: ukupan broj pacijenata (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Medijana (meseci)	24,11	18,96
Odnos opasnosti (95% CI)[b]	0,76 (0,61; 0,94)	

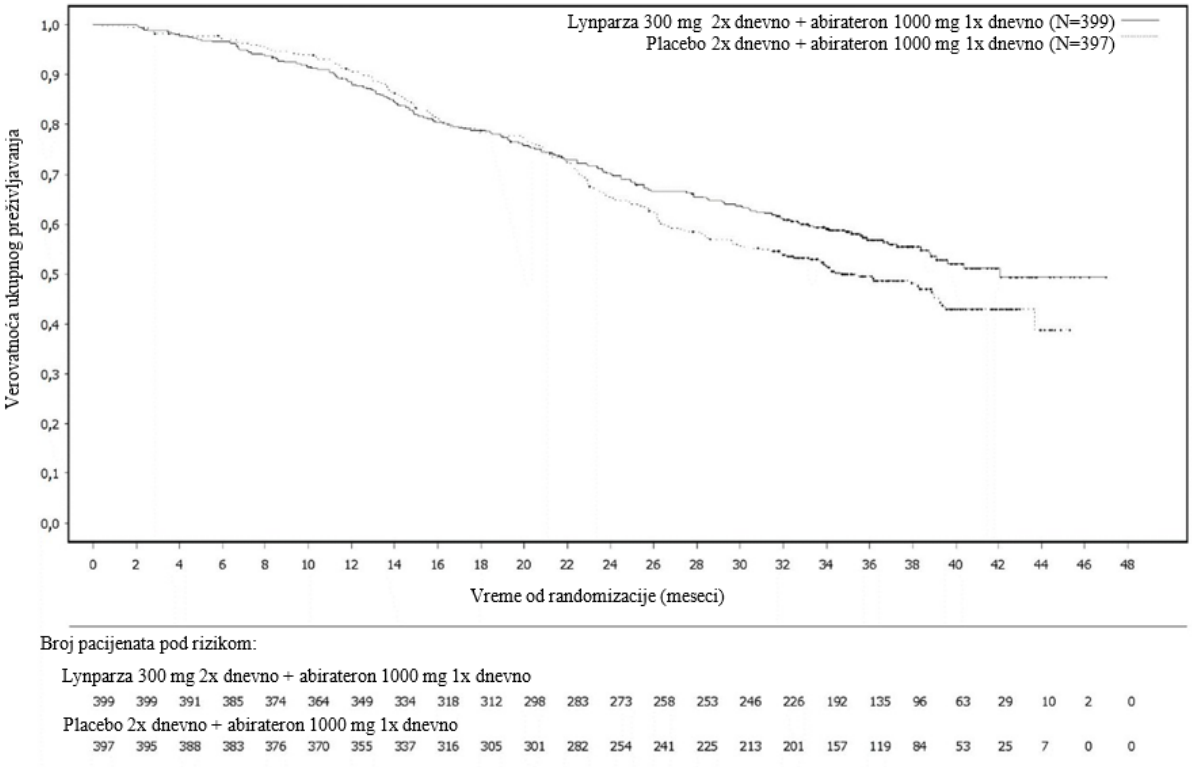
[a] Zbirne analize podgrupe su izvedene iz ctDNK grupisanja i grupisanja na osnovu tkiva.

[b] Analiza je obavljena korišćenjem *Cox*-ovog modela sa proporcionalnim rizikom uključujući termine za studijsku grupu, faktor podgrupe i interakciju po podgrupi. Interval poverenja izračunat korišćenjem metode verovatnoće profila. HR < 1 favorizuje olaparib 300 mg dvaputa na dan.

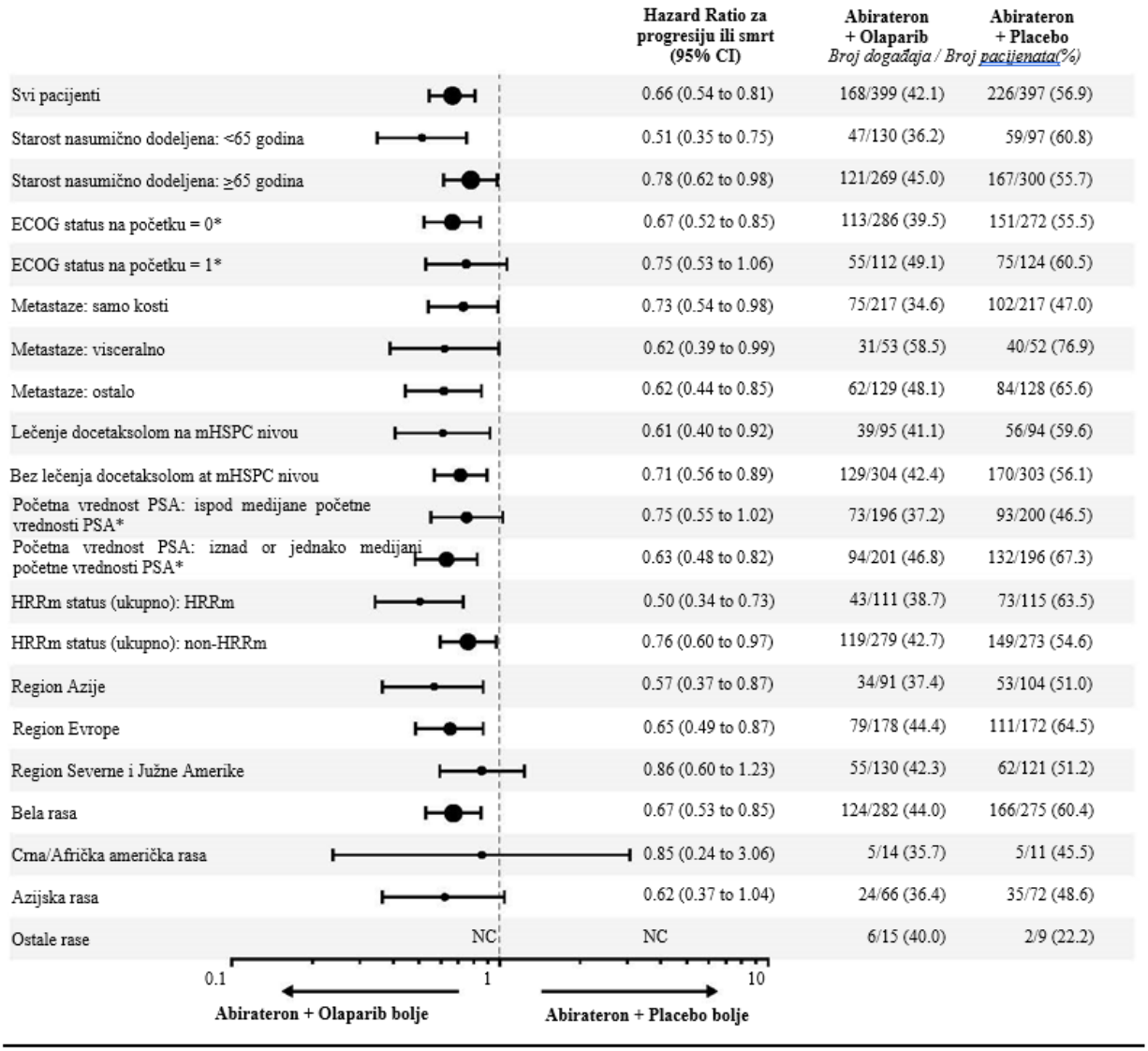
Slika 18 PROpel: Kaplan-Majerov dijagram rPFS (procena istraživača)(zrelost podataka 50%) završni datum prikuplanja podataka 30 Jul 2021



Slika 19 PROpel: Kaplan-Majerov dijagram OS (zrelost podataka 48%) završni datum prikuplanja podataka 12 Oktobar 2022



Slika 20 PROpel: *Forest plot* analize rPFS podrupe (procena istraživača) (zrelost podataka 50%) završni datum prikuplanja podataka 30 Jul 2021



Za analizu svake podgrupe korišćen je Cox-ov model sa proporcionalnim rizikom u kojem su varijable bile terapija, faktor i interakcija između terapije i faktora. HR <1 ukazuje na manji rizik od progresije bolesti uz upotrebu olapariba. Veličina kruga je proporcionalna broju događaja.
Sve podgrupe na ovoj slici zasnovane su na podacima eCRF.
*Isključuje pacijente bez procene na početku ispitivanja. CI: interval poverenja, ECOG: Istočna kooperativna onkološka grupa (engl. Eastern Cooperative Oncology Group); HRRm: mutacija gena za popravku homologne rekombinacije; mHSPC: hormonski osetljiv metastatski karcinom prostate; NC: ne može se izračunati; PSA: prostata specifični antigen.

Prva linija terapije održavanja kod pacijentkinja sa uznapredovalim ili rekurentnim endometrijalnim kancerom koji je sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair proficient, pMMR)*

DUO-E studija

Studija DUO-E je randomizovana, multicentrična, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija faze III prve linije hemoterapije zasnovane na platini u kombinaciji sa durvalumabom, nakon čega se daje durvalumab sa ili bez olapariba kod pacijenata sa uznapredovalim ili rekurentnim kancerom endometrijuma. Pacijentkinje su morale da imaju kancer endometrijuma u jednoj od sledećih kategorija: novodijagnostifikovana bolest stadijuma III (merljiva bolest prema RECIST v1.1 nakon hirurške intervencije ili biopsije u cilju dijagnostike), novodijagnostikovana bolest stadijuma IV (sa ili bez bolesti nakon hirurške

intervencije ili biopsije u cilju dijagnostike), ili rekurentnost bolesti (merljva ili nemerljiva bolest prema RECIST v1.1) gde je potencijal za izlečenje samo hirurška intervencija ili u kombinaciji mala. Za pacijente sa rekurentnom bolešću, prethodna hemioterapija je bila dozvoljena samo ako je bila primenjena u adjuvantnom okruženju i ako je prošlo najmanje 12 meseci od datuma poslednje doze primenjene hemioterapije do datuma naknadnog recidiva. Studija je uključivala pacijente sa epitelnim kancerom endometrijuma svih histologija, uključujući karcinosarkome. Pacijenti sa endometrijalnim sarkomom su bili isključeni.
je potencijal za izlečenje samo hirurška intervencija ili u kombinaciji mala. Za pacijente sa rekurentnom bolešću, prethodna hemioterapija je bila dozvoljena samo ako je bila primenjena u adjuvantnom okruženju i ako je prošlo najmanje 12 meseci od datuma poslednje doze primenjene hemioterapije do datuma naknadnog recidiva. Studija je uključivala pacijente sa epitelnim kancerom endometrijuma svih histologija, uključujući karcinosarkome. Pacijenti sa endometrijalnim sarkomom su bili isključeni.
izlečenje samo hirurška intervencija ili u kombinaciji mala. Za pacijente sa rekurentnom bolešću, prethodna hemioterapija je bila dozvoljena samo ako je bila primenjena u adjuvantnom okruženju i ako je prošlo najmanje 12 meseci od datuma poslednje doze primenjene hemioterapije do datuma naknadnog recidiva. Studija je uključivala pacijente sa epitelnim kancerom endometrijuma svih histologija, uključujući karcinosarkome. Pacijenti sa endometrijalnim sarkomom su bili isključeni.

Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu popravke neusklađenosti tumorskog tkiva (MMR statusu) (profesionalni u odnosu na deficijentni), statusu bolesti (rekurentna u odnosu na novodijagnostikovanu) i geografskoj regiji (Azija u odnosu na ostatak sveta). Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1:1 na jednu od sledećih grupa:

- Grupa 1 (Hemioterapija na bazi platine): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatina) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa placebom durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primili su placebo durvalumaba svake 4 nedelje i placebo tablete olapariba dva puta dnevno kao terapija održavanja do progresije bolesti.
- Grupa 2 (Hemioterapija na bazi platine + durvalumab): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatina) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa 1120 mg durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primali su 1500 mg durvalumaba svake 4 nedelje sa placebo tabletama olapariba dvaput dnevno kao terapiju održavanja do progresije bolesti.
- Grupa 3 (Hemioterapija na bazi platine + durvalumab + olaparib): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatina) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa 1120 mg durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primali su 1500 mg durvalumaba svake 4 nedelje sa 300 mg tableta olapariba dvaput dnevno kao terapiju održavanja do progresije bolesti.

Pacijenti kod kojih je prekinuta primena jednog od lekova (olaparib /placebo ili durvalumab/placebo) iz razloga koji nisu progresija bolesti, terapija je mogla biti nastavljena drugim lekom ukoliko je prihvatljivo, uzimajući u obzir toksičnost i odluku istraživača.

Lečenje je nastavljeno do progresije bolesti prema RECIST v1.1 ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Procena statusa tumora vršena je svakih 9 nedelja tokom prvih 18 nedelja u odnosu na randomizaciju i svakih 12 nedelja nakon toga.

Primarna krajnja tačka je bila PFS (vreme do progresije bolesti), utvrđena procenom istraživača koristeći RECIST v1.1. Sekundarne krajnje efikasne tačke uključivale su OS (ukupno preživljavanje), ORR (stopa odgovora na lečenje) i DoR (trajanje odgovora).

Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje u PFS u ITT populaciji, za pacijente lečene hemioterapijom na bazi platine + durvalumab + olaparib u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine [HR=0.55 (95% CI: 0.43, 0.69). U vreme analize PFS, privremeni OS podaci su bili 28% zreli sa događajima kod 199 od 718 pacijenata.

Status neusklađene popravke (MMR) je utvrđen centralno pomoću MMR imunohistohemijskog panela. Od ukupno 718 pacijenata randomizovanih u studiji, 575 (80%) pacijenata je imalo tumorske statuse sa MMR profesionalnim (pMMR) a 143 (20%) pacijenta su imali MMR deficijentni (dMMR) status tumora.

Među pacijentkinjama sa pMMR tumor statusom, demografske i početne karakteristike su generalno bile dobro izbalansirane između grupa za lečenje. Početna demografija u sve tri grupe bila je sledeća: medijana starosti od 64 godine (raspon: 22 do 86), 48% starosti 65 godina ili stariji, 8,1% starosti 75 godina ili stariji, 56% belci, 30% Azijati i 6% crnci ili Afroamerikanci. Karakteristike bolesti bile su sledeće: ECOG PS od 0 (69%) ili 1 (31%), 47% novodijagnostikovana i 53% rekurentna bolest. Histološki subtipovi su bili: endometrioidni (54%), serozni (26%), karcinosarkom (8%), mešani epitelni (4%), čiste ćelije (3%), nediferencirani (2%), mucinozni (<1%) i drugi (3%).
btipovi su bili: endometrioidni (54%), serozni (26%), karcinosarkom (8%), mešani epitelni (4%), čiste ćelije (3%), nediferencirani (2%), mucinozni (<1%) i drugi (3%).
tipovi su bili: endometrioidni (54%), serozni (26%), karcinosarkom (8%), mešani epitelni (4%), čiste ćelije (3%), nediferencirani (2%), mucinozni (<1%) i drugi (3%).

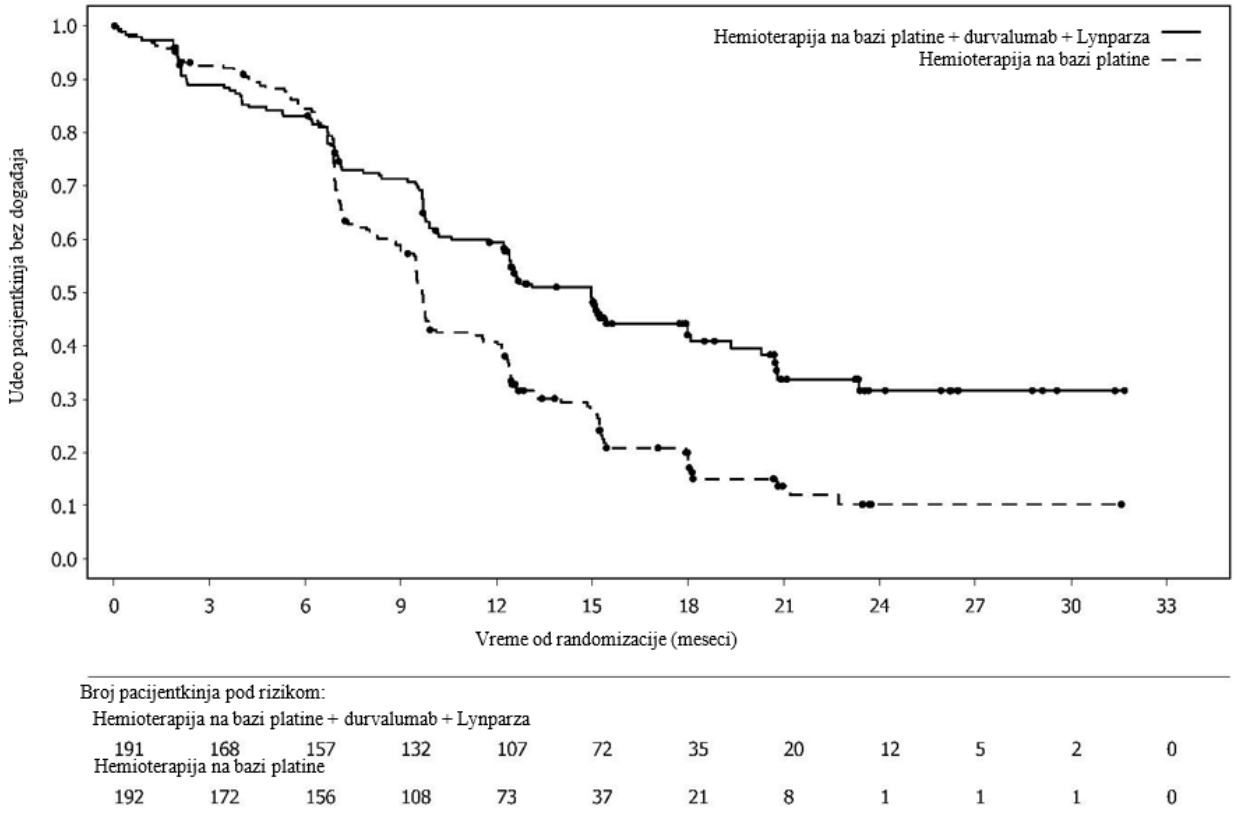
Rezultati kod pacijenata sa pMMR tumorskim statusom su sumirani u Tabeli 18 i na Slici 21. Medijana vremena praćenja kod pacijenata sa pMMR tumorskim statusom koji su bili podvrgnuti cenzuri bila je 15,2 meseca u grupi sa hemoterapijom na bazi platine + durvalumab + olaparib i 12,8 meseci u grupi sa hemoterapijom na bazi platine. U trenutku PFS, privremeni OS podaci bili su 29% zreli sa događajima kod 110 od 383 pacijenta.

Tabela 18. Efikasnost rezultata za DUO-E (Pacijentkinje sa pMMR tumor statusom)

	Hemoterapija na bazi platine + durvalumab N=191	Hemoterapija na bazi platine N=192
PFS (prema proceni istraživača) (završni datum prikupljanja podataka 12 April 2023)		
Broj događaja (%): Ukupan broj pacijenata(%)	108:191 (56,5)	148:192 (77,1)
Medijana (meseci) (95% CI)[a]	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI)	0,57 (0,44; 0,73)	-
OS[b] (završni datum prikupljanja podataka: 12. April 2023.)		
Broj događaja (%) Ukupan broj pacijenata(%)	46:191 (24,1)	64 :192 (33,3)
Medijana (meseci) (95% CI)[a]	NR (NR, NR)	25,9 (25,1; NR)
HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,00)	-
Stopa objektivnog odgovora[c] (završni datum prikupljanja podataka: 12. April 2023.)		
Broj pacijentkinja sa objektivnim odgovorom; ukupan broj pacijentkinja sa merljivom bolešću na početku ispitivanja (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
Trajanje odgovora (završni datum prikupljanja podataka: 12. April 2023.)		
Medijana (meseci) (95% CI)[a]	18,7 (10,5; NR)	7,6 (7,1; 10,2)

[a] Izračunato korišćenjem Kaplan-Majerove tehnike.
[b] Rezultati se zasnivaju na prvoj privremenoj analizi
[c] Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđena kompletna ili delimična remisija. CI=interval pouzdanosti, HR=odnos rizika, NR=nije dostignuto, OS=ukupno preživljavanje; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti

Slika 21. Kaplan-Majerova kriva PFS u DUO-E (Pacijentkinje sa pMMR tumorskim statusom)



Među pacijentima sa pMMR tumorskim statusom, HR za PFS (progresiju slobodnog preživljavanja) je iznosio 0,44 (95% CI: 0,31; 0,61) kod pacijenata sa pozitivnim PD-L1 statusom ekspresije (236/383; 62%) i 0,87% (95% CI: 0,59; 1,28) kod pacijenata sa negativnim PD-L1 statusom ekspresije (140/383; 37%), za grupu sa hemioterapijom na bazi platine + durvalumab + olaparib u poređenju sa grupom sa hemoterapijom na bazi platine. Pozitivna PD-L1 ekspresija je definisana kao pozitivno tumorsko područje (TAP) ≥ 1%.

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lekove oslobodila je proizvođača obaveze da dostavi rezultate ispitivanja sa lekom Lynparza za sve podgrupe u sklopu pedijatrijske populacije, kod kancera jajnika (izuzev rabdomiosarkoma i tumora germinativnih ćelija) (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetiku olapariba primenjenog u obliku tableta u dozi od 300 mg karakterišu prividni plazma klirens od ~7 l/h, prividni volumen distribucije od ~158 l i terminalno poluvreme eliminacije od 15 sati. Prilikom primene više doza, zabeležena je stopa akumulacije u vrednosti PIK od 1,8, a vrednost PK je bila zavisna od vremena u manjoj meri.

Resorpcija
Nakon oralne primene olapariba u obliku tableta (2 x 150 mg), resorpcija je brza a prosečne maksimalne koncentracije u plazmi obično se postižu 1,5 sat nakon primene doze.

Primena istovremeno sa hranom usporila je brzinu (t_{max} odloženo za 2,5 sata, a vrednost C_{max} smanjeno za oko 21%), ali nije značajno uticala na meru resorpcije olapariba (vrednost PIK povećana 8%). Zbog toga se lek Lynparza može uzimati bez obzira na obroke (videti odeljak 4.2).

Distribucija
U *in vitro* studiji vezivanje za proteine plazme iznosi oko 82% pri 10 µg/mL što je približno vrednosti C_{max}.

U *in vitro* studiji, vezivanje olapariba za proteine u humanoj plazmi zavisilo je od doze; vezana frakcija bila je približno 91% pri 1 µg/mL i smanjivala se na 82% pri 10 µg/mL i na 70% pri 40 µg/mL. U rastvorima prečišćenih frakcija proteina, primena olapariba koji se vezivao za albumin bila je približno 56%, što nije zavisilo od koncentracija olapariba. Pri primeni iste analize, frakcija koja se vezivala za alfa-1 kiseli glikoprotein bila je 29% pri 10 µg/mL, uz trend smanjenog vezivanja pri većim koncentracijama.

Biotransformacija
Pokazalo se da su *iin vitro* studije, CYP3A4/5 glavni enzimi koji su primarno odgovorni za metabolizam olapariba (videti odeljak 4.5).

Nakon oralne primene ^{14}C-obeleženog olapariba kod pacijentkinja, nepromenjen olaparib predstavljao je većinu cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi (70%) i predstavljao je glavnu komponentu koja se nalazi u urinu i fecesu (redom, 15% i 6% doze). Olaparib ima ekstenzivan metabolizam. Veći deo metabolizma može se pripisati reakcijama oksidacije u kojima je određen broj nastalih komponenata podleže naknadnoj konjugaciji sa glukuronidom ili sulfatom. U plazmi je detektovano do 20, u urinu do 37 i u fecesu do 20 metabolita, a većina njih predstavlja <1% doziranog materijala Ostatak piperazin-3-ol otvorenog prstena, i dva monokiseonična metabolita (svaki ~10%) predstavljali su glavne komponente u cirkulaciji, sa jednim od monokiseoničnih metabolita koji je takođe bio i glavni metabolit u ekskretima (6% urinarne i 5% fekalne radioaktivnosti).

U in vitro studijama, olaparib je neznatno ili nije inhibirao UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ili CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 2E1 i ne očekuje se da će biti klinički značajan, vremenski zavisan inhibitor bilo kog od ovih CYP enzima. Olaparib je inhibirao UGT1A1 *in vitro* studiji, ali PBPK (engl. *physiologically based pharmacokinetic)* simulacije pokazuju da to nema klinički značaj.

In vitro, olaparib je supstrat efluksnog transportera P-gp, ali to najverovatnije nema klinički značaj (videti odeljak 4.5). *In vitro* podaci takođe pokazuju da olaparib nije supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ili MRP2 i da nije inhibitor OATP1B3, OAT1 ili MRP2.

Eliminacija
Nakon primene pojedinačne doze ^{14}C-obeleženog olapariba, ~86% radioaktivnosti iz doze prikupljeno je tokom perioda od 7 dana, ~44% putem urina i ~42% putem fecesa. Većina materijala izlučena je u obliku metabolita.

Posebne populacije
U farmakokinetičkim analizama zasnovanim na populaciji, starosti, polu, telesnoj masi ili rasi pacijenata (uključujući pacijente bele rase i Japance) nisu bile značajne kovarijable.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 51 do 80 mL/min), vrednost PIK je povećana za 24% a vrednost C_{max} za 15% u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze leka Lynparza za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funckije bubrega (klirens kreatinina od 31 do 50 mL/min), vrednost PIK je povećana za 44% a vrednost C_{max} za 26% u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Ne preporučuje se prilagođavanje doze leka Lynparza za pacijente sa umerenim oštećenjem funckije bubrega (videti odeljak 4.2).

Ne postoje podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funckije bubrega ili oboljenjem bubrega u krajnjem stadijumu (klirens kreatinina <30 mL/min).

Oštećenje funckije jetre
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funckije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija A), vrednost PIK je povećana za 15% a vrednost C_{max} za 13%, a kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klasifikacija B), vrednost PIK je povećana za 8% a vrednost C_{max} smanjena za 13% u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze leka Lynparza za pacijente sa blagim ili umerenim oštećenjem funckije jetre (videti odeljak 4.2). Ne postoje podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasifikacija C).

Pedijatrijska populacija
Nisu sprovedena ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji pacijenata kako bi se ispitala farmakokinetika olapariba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka
Toksičnost nakon primene ponovljenih doza
U ispitivanjima toksičnosti nakon primene ponovljenih doza u trajanju do 6 meseci sprovedenim na pacovima i psima, dnevne oralne doze olapariba su se dobro podnosile. Glavni primarni ciljni organ za praćenje toksičnosti kod obe životinjske vrste bila je koštana srž; ovo je praćeno promenama perifernih hematoloških parametara. Te promene bile su reverzibilne u roku od 4 nedelje nakon prestanka primene doze. Kod pacova su uočeni i minimalni degenerativni efekti na gastrointestinalni trakt. Ovi nalazi su zabeleženi pri manjoj izloženosti od one koja se javlja u kliničkim uslovima. Studije sprovedene na ćelijama humane koštane srži takođe su pokazale da direktna izloženost olaparibu može da dovede do toksičnosti za ćelije koštane srži u *ex vivo* analizama.

Genotoksičnost
Olaparib nije pokazao mutageni potencijal, ali je delovao klastogeno na ćelije sisara u *in vitro* studijama. Nakon oralne primene kod pacova, olaparib je doveo do stvaranja mikronukleusa u koštanoj srži. Ta klastogenost je u skladu sa poznatom farmakologijom olapariba i ukazuje na genotoksični potencijal kod ljudi.

Karcinogenost
Ispitivanja karcinogenosti sa olaparibom nisu sprovedena.

Reproduktivna toksičnost
U ispitivanju uticaja na plodnost ženki pacova, u kojoj su ženke primale doze do implantacije, iako je kod nekih životinja zabeležen produžen estrusni period, nije zabeležen uticaj na parenje i stopu graviditeta.
Međutim, zabeleženo je blago smanjenje embriofetalnog preživljavanja.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod pacova, i kod primene doza koje nisu indukovale značajnu maternalnu toksičnost, olaparib je prouzrokovao smanjeno embriofetalno preživljavanje, smanjenu masu fetusa i razvojne poremećaje kod fetusa, uključujući značajne malformacije oka (npr. anoftalmija, mikroftalmija), poremećaje kičmenih pršljenova/rebara i visceralne i skeletne poremećaje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci
Lynparza, 100 mg, film tablete
Jezgro tablete
Kopovidon K28,
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
Manitol
Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete:
Hipromeloza 2910,
Makrogol 400,
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Lynparza, 150 mg, film tableta
Jezgro tablete
Kopovidon K28,
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
Manitol
Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete:
Hipromeloza 2910,
Makrogol 400,
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage, bez posebnih temperaturnih uslova čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja (i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka)

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu neperforirani blister koji sadrži 8 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 8 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD,
Milutina Milankovića 1i, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lynparza, 100 mg, film tablete: 002557152 2024

Lynparza, 150 mg, film tablete: 002557263 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.01.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 15.07.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.