

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,24 mg natrium pr. 100 mg tablet og 0,35 mg natrium pr. 150 mg tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Gul til mørkegul, oval, bikonveks tablet, præget med "OP100" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

Grøn til grågrøn, oval, bikonveks tablet, præget med "OP150" på den ene side og ingenting på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ovariecancer

Lynparza er indiceret som monoterapi til:

- vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO stadie III og IV) *BRCA1/2*-muteret (germline og/eller somatisk) high-grade epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (fuldstændigt eller delvist) efter afslutning af platinbaseret førstelinjekemoterapi
- vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv recidiverende high-grade epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (fuldstændigt eller delvist) på platinbaseret kemoterapi.

Lynparza i kombination med bevacizumab er indiceret til:

- vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med fremskreden (FIGO trin III og IV) *high-grade* epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som har responderet (komplet eller delvist) efter afslutning af platinbaseret førstelinjekemoterapi i kombination med bevacizumab, og hvis cancer er associeret med homolog rekombinationsmangel (HRD) positiv status defineret af enten en *BRCA1/2*-mutation og/eller genomisk ustabilitet (se pkt. 5.1).

Brystcancer

Lynparza er indiceret som:

- monoterapi eller i kombination med endokrin behandling til adjuverende behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har HER2-negativ, tidlig højrisiko-brystcancer, og tidligere behandlet med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi (se pkt. 4.2 og 5.1).
- monoterapi til behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, der har HER2-negativ lokal fremskreden eller metastatisk brystcancer. Patienterne skal tidligere have været i behandling med et antracyclin og et taxan til (neo)adjuverende eller metastatisk regi, medmindre patienterne ikke var egnede til disse behandlinger (se pkt. 5.1).

Patienter med hormonreceptor (HR)-positiv brystcancer bør også have haft progression på eller efter tidligere endokrin behandling eller anses for værende uegnede til endokrin behandling.

Adenocarcinom i pankreas

Lynparza er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har metastatisk adenocarcinom i pankreas, og som ikke er progredieret efter mindst 16 ugers platinbehandling inden for et regime med førstelinjekemoterapi.

Prostatacancer

Lynparza er indiceret:

- som monoterapi til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) og BRCA1/2-mutationer (germline og/eller somatiske), som er progredieret efter forudgående behandling, der omfattede et nyt hormonmiddel.
- i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling af voksne patienter med mCRPC, for hvem kemoterapi ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Lynparza bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerlægemidler.

Patientudvælgelse

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af BRCA-muteret fremskreden ovariecancer:

Før behandling med Lynparza initieres til førstelinjevedligeholdelsesbehandling af *high-grade* epitelial ovariecancer (EOC), tubacancer (FTC) eller primær peritonealcancer (PPC), skal patienterne have bekræftet, at de har risikogivende eller formodet risikogivende germline- eller somatiske mutationer i de brystcancerdisponerede gener (*BRCA*) 1 eller 2 ved anvendelse af en valideret test.

Vedligeholdelsesbehandling af platin sensitiv recidiverende ovariecancer:

Der er ikke noget krav om *BRCA1/2*-test før anvendelse af Lynparza til vedligeholdelsesbehandling som monoterapi af recidiverende EOC, FTC eller PPC til patienter, som udviser helt eller delvist respons på platinbaseret behandling.

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af HRD-positiv fremskreden ovariecancer i kombination med bevacizumab:

Inden behandling med Lynparza og bevacizumab initieres til førstelinjebehandling af EOC, FTC eller PPC, skal patienterne have en bekræftet risikogivende eller formodet risikogivende *BRCA1/2*-mutation og/eller genomisk ustabilitet bestemt ved hjælp af en valideret test (se pkt. 5.1).

Adjuverende behandling af germline BRCA-muteret tidlig højrisiko-brystcancer

Inden behandling med Lynparza påbegyndes til adjuverende behandling af HER2-negativ tidlig højrisiko-brystcancer, skal patienterne have bekræftet risikogivende eller formodet risikogivende *gBRCA1/2*-mutation ved hjælp af en valideret test (se pkt. 5.1).

Monoterapibehandling af gBRCA1/2-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer:

For germline brystcancerdisponerede gener (gBRCA1/2)-muteret human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer skal patienter have en bekræftet risikogivende eller en formodet risikogivende gBRCA1/2-mutation før behandling med Lynparza initieres. gBRCA1/2-mutationsstatus skal fastslås af et erfarent laboratorium ved hjælp af en valideret testmetode. Data, der viser klinisk validering af tumor BRCA1/2-test i brystcancer, er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt.

Førstelinjeverdigholdsbehandling af gBRCA-muteret metastatisk adenocarcinom i pankreas:

Ved førstelinjeverdigholdsbehandling af germline BRCA1/2-muteret metastatisk adenocarcinom i pankreas skal det være bekræftet, at patienterne har en risikogivende eller formodet risikogivende gBRCA1/2-mutation, inden behandling med Lynparza initieres. gBRCA1/2-mutationsstatus bør fastslås af et erfarent laboratorium ved hjælp af en valideret testmetode. Data, der viser klinisk validering af tumor BRCA1/2-tests i adenocarcinom i pankreas, er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt.

Monoterapibehandling af BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatacancer:

Ved BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) skal patienterne have bekræftelse på en risikogivende eller formodet risikogivende BRCA1/2-mutation (enten ved brug af tumor- eller blodprøve) før behandling med Lynparza initieres (se pkt. 5.1). BRCA1/2-mutationsstatus skal fastslås af et erfarent laboratorium under anvendelse af en valideret testmetode.

Behandling af mCRPC i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon:

Der er ikke behov for genomisk test før anvendelse af Lynparza i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling af patienter med mCRPC.

Der skal gives genetisk rådgivning til patienter testet for mutationer i BRCA1/2-gener i henhold til lokale bestemmelser.

Dosering

Lynparza fås som 100 mg og 150 mg tabletter.

Den anbefalede dosis Lynparza som monoterapi eller i kombination med bevacizumab mod ovariecancer eller i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon mod prostatacancer eller endokrin behandling er 300 mg (to 150 mg tabletter) indtaget to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 600 mg. 100 mg tabletten er tilgængelig til dosisreduktion.

Lynparza monoterapi

Patienter med platin sensitiv recidiverende (PSR) *high-grade* epitelial ovarie-, tuba-, eller primær peritonealcancer, som reagerer (helt eller delvist) på platinbaseret kemoterapi, bør påbegynde behandling med Lynparza senest 8 uger efter afslutning af den sidste dosis af det platinholdige regime.

Lynparza i kombination med bevacizumab

Når Lynparza anvendes i kombination med bevacizumab til førstelinjeverdigholdsbehandling af *high-grade* epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer efter afslutning af platinbaseret førstelinjeverdigholdsbehandling med bevacizumab, er dosis af bevacizumab 15 mg/kg en gang hver 3. uge. Se den fulde produktinformation for bevacizumab (se pkt. 5.1).

Lynparza i kombination med endokrin behandling

Se den fulde produktinformation for kombinationsmidlet/-midlerne til endokrin behandling (aromataseinhibitorer/anti-østrogenmiddel og/eller LHRH) for den anbefalede dosering.

Lynparza i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon

Når Lynparza anvendes i kombination med abirateron til behandling af patienter med mCRPC, er dosis af abirateron 1 000 mg oralt én gang dagligt (se pkt. 5.1). Abirateron skal gives sammen med prednison eller prednisolon 5 mg oralt to gange dagligt. Se den fulde produktinformation til abirateron.

Behandlingens varighed

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af BRCA-muteret fremskreden ovariecancer:

Patienterne kan fortsætte behandlingen indtil radiologisk sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år, hvis der ikke er radiologisk påvist sygdom efter 2 års behandling. Patienter med påvist sygdom efter 2 år, som efter den behandlende læges skøn kan få yderligere fordel af fortsat behandling, kan behandles ud over de 2 år.

Vedligeholdelsesbehandling af platin sensitiv recidiverende ovariecancer:

Til patienter med platin sensitiv recidiverende *high-grade* epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer anbefales det, at behandlingen fortsættes, indtil progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af HRD-positiv fremskreden ovariecancer i kombination med bevacizumab:

Patienterne kan fortsætte behandlingen med Lynparza indtil radiologisk sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år, hvis der ikke er radiologisk tegn på sygdom efter 2 års behandling. Patienter med tegn på sygdom efter 2 år, som efter den behandlende læges opfattelse kan drage yderligere fordel af kontinuerlig behandling med Lynparza, kan behandles ud over 2 år. Der henvises til produktinformationen for bevacizumab for den anbefalede samlede behandlingsvarighed på maksimalt 15 måneder inklusive perioder i kombination med kemoterapi og som vedligeholdelsesbehandling (se pkt. 5.1).

Adjuverende behandling af germline BRCA-muteret tidlig højrisiko-brystcancer

Det anbefales, at patienterne behandles i op til 1 år, eller indtil sygdommen vender tilbage eller uacceptabel toksicitet, alt efter hvad der indtræffer først.

Monoterapibehandling af gBRCA1/2-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer:

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Virkning og sikkerhed ved gentagen vedligeholdelsesbehandling med Lynparza efter første eller efterfølgende tilbagefald hos patienter med ovariecancer er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data om virkning og sikkerhed ved genbehandling af patienter med brystcancer (se pkt. 5.1).

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af gBRCA-muteret metastatisk adenocarcinom i pankreas:

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Monoterapibehandling af BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatacancer:

Det anbefales, at behandlingen fortsættes indtil progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet. Medicinsk kastration med en luteiniserende hormonfrigørende hormon (LHRH)-analog skal fortsættes under behandling til patienter, der ikke er kirurgisk kastreret.

Behandling af mCRPC i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon:

Det anbefales, at behandlingen fortsætter indtil progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet, når Lynparza anvendes i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon. Behandling med en gonadotropin-frisættende hormon (GnRH)-analog skal fortsættes under behandlingen hos alle patienter, eller patienterne skal have haft tidligere bilateral orkiektomi. Se produktinformationen for abirateron.

Der foreligger ingen data om virkning eller sikkerhed ved genbehandling med Lynparza hos patienter med prostatacancer (se pkt. 5.1).

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Lynparza, skal næste normale dosis tages på det planlagte tidspunkt.

Dosisjustering ved bivirkninger

Behandlingen kan afbrydes for at håndtere bivirkninger, såsom kvalme, opkastning, diarré og anæmi, og dosisreduktion kan overvejes (se pkt. 4.8).

Den anbefalede dosisreduktion er til 250 mg (én 150 mg tablet og én 100 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 500 mg).

Hvis der er brug for endnu en dosisreduktion, så anbefales en reduktion til 200 mg (to 100 mg tabletter) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg).

Dosisjustering ved samtidig administration af CYP3A-inhibitorer

Samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes, og alternative midler bør overvejes. Hvis en stærk CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza til 100 mg (én 100 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg). Hvis en moderat CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza til 150 mg (én 150 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis af Lynparza til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) er 200 mg (to 100 mg tabletter) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg) (se pkt. 5.2).

Lynparza kan administreres til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) uden dosisjustering.

Lynparza frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter. Lynparza bør udelukkende anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko, og patienten bør overvåges omhyggeligt for nyrefunktion og bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Lynparza kan administreres til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A eller B) uden dosisjustering (se pkt. 5.2). Lynparza frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter.

Ikke-kaukasiske patienter

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for ikke-kaukasiske patienter. Der er imidlertid ikke behov for dosisjustering på baggrund af etnicitet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lynparzas sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lynparza er til oral anvendelse.

Lynparza tabletter skal synkes hele og ikke tygges, knuses, opløses eller deles. Lynparza tabletter kan tages uden hensyntagen til måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning under behandlingen og i 1 måned efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk toksicitet

Der er rapporteret om hæmatologisk toksicitet hos patienter, som er behandlet med Lynparza, herunder kliniske diagnoser og/eller laboratoriefund af generelt let eller moderat (CTCAE grad 1 eller 2) anæmi, neutropeni, trombocytopeni og lymfopeni. Behandling med Lynparza bør ikke indledes, før patienten er kommet sig over hæmatologisk toksicitet, som skyldes tidligere anticancerbehandling (hæmoglobin-, trombocyt- og neutrofilniveaue bør være \leq CTCAE grad 1). *Baselinetest*, efterfulgt af månedlig monitorering af komplet blodtælling anbefales i de første 12 måneders behandling og regelmæssigt derefter for at monitorere, om der sker klinisk signifikante ændringer i en eller flere parametre under behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis en patient udvikler svær hæmatologisk toksicitet eller afhængighed af blodtransfusion, bør behandling med Lynparza afbrydes og passende hæmatologiske undersøgelser indledes. Hvis blodparametrene forbliver klinisk unormale efter 4 ugers afbrydelse af behandling med Lynparza, anbefales analyse af knoglemarv og/eller cytogenetisk analyse af blodet.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Den samlede forekomst af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML) hos patienter, som blev behandlet alene med Lynparza i kliniske studier, herunder langtidsopfølgning af overlevelse, var $<1,5$ %, med højere forekomst hos patienter med *BRCAm*-platin sensitiv recidiverende ovariecancer, som havde modtaget mindst to tidligere linjer med platinbaseret kemoterapi og blev fulgt op til 5 år (se pkt. 4.8). Størstedelen af tilfældene havde dødelig udgang. Behandlingsvarigheden med olaparib til patienter, som udviklede MDS/AML, varierede fra <6 måneder til >4 år.

Hvis der er mistanke om MDS/AML, skal patienten henvises til en hæmatolog for yderligere undersøgelser, herunder knoglemarvsanalyse og blodprøvetagning til cytogenetik. Hvis der efter undersøgelse for langvarig hæmatologisk toksicitet diagnosticeres MDS/AML, skal Lynparza seponeres, og patienten have en passende behandling.

Venøse tromboemboliske hændelser

Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt hændelser med lungeemboli, er forekommet hos patienter, som blev behandlet med Lynparza, og havde intet konsistent klinisk mønster. Der blev observeret en højere forekomst hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, som også fik androgen deprivationsbehandling, sammenlignet med andre godkendte indikationer (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på venetrombose og lungeemboli, og behandles som medicinsk hensigtsmæssigt. Patienter med VTE i anamnesen kan have højere risiko for endnu en hændelse og skal overvåges hensigtsmæssigt.

Pneumonitis

Pneumonitis, herunder hændelser med dødelig udgang, er rapporteret hos $<1,0$ % af patienterne, behandlet med Lynparza i kliniske studier. Rapporterne om pneumonitis havde intet konsistent klinisk mønster og blev påvirket af en række prædisponerende faktorer (cancer og/eller metastaser i lungerne, underliggende pulmonær sygdom, tidligere rygning og/eller tidligere kemoterapi og strålebehandling). Hvis patienterne får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, såsom dyspnø, hoste og feber, eller hvis der radiologisk observeres en abnormitet i brystet, bør behandling med Lynparza afbrydes, og der bør omgående igangsættes en undersøgelse. Hvis pneumonitis bekræftes, bør behandling med Lynparza ophøre, og patienten bør få passende behandling.

Hepatotoksicitet

Der er rapporteret tilfælde af hepatotoksicitet hos patienter behandlet med olaparib (se pkt. 4.8). Hvis der udvikles kliniske symptomer eller tegn, der tyder på hepatotoksicitet, bør der foretages omgående klinisk evaluering af patienten og tests til måling af leverfunktionen. I tilfælde af mistanke om lægemiddelinduceret leverskade (DILI) bør behandlingen afbrydes. I tilfælde af svær DILI bør seponering overvejes i henhold til klinisk praksis.

Embryoføtal toksicitet

Lynparza kan, baseret på dets virkningsmekanisme (PARP-hæmning), forårsage føtal skade, når det administreres til en gravid kvinde. Prækliniske studier med rotter har vist, at olaparib har negativ indvirkning på embryoføtal overlevelse og giver omfattende føtale misdannelser ved eksponering under det, der forventes ved den anbefalede humane dosis på 300 mg to gange dagligt.

Graviditet/antikonception

Lynparza må ikke anvendes under graviditet. Kvinder i den fertile alder skal anvende to typer pålidelig antikonception før initiering af Lynparza-behandling, under behandlingen og i 6 måneder efter sidste dosis med Lynparza. Det anbefales at anvende to højeffektive og komplementære former for antikonception. Mandlige patienter og deres kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen og i 3 måneder efter sidste dosis med Lynparza (se pkt. 4.6).

Interaktioner

Samtidig administration af Lynparza og stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt samtidig at tage en stærk eller moderat CYP3A-inhibitor, bør dosis af Lynparza reduceres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af Lynparza og stærke eller moderate CYP3A-induktorer frarådes. Hvis en patient, som allerede får Lynparza, har behov for behandling med en stærk eller moderat CYP3A-induktor, skal den ordinerende læge være opmærksom på, at effekten af Lynparza kan være væsentligt nedsat (se pkt. 4.5).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 mg eller 150 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Kliniske undersøgelser af olaparib i kombination med andre anticancerlægemidler, herunder DNA-beskadigende lægemidler, indikerer en potensering og forlængelse af myelosuppressiv toksicitet. Den anbefalede Lynparza-monoterapidosis er ikke egnet til kombination med myelosuppressive anticancerlægemidler.

Kombinationen af olaparib og vacciner eller immunsuppressive lægemidler er ikke undersøgt. Derfor bør der udvises forsigtighed, hvis disse lægemidler administreres samtidigt med Lynparza, og patienterne bør følges nøje.

Farmakokinetiske interaktioner

Påvirkning fra andre lægemidler på olaparib

CYP3A4/5 er de isozymer, der hovedsageligt er ansvarlige for den metaboliske clearance af olaparib.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra itraconazol, en kendt CYP3A-inhibitor, viste, at administration sammen med olaparib øgede den gennemsnitlige olaparib- C_{max} med 42 % (90 % CI: 33-52 %) og det gennemsnitlige AUC med 170 % (90 % CI: 144-197 %). Derfor frarådes det at anvende kendte stærke inhibitorer (fx itraconazol, telithromycin, clarithromycin, proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir) eller moderate inhibitorer (fx erythromycin, diltiazem, fluconazol, verapamil) af dette isozym sammen med Lynparza (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer er nødvendig, bør dosis af

Lynparza reduceres. Det anbefales, at Lynparza-dosis reduceres til 100 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg) sammen med en stærk CYP3A-inhibitor eller 150 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg) sammen med en moderat CYP3A-inhibitor (se pkt. 4.2 og 4.4). Det anbefales også at undlade at indtage grapefrugtjuice under behandling med Lynparza, da det er en CYP3A-inhibitor.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra rifampicin, en kendt CYP3A-induktor, viste, at administration sammen med olaparib reducerede den gennemsnitlige olaparib C_{max} med 71 % (90 % CI: 76-67 %) og det gennemsnitlige AUC med 87 % (90 % CI: 89-84 %). Derfor frarådes administration af kendte stærke induktorer af dette isozym (fx phenytoin, rifampicin, rifapentin, carbamazepin, nevirapin, phenobarbital og perikon) sammen med Lynparza, da det er muligt, at effekten af Lynparza kan blive væsentligt nedsat. Størrelsesordenen af de moderate til stærke induktorer (fx efavirenz, rifabutin) effekt på olaparibs eksponering er ikke fastlagt, og derfor frarådes samtidig administration af Lynparza og disse lægemidler også (se pkt. 4.4).

Påvirkning fra olaparib på andre lægemidler

Olaparib hæmmer CYP3A4 *in vitro* og forventes at være en svag CYP3A-inhibitor *in vivo*. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sensitive CYP3A-substrater eller substrater med en snæver terapeutisk margin (fx simvastatin, cisaprid, ciclosporin, sekalealkaloider, fentanyl, pimozid, sirolimus, tacrolimus og quetiapin) kombineres med olaparib. Det anbefales at udføre passende klinisk monitorering af patienter, der får CYP3A-substrater med en snæver terapeutisk margin samtidig med olaparib.

Der er blevet vist induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*, hvor CYP2B6 er den, der mest sandsynligt induceres i klinisk relevant omfang. Det kan heller ikke udelukkes, at olaparib potentielt kan inducere CYP2C9, CYP2C19 og P-gp. Derfor kan olaparib ved samtidig administration reducere eksponeringen for substrater for disse metaboliske enzymer og transportprotein. Virkningen af nogle hormonelle antikonceptiva kan reduceres ved samtidig administration med olaparib (se punkt 4.4 og 4.6).

In vitro hæmmer olaparib efflukstransporter P-gp ($IC_{50}=76 \mu m$), hvorfor det ikke kan udelukkes, at olaparib kan forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med substrater for P-gp (fx simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin og colchicin). Passende klinisk monitorering anbefales til patienter, der får denne type lægemiddel samtidig.

Det er vist, at olaparib hæmmer BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Det kan ikke udelukkes, at olaparib kan øge eksponeringen af substrater for BCRP (fx methotrexat, rosuvastatin), OATP1B1 (fx bosentan, glibenclamid, repaglinid, statiner og valsartan), OCT1 (fx metformin), OCT2 (fx serumkreatinin), OAT3 (fx furosemid og methotrexat), MATE1 (fx metformin) og MATE2K (fx metformin). Der bør især udvises forsigtighed, hvis olaparib administreres i kombination med statiner.

Kombination med anastrozol, letrozol og tamoxifen

Der er blevet udført et klinisk studie til vurdering af kombinationen af olaparib og anastrozol, letrozol eller tamoxifen. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder bør ikke blive gravide, mens de er i behandling med Lynparza og må ikke være gravide, når behandlingen indledes. Alle kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest inden behandlingen, og bør overvejes regelmæssigt under behandlingen.

Kvinder i den fertile alder skal anvende to typer pålidelig antikonception før initiering af Lynparza-behandling, under behandling og i 6 måneder efter at have fået den sidste dosis af Lynparza, medmindre afholdenhed er den valgte antikonceptionsmetode (se pkt. 4.4). Det anbefales at anvende to højeffektive og komplementære former for antikonception.

Da det ikke kan udelukkes, at olaparib kan reducere eksponeringen af substrater for CYP2C9 via enzyminduktion, kan effektiviteten af nogle hormonelle antikonceptiva være nedsat ved samtidig administration af olaparib. Derfor bør det overvejes at anvende en yderligere ikke-hormonel antikonceptionsmetode under behandlingen (se pkt. 4.5). Til kvinder med hormonafhængig cancer bør to ikke-hormonelle antikonceptionsmetoder overvejes.

Antikonception hos mænd

Det vides ikke, om olaparib eller dets metabolitter findes i sædvæske. Mandlige patienter skal bruge kondom under behandlingen og i 3 måneder efter sidste dosis med Lynparza, når de har samleje med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder. Kvindelige partnere til mandlige patienter skal også anvende højeffektiv antikonception, hvis de er i den fertile alder (se pkt. 4.4). Mandlige patienter må ikke donere sæd under behandlingen og i 3 måneder efter sidste dosis med Lynparza.

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder svære teratogene virkninger og virkninger på embryoføtal overlevelse hos rotter ved maternel systemisk eksponering, der er lavere end eksponeringen i mennesker ved terapeutiske doser (se pkt. 5.3). Der findes ingen data fra anvendelse af olaparib til gravide kvinder, men baseret på virkningsmekanismen for olaparib, bør Lynparza ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen og i 6 måneder efter at have fået den sidste dosis af Lynparza. (Se forrige afsnit ”Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder” for yderligere oplysninger om antikonception og graviditetsundersøgelser.)

Amning

Der findes ingen dyrestudier om udskillelse af olaparib i modermælk. Det er ukendt, om olaparib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Lynparza er kontraindiceret under amning og i 1 måned efter sidste dosis på grund af produktets farmakologiske egenskaber (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om fertilitet. I dyrestudier blev der ikke observeret nogen effekt på konception, men der er bivirkninger på embryoføtal overlevelse (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lynparza påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som tager Lynparza, kan opleve træthed, asteni eller svimmelhed. Patienter, som oplever disse symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Lynparza er blevet forbundet med bivirkninger, som generelt var af let eller moderat sværhedsgrad (CTCAE grad 1 eller 2) og som generelt ikke kræver afbrydelse af behandlingen. De hyppigst observerede bivirkninger i kliniske forsøg med patienter, som fik Lynparza-monoterapi (≥ 10 %), var kvalme, træthed/asteni, anæmi, opkastning, diarré, nedsat appetit, hovedpine, neutropeni, dysgeusi, hoste, leukopeni, svimmelhed, dyspnø og dyspepsi.

Bivirkningerne af grad ≥ 3 , der forekom hos > 2 % af patienterne var anæmi (14 %), neutropeni (5 %), træthed/asteni (4 %), leukopeni (2 %) og trombocytopeni (2 %).

De bivirkninger, der oftest medførte dosisafbrydelser og/eller dosisreduktioner i monoterapi var anæmi (16 %), kvalme (7 %), træthed/asteni (6 %), neutropeni (6 %) og opkastning (6 %). De bivirkninger, der oftest medførte permanent seponering var anæmi (1,7 %), kvalme (0,9 %), træthed/asteni (0,8 %), trombocytopeni (0,7 %), neutropeni (0,6 %) og opkastning (0,5 %).

Når Lynparza anvendes i kombination med bevacizumab mod ovariecancer eller i kombination med abirateron og prednison eller prednisolon mod prostatacancer, er sikkerhedsprofilen generelt i overensstemmelse med den i den enkelte behandling.

Bivirkninger førte til dosisafbrydelse og/eller reduktion af olaparib hos 57 % af patienterne, når det blev brugt i kombination med bevacizumab, og førte til permanent seponering af behandlingen med olaparib/bevacizumab og placebo/bevacizumab hos henholdsvis 21 % og 6 % af patienterne. De bivirkninger, der oftest førte til dosisafbrydelse og/eller -reduktion, var anæmi (21,7 %), kvalme (9,5 %), træthed/asteni (5,4 %), opkastning (3,7 %), neutropeni (3,6 %), trombocytopeni (3,0 %) og diarré (2,6 %). De bivirkninger, der oftest førte til permanent seponering, var anæmi (3,7 %), kvalme (3,6 %) og træthed/asteni (1,5 %).

Bivirkninger medførte dosisafbrydelse og/eller reduktion af olaparib hos 50,7 % af patienterne ved anvendelse i kombination med abirateron og medførte permanent seponering af behandlingen med olaparib/abirateron og placebo/abirateron hos henholdsvis 19,0 % og 8,8 % af patienterne. De bivirkninger, der oftest førte til dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion, var anæmi (17,1 %), træthed/asteni (5,5 %), kvalme (4,1 %), neutropeni (3,4 %), opkastning (2,3 %), diarré (2,1 %) og venøse trombotiske hændelser (2,1 %). De bivirkninger, der oftest førte til permanent seponering, var anæmi (4,5 %) og træthed/asteni (1,3 %).

Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på poolede data fra 4 499 patienter med solide tumorer, som blev behandlet med Lynparza-monoterapi i kliniske studier med den anbefalede dosis.

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i kliniske studier med patienter, som fik Lynparza-monoterapi, hvor patienteksponeringen er kendt. Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og derefter efter det foretrukne MedDRA-termniveau i Tabel 1. Inden for hver SOC er de foretrukne termer opstillet efter faldende hyppighed og derefter efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighed for forekomsten af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Opstilling af bivirkninger i tabelform

	Bivirkninger	
MedDRA-systemorgan-klasse	Frekvens af alle CTCAE grader	Frekvens af CTCAE grad 3 og derover
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi ^a	Ikke almindelig Myelodysplastisk syndrom/ akut myeloid leukæmi
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Anæmi ^a , neutropeni ^a , leukopeni ^a Almindelig Lymfopeni ^a , trombocytopeni ^a	Meget almindelig Anæmi ^a Almindelig Neutropeni ^a , trombocytopeni ^a , leukopeni ^a , lymfopeni ^a

	Bivirkninger	
MedDRA-systemorgan-klasse	Frekvens af alle CTCAE grader	Frekvens af CTCAE grad 3 og derover
Immunsystemet	Ikke almindelig Hypersensitivitet ^a , Sjælden Angioødem [*]	Sjælden Hypersensitivitet ^a
Lever og galdeveje	Almindelig Forhøjede transaminaser ^a Ikke kendt Lægemedelinduceret leverskade [*]	
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit	Ikke almindelig Nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi ^a	Ikke almindelig Svimmelhed, hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig Hoste ^a , dyspnø ^a	Almindelig Dyspnø ^a Ikke almindelig Hoste ^a
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi Almindelig Stomatitis ^a , øvre abdominalsmerter	Almindelig Opkastning, kvalme Ikke almindelig Stomatitis ^a , diarré Sjælden Dyspepsi, øvre abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig Udslæt ^a Ikke almindelig Dermatitis ^a Sjælden Erythema nodosum	Ikke almindelig Udslæt ^a Sjælden Dermatitis ^a
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Træthed (inklusive asteni)	Almindelig Træthed (inklusive asteni)
Undersøgelser ^b	Almindelig Forhøjet blodkreatinin Ikke almindelig Forhøjet middelcellevolumen	Sjælden Forhøjet blodkreatinin
Vaskulære sygdomme	Almindelig Venøs tromboemboli ^a	Almindelig Venøs tromboemboli ^a

^a MDS/AML omfatter de foretrukne termer for akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom og myeloid leukæmi.

Anæmi omfatter de foretrukne termer for anæmi, makrocytisk anæmi, erytropeni, nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin, normocytisk anæmi og nedsat antal røde blodlegemer.

Neutropeni omfatter de foretrukne termer for febril neutropeni, neutropeni, neutropenisk infektion, neutropenisk sepsis og nedsat neutrofilal.

Trombocytopeni omfatter de foretrukne termer for nedsat antal trombocytter og trombocytopeni.

Leukopeni omfatter de foretrukne termer for leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

Lymfopeni omfatter de foretrukne termer for nedsat antal lymfocytter og lymfopeni.

Hypersensitivitet omfatter de foretrukne termer for lægemiddelhypersensitivitet og hypersensitivitet.

Forhøjede transaminaser omfatter forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzymmer, og hypertransaminasæmi.

Dysgeusi omfatter de foretrukne termer dysgeusi og smagsforstyrrelser.

Hoste omfatter de foretrukne termer for hoste og produktiv hoste.

Dyspnø omfatter de foretrukne termer for dyspnø og funktionsdyspnø.

Stomatitis omfatter de foretrukne termer for aftøs ulcus, ulceration i munden og stomatitis.

Udslæt omfatter de foretrukne termer for erytem, eksfoliativt udslæt, udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

Dermatitis omfatter de foretrukne termer for dermatitis og allergisk dermatitis.

Venøs tromboemboli omfatter de foretrukne termer for emboli, lungeemboli, trombose, dyb venetrombose, vena cava-trombose og venetrombose.

^b Registrerede laboratoriedata er præsenteret nedenfor under *Hæmatologisk toksicitet* og *Andre laboratoriefund*.

* Som observeret efter markedsføringen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Anæmi og anden hæmatologisk toksicitet var generelt af lav grad (CTCAE grad 1 eller 2), men der var rapporter om CTCAE grad 3 og højere forekomster. Anæmi var den mest almindelige CTCAE grad ≥ 3 bivirkning, som blev rapporteret i kliniske studier. Mediantiden til første forekomst af anæmi var ca. 4 uger (ca. 7 uger for bivirkninger af CTCAE grad ≥ 3). Anæmi blev håndteret med dosisafbrydelser og dosisreduktioner (se pkt. 4.2) og, når det var nødvendigt, med blodtransfusioner. I kliniske studier med tabletformuleringen var forekomsten af bivirkningen anæmi 35,2 % (CTCAE grad ≥ 3 14,8 %), og forekomsten af dosisafbrydelser, reduktioner og afbrydelser på grund af anæmi var henholdsvis 16,4 %, 11,1 % og 2,1 %; 15,6 % af patienterne, som blev behandlet med olaparib, havde brug for en eller flere blodtransfusioner. Der er påvist et eksponerings-respons-forhold mellem olaparib og fald i hæmoglobin. I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (fald) fra *baseline* i hæmoglobin 21 %, absolutte neutrofiler 17 %, trombocytter 5 %, lymfocytter 26 % og leukocytter 19 % (alle % omtrentlige).

Forekomsten af stigninger i middelcellevolumen fra lav eller normal ved *baseline* til over ULN var ca. 51 %. Niveauet syntes at vende tilbage til normal efter seponering af behandlingen og syntes ikke at have nogen kliniske konsekvenser.

Baseline-test efterfulgt af månedlig monitorering af komplette blodtal anbefales i de første 12 måneder af behandlingen og regelmæssigt efter dette tidspunkt for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i et eller flere parametre under behandling, som kunne kræve afbrydelse af doseringen eller dosisreduktion og/eller yderligere behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

MDS/AML er alvorlige bivirkninger, der opstod med hyppigheden ikke almindelig i de kliniske studier med monoterapi ved den terapeutiske dosis på tværs af alle indikationer (0,9 %). Incidensen var 0,5 % inklusive hændelser rapporteret under den langsigtede sikkerhedsopfølgning (incidens beregnet på baggrund af den samlede sikkerhedspopulation på 18 576 patienter, der blev eksponeret for mindst en oral dosis olaparib i de kliniske studier). Alle patienter havde potentielt bidragende faktorer til udvikling af MDS/AML efter at have modtaget tidligere platinholdig kemoterapi. Mange havde også modtaget andre DNA-skadelige præparater og strålebehandling. Flest blev rapporteret hos de der havde germline mutation i det brystcancerdisponerede gen, BRCA, 1 eller 2 (*gBRCA1/2*). Forekomsten af MDS/AML-tilfælde var ens blandt *gBRCA1m*- og *gBRCA2m*-patienter (henholdsvis 1,6 % og 1,2 %). Nogle af patienterne havde tidligere haft kræft eller knoglemarvdsdysplasi.

Hos patienter med *BRC*A_m-platin sensitiv recidiverende ovariecancer, som havde modtaget mindst to tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi og modtaget studiebehandling indtil sygdomsprogression (SOLO2-studiet, tabletformulering med olaparib-behandling ≥ 2 år hos 45 % af patienterne), var forekomsten af MDS/AML 8 % hos de patienter, der fik olaparib, og 4 % hos de patienter, der fik placebo, ved en opfølgning på 5. år. I opfølgningsperioden for overlevelse opstod efter ophør med olaparib-behandling 9 ud af 16 MDS/AML-tilfælde i olaparib-armen. Forekomsten af MDS/AML blev observeret i sammenhæng med forlænget samlet overlevelse i olaparib-armen og sen debut af MDS/AML. Risikoen for MDS/AML forbliver lav i første linie, når olaparib-vedligeholdelsesbehandling gives efter en linje med platinbaseret kemoterapi i en periode på 2 år (1,5 %) i SOLO1-studiet efter 7 års opfølgning og 1,1 % i PAOLA-1-studiet efter 5 års opfølgning. For risikominimering og -styring (se pkt. 4.4).

Venøse tromboemboliske hændelser

Hos mænd, som modtog olaparib plus abirateron som førstelinjebehandling mod mCRPC (PROpel-studiet), var forekomsten af venøse tromboemboliske hændelser 8 % i olaparib plus abirateron-armen og 3,3 % i placebo plus abirateron-armen. Mediantiden til debut i dette studie var 170 dage (interval: 12 til 906 dage). Størstedelen af patienterne kom sig efter hændelsen og var i stand til at fortsætte med olaparib sammen med medicinsk standardbehandling.

Patienter med signifikant kardiovaskulær sygdom blev udelukket. Se produktinformationen for abirateron angående kardiovaskulære eksklusionskriterier (pkt. 4.4).

Andre laboratoriefund

I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (stigninger) fra *baseline* i blodkreatinin ca. 11 %. Data fra et dobbeltblindet placebokontrolleret studie viste en middelstigning op til 23 % fra *baseline*, som forblev konsistent over tid og vendte tilbage til *baseline* efter seponering af behandlingen, tilsyneladende uden nogen kliniske følger. 90 % af patienterne havde kreatininværdier på CTCAE grad 0 ved *baseline*, og 10 % var CTCAE grad 1 ved *baseline*.

Gastrointestinal toksicitet

Kvalme blev generelt rapporteret meget tidligt med første opståen inden for den første måned af behandling med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Opkastning blev rapporteret tidligt med første opståen inden for de første to måneder af behandlingen med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Både kvalme og opkastning blev rapporteret at være intermitterende for størstedelen af patienterne og kan håndteres ved afbrydelse af doseringen, dosisreduktion og/eller behandling med antiemetika. Antiemetisk profylakse er ikke påkrævet.

I førstelinjevedligeholdelsesbehandling af ovariecancer oplevede patienterne kvalme (77 % på olaparib, 38 % på placebo), opkastning (40 % på olaparib, 15 % på placebo), diarré (34 % på olaparib, 25 % på placebo) og dyspepsi (17 % på olaparib, 12 % på placebo). Kvalme medførte seponering hos 2,3 % af de olaparibbehandlede patienter (CTCAE grad 2) og 0,8 % af placebobehandlede patienter (CTCAE grad 1); 0,8 % og 0,4 % af de olaparibbehandlede patienter seponerede behandling på grund af lav grad (CTCAE grad 2) af henholdsvis opkastning og dyspepsi. Ingen olaparib- eller placebobehandlede patienter seponerede behandlingen på grund af diarré. Ingen placebobehandlede patienter seponerede behandlingen på grund af opkastning eller dyspepsi. Kvalme medførte dosisafbrydelse og dosisreduktion hos henholdsvis 14 % og 4 % af de olaparibbehandlede patienter. Opkastning medførte afbrydelse hos 10 % af de olaparibbehandlede patienter; ingen olaparibbehandlede patienter oplevede opkastning, som medførte dosisreduktion.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier med pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Der er begrænsede sikkerhedsdata tilgængelige for ikke-kaukasiske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af olaparib. Der er ikke rapporteret nogen uventede bivirkninger blandt et lille antal patienter, som tog en daglig dosis på op til 900 mg olaparib tabletter over to dage. Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering med Lynparza, og symptomerne på overdosering er ikke fastslået. I tilfælde af overdosering bør lægerne følge almene understøttende forholdsregler og behandle patienten symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK01

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Olaparib er en potent inhibitor af humane poly (ADP-ribose) polymeraseenzymet (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) og har vist sig at hæmme væksten af udvalgte tumorcellelinjer *in vitro* og tumurvækst *in vivo* enten som monoterapi eller i kombination med etableret kemoterapi eller nye hormonmidler (NHA).

PARP'er er nødvendige for effektiv reparation af enkeltstrengsbrud på DNA, og et vigtigt aspekt af PARP-induceret reparation kræver, at PARP, efter kromatinmodificering, automodificerer sig selv og skiller sig fra DNA'et for at lette adgang for baseexcisionsreparationsenzymet (BER). Når olaparib bindes til det aktive site af DNA-associeret PARP, forhindrer det, at PARP dissocierer og indfanger det på DNA'et, hvorved der blokeres for reparation. I replikerende celler fører dette til DNA-dobbelstrengsbrud (DSB), når replikationsgaffler møder PARP-DNA-addukterne. I normale celler er homolog rekombinationsreparation (HRR) effektiv til at reparere disse DNA-DSB'er. I cancerceller, der mangler de kritiske funktionelle komponenter for effektiv HRR såsom *BRCA1* eller *2*, kan DNA-DSB'er ikke repareres nøjagtigt eller effektivt, hvilket fører til væsentlig homolog rekombinationsmangel (HRD). I stedet for aktiveres alternative og fejlbehæftede reparationsmekanismer, såsom den klassiske ikke-homologe endesammenføjning (NHEJ), hvilket fører til en høj grad af genomisk ustabilitet. Efter et antal runder med replikation kan genomisk ustabilitet nå uoverskuelige niveauer og resultere i cancercelledød, da cancerceller allerede har en høj DNA-skadebelastning i forhold til normale celler. HRR kan kompromitteres via andre mekanismer, men den tilgrundliggende afvigelse og penetrans er ikke fuldt ud belyst. En ikke fuldt funktionel HRR-mekanisme er en af de vigtigste determinanter for platinfølsomhed i ovariecancer og andre mulige cancertyper.

I *BRCA1/2*-defekte *in vivo*-modeller resulterede olaparib givet efter platinbehandling i en forsinkelse i tumorprogression og en stigning i samlet overlevelse i sammenligning med platinbehandling alene, hvilket korrelerede med perioden med vedligeholdelsesbehandling med olaparib.

Kombineret antitumorvirkning med NHA'er

Prækliniske studier med prostatacancermodeller rapporterede en kombineret antitumorvirkning, når PARP-hæmmere og hormonmidler af næste generation administreres sammen. PARP er involveret i positiv co-regulering af androgen receptor (AR)-signaler, hvilket medfører forstærket AR-målgensuppression, når PARP/AR-signaler co-hæmmes. Andre prækliniske studier rapporterede, at behandling med NHA'er hæmmer transskriptionen af nogle HRR-gener og derfor inducerer HRR-mangel og øget følsomhed over for PARP-hæmmere via ikke-genetiske mekanismer.

Detektering af *BRCA1/2*-mutation

Genetisk test skal udføres af et erfarent laboratorium ved hjælp af en valideret test. Lokal eller central test af blod- eller tumorprøver for germline og/eller somatiske *BRCA1/2*-mutationer er blevet anvendt i forskellige studier. DNA fra vævs- eller blodprøve er blevet testet i de fleste af studierne, og test af ctDNA blev brugt til eksplorative formål. Afhængig af den anvendte test samt international konsensus om klassifikation, er *BRCA1/2*-mutationerne blevet klassificeret som risikogivende/formodet risikogivende eller patogene/sandsynligvis patogene. Homolog rekombinationsmangel (HRD)-positiv status kan defineres ved detektering af en *BRCA1/2*-mutation klassificeret som risikogivende/formodet risikogivende eller patogen/sandsynlig patogen. Påvisning af disse mutationer kan kombineres med positiv HRD-score (nedenfor) for at bestemme HRD-positiv status.

Detektering af genomisk ustabilitet

HR-mangelassocierede genomiske ændringer, der er blevet undersøgt i Paola-1, inkluderer genomdækkende tab af heterozygositet, telomer-allel-ubalance og overgang i stor skala, som er kontinuerlige målinger med foruddefinerede kriterier og score. Sammensat genomisk ustabilitetsscore (GIS, også kaldet HRD-score) bestemmes, når de kombinerede målinger og respektive scorer bruges til at vurdere omfanget af specifikke genomiske afvigelser akkumuleret i tumorceller. Lavere score definerer lavere sandsynlighed for HR-mangel i tumorceller, og højere score bestemmer højere sandsynlighed for HR-mangel på tumorceller på tidspunktet for prøveindsamlingen i forhold til eksponering for DNA-skadelige stoffer. Validerede afskæring skal bruges til at bestemme GIS-positiv status.

HRD-positiv status kan defineres ved en sammensat GIS-score for HR-mangelassocierede genomiske ændringer og dette testet af et erfarent laboratorium samt ved hjælp af en valideret test.

Klinisk virkning og sikkerhed

Førstelinjevedligeholdelsesbehandling af BRCA-muteret fremskreden ovariecancer SOLO1-studiet

Sikkerhed og virkning af olaparib som vedligeholdelsesbehandling blev undersøgt hos patienter med nyligt diagnosticeret fremskreden (FIGO stadie III-IV) *high-grade* serøs eller endometrioid *BRCA1/2*-muteret (*BRCA1/2m*) ovariecancer efter fuldførelse af platinbaseret førstelinjekemoterapi i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-, multicenterstudie. I dette studie blev 391 patienter randomiseret 2:1 til enten Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to gange dagligt) eller placebo. Patienterne blev stratificeret efter respons på platinbaseret førstelinjekemoterapi; komplet respons (CR) eller delvist respons (PR). Behandlingen fortsatte indtil radiologisk progression af den underliggende sygdom, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år. For patienter, som forblev i komplet klinisk respons (dvs. uden radiologisk påvist sygdom), var den maksimale varighed 2 år, men patienter, hvor det var påvist, at sygdommen forblev stabil (dvs. uden påvist sygdomsprogression) kunne fortsætte med at få Lynparza ud over de 2 år.

Patienter med germline- eller somatisk *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret prospektivt enten via germline-test i blod via en lokal test (n=208) eller central test (n=181) eller ved test af en tumorprøve i en lokal test (n=2). Via central germline-test blev der identificeret risikogivende eller formodet risikogivende mutationer hos henholdsvis 95,3 % (365/383) og 4,7 % (18/383) af patienterne. Større omarrangeringer i *BRCA1/2*-generne blev detekteret hos 5,5 % (21/383) af de randomiserede patienter. *gBRCAm*-statusen af patienter, som blev inkluderet via lokal test, blev bekræftet retrospektivt via central test. Retrospektiv test af patienter med tilgængelige tumorprøver blev udført under anvendelse af en central test og genererede vellykkede resultater hos 341 patienter, hvoraf 95 % havde en egnet mutation (kendt [n=47] eller sandsynligvis patogen [n=277]) og 2 *gBRCAwt*-patienterne blev bekræftet kun at have *sBRCAm*. Der var 389 patienter med germline *BRCA1/2m* og 2 med somatisk *BRCA1/2m* i SOLO1.

Demografiske og *baseline* karakteristika var generelt velbalanceret mellem olaparib- og placebo-behandlingsarmene. Medianalder var 53 år i begge arme. Ovariecancer var den primære tumor hos 85 % af patienterne. Den mest almindelige histologiske type var serøs (96 %), og endometrioid histologi blev rapporteret hos 2 % af patienterne. De fleste patienter havde en ECOG performance

status på 0 (78 %); der er ingen data for patienter med performance status på 2 til 4. 63 % af patienterne havde primær debulking kirurgi, og af disse havde størstedelen (75 %) ingen makroskopisk residuals sygdom. 35 % af patienterne havde interval debulking kirurgi, og af disse rapporterede 82 % ingen makroskopisk residuals sygdom. Syv patienter, alle i stadie IV, fik ingen cytoreduktiv operation. Alle patienterne havde modtaget platinbaseret førstelinjebehandling. Der var ingen påvist sygdom ved indtræden i studiet (CR), defineret af investigator som intet radiologisk bevis på sygdom og cancerantigen 125 (CA-125) inden for det normale interval, hos 73 % og 77 % af patienterne i henholdsvis olaparib- og placeboarmene. PR, defineret som tilstedeværelsen af målbare eller ikke-målbare læsioner ved *baseline* eller forhøjet CA-125, blev rapporteret hos 27 % og 23 % af patienterne i henholdsvis olaparib og placebo-armene. 93 % af patienterne blev randomiseret inden for 8 uger af deres sidste dosis platinbaserede kemoterapi. Studiet ekskluderede patienter, som var blevet behandlet med bevacizumab. Derfor er der ingen data om sikkerhed og virkning på olaparibpatienter, som tidligere havde fået bevacizumab. Der er meget begrænsede data hos patienter med somatisk *BRC*A-mutation.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) defineret som tid fra randomisering til progression bestemt efter investigators vurdering under anvendelse af modificeret Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 eller død. Sekundære endepunkter omfattede tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2), samlet overlevelse (OS), tid fra randomisering til seponering af behandlingen eller død (TDT), tid fra randomisering til første efterfølgende anticancerbehandling eller død (TFST) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). Patienterne fik tumorvurdering ved *baseline* og hver 12. uge i 3 år og derefter hver 24. uge i forhold til randomiseringsdatoen, indtil objektiv radiologisk sygdomsprogression.

Studiet viste en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af investigatorvurderet PFS for olaparib sammenlignet med placebo. Investigatorvurderingen af PFS blev understøttet af en blindet, uafhængig central radiologisk (BICR) vurdering af PFS. En beskrivende analyse udført syv år efter, at den sidste patient blev randomiseret, viste en klinisk meningsfuld fordel ved OS, der numerisk favoriserede olaparib-armen. Effektræsultater er præsenteret i tabel 2 og figur 1 og 2.

Tabel 2 Effektresultater for nyligt diagnosticerede patienter med fremskreden BRCA1/2m-ovariecancer i SOLO1

	Olaparib 300 mg bd	Placebo^c
PFS (51 % modenhed)^a		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediantid (måneder)	NR	13,8
HR (95 % CI) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
P-værdi (2-sidet)	p<0,0001	
PFS2 (31 % modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediantid (måneder)	NR	41,9
HR (95 % CI) ^c	0,50 (0,35-0,72)	
P-værdi (2-sidet)	p=0,0002	
OS (38 % modenhed)^d		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Mediantid (måneder)	NR	75,2
HR (95 % CI) ^b	0,55 (0,40-0,76)	
TFST (60 % modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Mediantid (måneder)	64,0	15,1
HR (95 % CI) ^c	0,37 (0,28-0,48)	

^a Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter, som var progressionsfri efter 24 og 36 måneder 74 % og 60 % for olaparib *versus* 35 % og 27 % for placebo; den mediane opfølgningstid var 41 måneder for både olaparib- og placeboarmen.

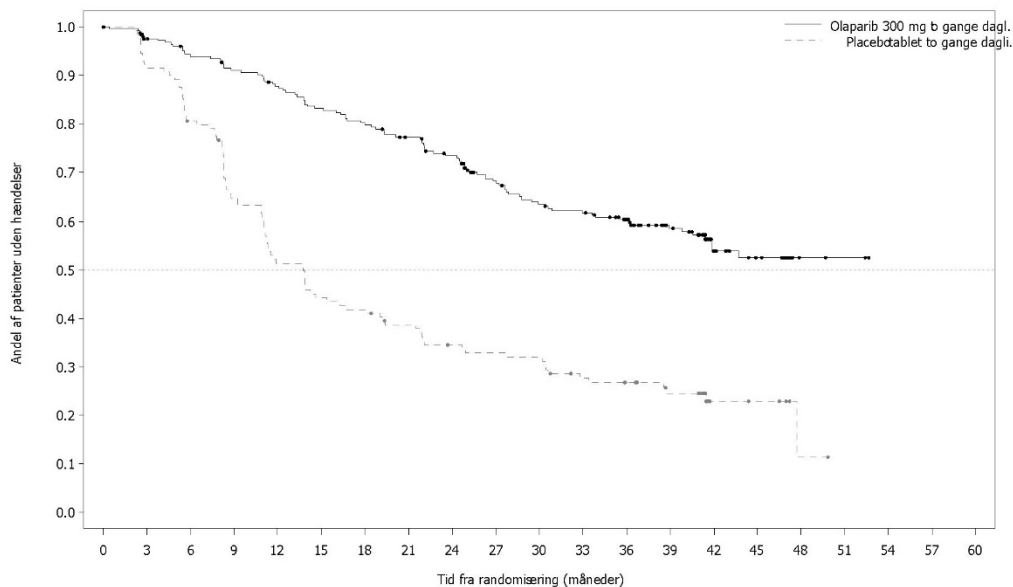
^b En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført med en Cox proportional hazards-model, der inkluderede respons på tidligere platinbaseret kemoterapi (CR eller PR) som kovariat.

^c Af de 97 patienter i placeboarmen, som fik efterfølgende behandling, fik 58 (60 %) en PARP-hæmmer.

^d Baseret på Kaplan-Meier estimer var andelen af patienter, der var i live efter 84 måneder, 67 % for olaparib *versus* 47 % for placebo.

bd To gange dagligt; NR Ikke nået; CI Konfidensinterval; PFS Progressionsfri overlevelse; PFS2 Tid til anden progression eller død; OS Samlet overlevelse; TFST Tid fra randomisering til første efterfølgende anti-cancerbehandling eller død.

Figur 1 SOLO1: Kaplan-Meier-plot af PFS hos nyligt diagnosticerede patienter med fremskreden *BRCA1/2m*-ovariecancer (51 % modenhed - investigatorvurdering)



Antal patienter i risiko:

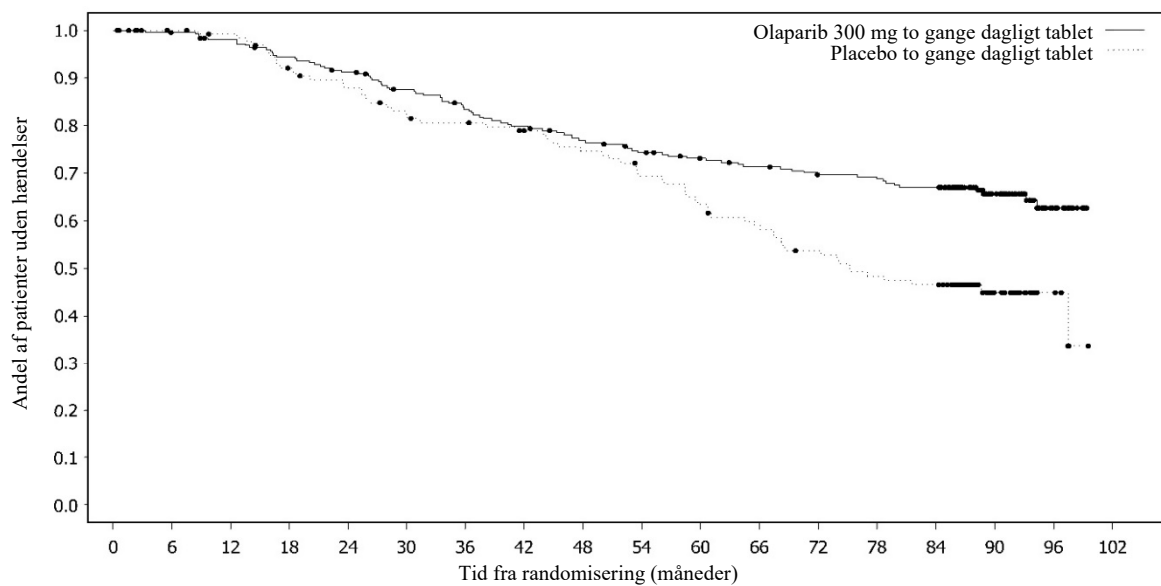
Olaparib 300 mg tablet to gange dagligt

260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Placebtablet to gange dagligt

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Figur 2 SOLO1: Kaplan-Meier-plot over OS hos nyligt diagnosticerede patienter med fremskreden *BRCA1/2m*-ovariecancer (38 % modenhed)



Antal patienter i risiko:

Olaparib 300 mg to gange dagligt tablet

260 252 246 236 227 214 203 194 185 177 170 165 159 157 153 79 21 0

Placebo to gange dagligt tablet

131 128 125 114 108 100 97 92 87 80 73 67 60 54 52 21 6 0

Der blev observeret konsistente resultater i subgruppen af patienter mht. påvist sygdom ved indtræden i studiet. Patienter med CR defineret af investigatoren havde HR på 0,34 (95 % CI 0,24-0,47); median PFS ikke opnået for olaparib vs. 15,3 måneder for placebo. Efter 24 og 36 måneder var henholdsvis 68 % og 45 % patienterne stadig i CR i olaparibarmen og 34 % og 22 % af patienterne i placeboarmen. Patienterne med PR ved indtræden i studiet havde PFS HR på 0,31 (95 % CI 0,18, 0,52; median PFS 30,9 måneder på olaparib vs. 8,4 måneder på placebo). Patienter med PR ved indtræden i studiet opnåede enten CR (15 % i olaparibarmen og 4 % i placeboarmen efter 24 måneder, forblev i CR efter 36 måneder) eller havde yderligere PR/stabil sygdom (43 % i olaparibarmen og 15 % i placeboarmen efter 24 måneder; 17 % i olaparibarmen og 15 % i placeboarmen efter 36 måneder). Andelen af patienter, som progredierede inden for 6 måneder efter den sidste dosis af platinbaseret kemoterapi, var 3,5 % for olaparib og 8,4 % for placebo.

Vedligeholdelsesbehandling af platin sensitiv recidiverende (PSR) ovariecancer SOLO2-studiet

Sikkerhed og virkning af olaparib som vedligeholdelsesbehandling af PSR ovariecancer, tubacancer eller primær peritoneal cancer blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie med patienter med germline *BRCA1/2*-muteret sygdom. Studiet sammenlignede virkningen af vedligeholdelsesbehandling med Lynparza [300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange daglig], som blev taget indtil progression med virkningen af placebo-behandling hos 295 patienter med *high-grade* serøs eller endometrioid PSR-ovariecancer (2:1 randomisering: 196 olaparib og 99 placebo), som opnåede respons (CR eller PR) efter afslutning af platinholdig kemoterapi.

Patienter, som havde fået to eller flere platinholdige regimer og hvis sygdom var vendt tilbage > 6 måneder efter afslutning af den næstsidste platinbaserede kemoterapi, blev inkluderet. Patienterne måtte ikke tidligere have fået olaparib eller anden behandling med PARP-inhibitorer. Patienterne kunne tidligere have fået bevacizumab, med undtagelse af den behandling, der lå umiddelbart før randomiseringen.

Der var evidens for, at alle patienter ved baseline havde *gBRCA1/2m*. Patienter med *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret enten ved germline-test i blod via en lokal test eller central test hos Myriad eller ved at teste en tumorprøve ved en lokal test. Der blev opdaget større strukturelle ændringer i *BRCA1/2* generne hos 4,7 % (14/295) af de randomiserede patienter.

Demografiske og *baseline* egenskaber var generelt godt afbalanceret mellem olaparib og placebo-armene. Medianalderen var 56 år i begge arme. Ovariecancer var den primære tumor hos >80 % af patienterne. Den mest almindelige histologiske type var serøs (>90 %), endometrioid histologi blev rapporteret hos 6 % af patienterne. I olaparib-armen havde 55 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 45 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen havde 61 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 39 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste patienter havde en ECOG performance status på 0 (81 %); der er ingen data for patienter med funktionsstatus 2 til 4. Platinfrit interval var >12 måneder hos 60 % og >6-12 måneder hos 40 % af patienterne. Respons på tidligere platinkemoterapi var fuldstændigt hos 47 % og delvist hos 53 % af patienterne. I olaparib- og placeboarmene havde henholdsvis 17 % og 20 % af patienterne tidligere modtaget bevacizumab.

Det primære endepunkt var PFS baseret på investigators vurdering under anvendelse af RECIST 1.1. Sekundære endepunkter omfattede PFS2; OS, TDT, TFST, TSST og HRQoL.

Studiet opfyldte sit primære mål og demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i investigatorvurderet PFS for olaparib sammenlignet med placebo med en HR på 0,30 (95 % CI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; median 19,1 måneder for olaparib vs 5,5 måneder for placebo). Investigatorvurderingen af PFS blev understøttet af en blindet, uafhængig, central radiologisk vurdering af PFS (HR 0,25; 95 % CI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; median 30,2 måneder for olaparib og 5,5 måneder for placebo). Efter 2 år forblev 43 % olaparibbehandlede patienter progressionsfrie i sammenligning med kun 15 % placebobehandlede patienter.

En sammenfatning af de primære, objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2 m* PSR-ovariecancer i SOLO2 er præsenteret i Tabel 3 og Figur 3.

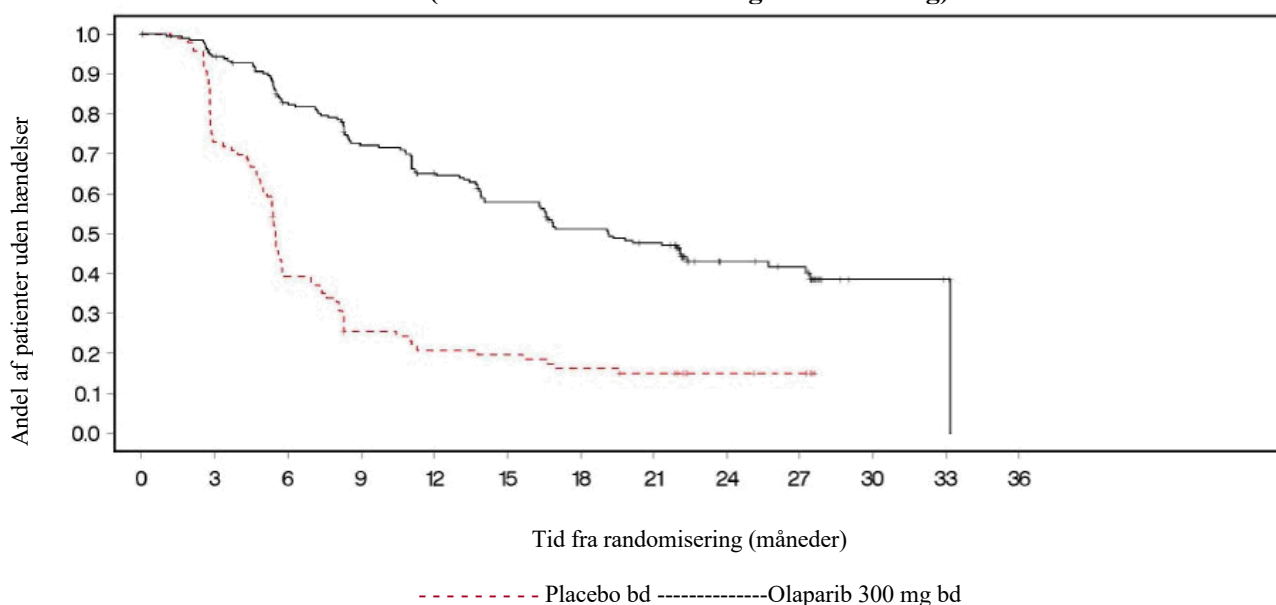
Tabel 3 Sammenfatning af de primære, objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2m* PSR-ovariecancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
PFS (63% modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet)	p<0,0001	

^a HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført under anvendelse af en Cox-proportional hazards-model, som inkluderede respons på tidligere platinbaseret kemoterapi (CR eller PR) og tid til sygdomsprogression (>6-12 måneder og >12 måneder) i den næstsidste platinbaserede kemoterapi som kovariater.

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse; CI Konfidensinterval

Figur 3 SOLO2: Kaplan-Meier-plot af PFS hos patienter med *gBRCA1/2m* PSR-ovariecancer (63 % modenhed - investigatorvurdering)



Antal patienter i risiko:

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

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse

Ved den endelige analyse af OS (61 % modenhed) var HR 0,74 (95 % CI 0,54-1,00; p=0,0537; median 51,7 måneder for olaparib *versus* 38,8 måneder for placebo) og opnåede ikke statistisk signifikans. De sekundære endepunkter TFST og PFS2 viste en vedvarende og statistisk signifikant forbedring for olaparib sammenlignet med placebo. Resultater for OS, TFST og PFS2 er vist i tabel 4 og figur 4.

Tabel 4 Sammendrag af centrale sekundære objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2m* PSR ovariecancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
OS (61 % modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Median tid (95 % CI), måneder	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
HR (95 % CI) ^a	0,74 (0,54-1,00)	
P-værdi (2-sidet)	p=0,0537	
TFST (71 % modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	139:196 (71)	86:99 (87)

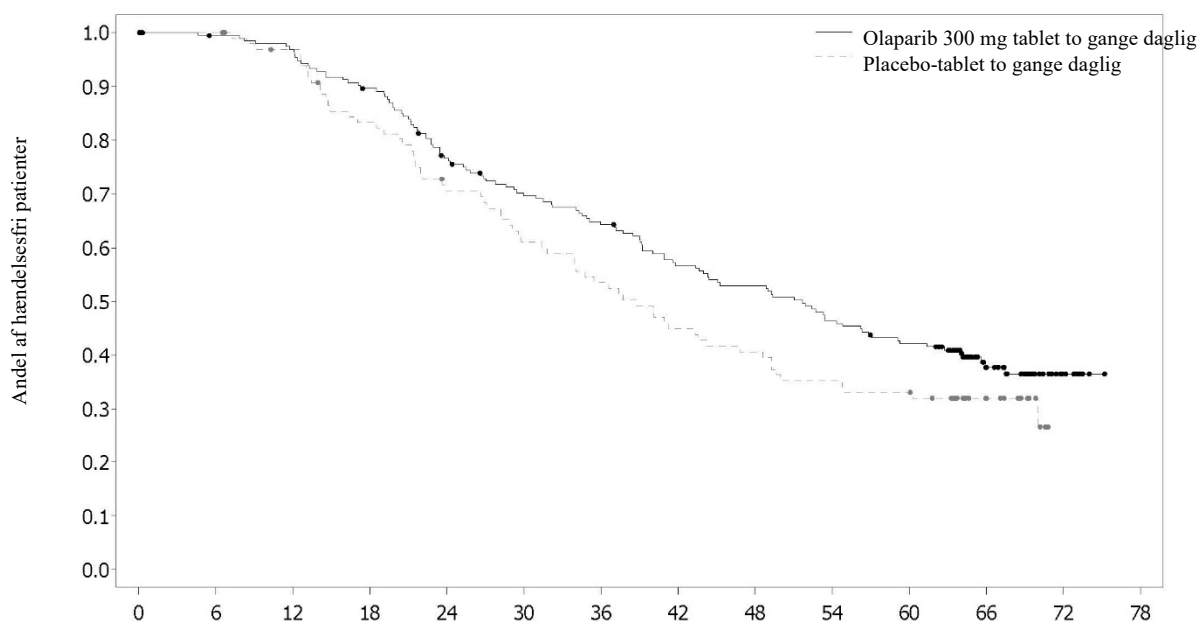
	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
Mediantid (måneder) (95% CI)	27,4 (22,6-NR)	7,2 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,37 (0,28-0,48)	
P-værdi* (2-sidet)	p<0,0001	
PFS2 (40% modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediantid (måneder) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P-værdi (2-sidet)	p=0,0002	

* Ikke kontrolleret for multiplicitet

^a HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført ved anvendelse af en Cox-proportional hazards-model, som inkluderede respons på tidligere platin-kemoterapi (CR eller PR) og tid til sygdomsprogression (> 6-12 måneder og > 12 måneder) i den næstsidste platinbaserede kemoterapi som kovariater.

bd To gange dagligt; NR ikke nået; CI konfidensinterval; PFS2 tid fra randomisering til anden progression eller død; TFST Tid fra randomisering til start af første, efterfølgende behandling eller død.

Figur 4 SOLO2: Kaplan-Meier-plot af OS hos patienter med gBRCA1/2m PSR-ovariecancer (61 % modenhed)



Antal patienter i risiko:	Tid fra randomisering (måneder)													
Olaparib 300 mg tablet to gange dagligt	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0	
Placebo to gange dagligt	99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

Blandt patienterne, der deltog i studiet med målbar sygdom (mål-læsioner ved *baseline*) blev der opnået en objektiv responsrate på 41 % i Lynparza-armen *versus* 17 % på placebo. Af de patienter, der blev behandlet med Lynparza, som deltog i studiet med tegn på sygdom (mål- eller ikke-mål-læsioner ved *baseline*), oplevede 15,0 % fuldt respons sammenlignet med 9,1 % af patienterne på placebo.

På tidspunktet for analysen af PFS var medianvarigheden af behandlingen 19,4 måneder for olaparib og 5,6 måneder for placebo. Størstedelen af patienterne forblev på startdosen 300 mg olaparib bd. Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 45,1 %, 25,1 % og 10,8 %. Dosisafbrydelserne forekom hyppigst i de første 3 måneder, og dosisreduktionerne i de første 3-6 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion var anæmi, kvalme og opkastning.

Resultater fra patientrapporterede oplysninger (PRO) indikerede ingen forskel mellem patienter behandlet med olaparib sammenlignet med placebo efter vurdering af ændringen fra *baseline* i TOI fra FACT-O.

Study 19 (D0810C00019)

Sikkerhed og effekt af olaparib som vedligeholdelsesbehandling i behandlingen af patienter med PSR ovariecancer, herunder patienter med tubacancer eller med primær peritoneal cancer, efter behandling med to eller flere platinholdige regimer, blev undersøgt i et stort randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II-studie (Study 19). Studiet sammenlignede effekten af vedligeholdelsesbehandling med Lynparza som blev taget indtil progression, med placebobehandling hos 265 (136 olaparib og 129 placebo) patienter med PSR *high-grade* serøs ovariecancer, som havde respons (CR eller PR) efter fuldførelse af platinholdig kemoterapi. Det primære endepunkt var PFS baseret på investigatorvurdering under anvendelse af RECIST 1.0. Sekundære effektendepunkter omfattede OS, sygdomskontrolrate (DCR) defineret som bekræftet CR/PR + SD (stabil sygdom), HRQoL og sygdomsrelaterede symptomer. Der blev også udført eksplorativ analyse af TFST og TSST.

Patienter, hvis sygdom var vendt tilbage >6 måneder efter afslutning af deres næstsidste platinbaserede kemoterapi, blev inkluderet. Deltagelse krævede ikke bevis for *BRCA1/2*-mutation (*BRCA*-mutationsstatus blev for nogle patienter bestemt retrospektivt). Patienterne måtte ikke tidligere have fået olaparib eller anden behandling med PARP-inhibitorer. Patienterne kunne tidligere have fået bevacizumab, med undtagelse af den behandling, der lå umiddelbart før randomiseringen. Gentaget behandling med olaparib var ikke tilladt efter progression under behandling med olaparib.

Patienter med *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret enten ved germline-test i blod via en lokal test eller med central test hos Myriad eller ved at teste en tumorprøve ved en lokal test udført af Foundation Medicine. Der blev opdaget større strukturelle ændringer i *BRCA1/2* generne hos 7,4 % (10/136) af de randomiserede patienter.

Demografiske og *baseline* egenskaber var generelt godt afbalanceret mellem olaparib- og placebo-armene. Medianalderen var 59 år i begge arme. Ovariecancer var den primære tumor hos 86 % af patienterne. I olaparib-armen havde 44 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 56 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen havde 49 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 51 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste patienter havde en ECOG performance status på 0 (77 %); der er ingen data for patienter med funktionsstatus 2 til 4. Platinfrit interval var > 12 måneder hos 60 % og 6-12 måneder hos 40 % af patienterne. Respons på tidligere platinbaseret kemoterapi var fuldstændigt hos 45 % og delvist hos 55 % af patienterne. I olaparib- og placeboarmene havde henholdsvis 6 % og 5 % af patienterne tidligere modtaget bevacizumab.

Studiet opfyldte sit primære mål og påviste en statistisk signifikant forbedring af PFS for olaparib i sammenligning med placebo i den samlede population med en HR på 0,35 (95 % CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; median 8,4 måneder for olaparib vs 4,8 måneder for placebo). Ved den endelige OS-analyse (skæringsdato for data (DCO) 9. maj 2016) ved 79 % modenhed var hazard ratio ved sammenligning af olaparib med placebo 0,73 (95 % CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (opnåede ikke det præspecificerede signifikansniveau på $< 0,0095$); median 29,8 måneder for olaparib *versus* 27,8 måneder for placebo). I den olaparibbehandlede gruppe forblev 23,5 % ($n = 32/136$) af patienterne på behandlingen i ≥ 2 år sammenlignet med 3,9 % ($n = 5/128$) af patienterne på placebo. Selvom antallet af patienter var begrænset, forblev 13,2 % ($n = 18/136$) af patienterne i den olaparibbehandlede gruppe på behandlingen i ≥ 5 år sammenlignet med 0,8 % ($n = 1/128$) i placebogruppen.

En planlagt sub-gruppeanalyse identificerede patienter med *BRCA1/2*-muteret ovariecancer ($n = 136$, 51,3 %; heraf 20 patienter, som havde en somatisk tumor-*BRCA1/2*-mutation) som den sub-gruppe, der opnåede den største kliniske fordel af vedligeholdelsesbehandling med olaparib monoterapi. Der blev også observeret en fordel hos patienter med *BRCA1/2*-vildtype/varianter af usikker betydning (*BRCA1/2 wt/VUS*), selvom dette var af mindre størrelsesorden. Der var ingen strategi for multiple tests for sub-gruppeanalyserne.

En sammenfatning af de primære objektive resultater for patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR-ovariecancer i Study 19 er præsenteret i Tabel 5 og for alle patienter i Study 19 i Tabel 5 og Figur 5.

Tabel 5 Sammenfatning af de primære objektive resultater for alle patienter og patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR-ovariecancer i Study 19

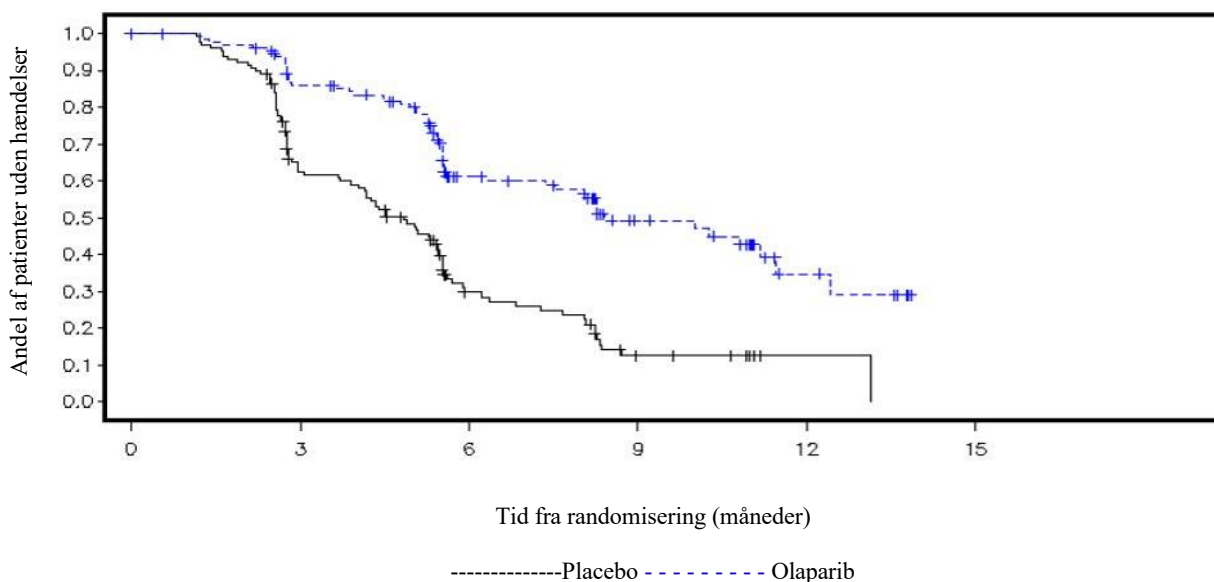
	Alle patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muteret		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
PFS – DCO 30. juni 2010						
Antal hændelser:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Samlet antal patienter (%)						
Mediantid (måneder) (95 % CI)	8,4 (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-værdi (2-sidet)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Alle patienter består af følgende sub-grupper: *BRCA1/2*-muteret, *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2*-status ukendt (11 patienter med ukendt status, ikke vist som en separat undertype i tabellen).

^b HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført under anvendelse af en Cox-proportional hazards-model med faktorer for behandling, etnisk oprindelse, platin sensitivitet og respons på endelig platinbehandling.

PFS Progressionsfri overlevelse; DCO Skæringsdato for data; CI Konfidensinterval; NR Ikke opnået.

Figur 5 Study 19: Kaplan-Meier-plot af PFS i FAS (58 % modenhed - investigatorvurdering) DCO 30. juni 2010



Antal patienter i risiko:

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

DCO Skæringsdato for data; FAS Fuldt analysesæt; PFS progressionsfri overlevelse

Et sammendrag af de vigtigste sekundære objektive resultater for patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovariecancer i Study 19 er vist i Tabel 6 og for alle patienter i Study 19 i Tabel 6 og Figur 6.

Tabel 6 Sammendrag af vigtigste sekundære objektive resultater for alle patienter og patienter med *BRCA1/2* muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovariecancer i Study 19

	Alle patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muteret		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
OS - DCO 09 maj 2016						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2- sided) [*]	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 maj 2016						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2- sided) [*]	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Der var ingen strategi for multiple tests for subgruppeanalyserne eller for alle patienterne TFST.

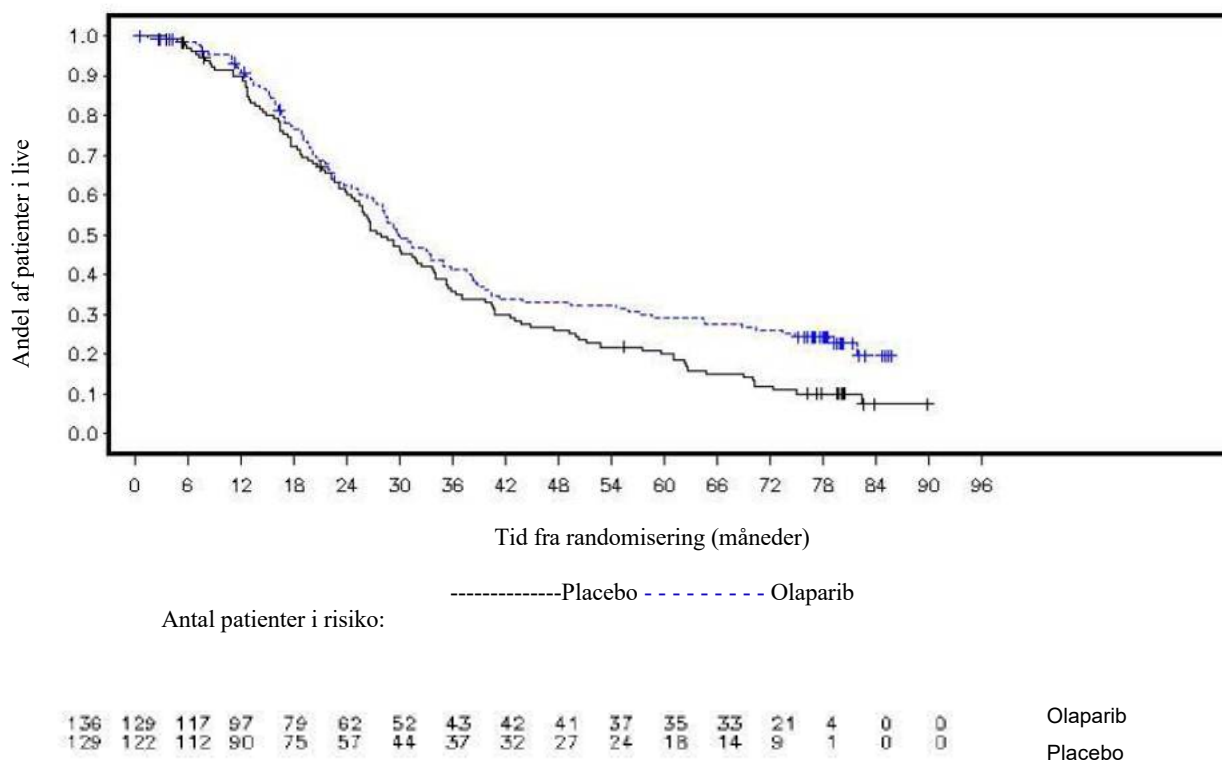
^a Alle patienter består af følgende subgrupper: *BRCA1/2*-muteret, *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2*-status ukendt (11 patienter med status ukendt, ikke vist som en separat undergruppe i tabellen).

^b HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført ved anvendelse af en Cox proportional hazards-model med faktorer for behandling, etnisk oprindelse, platinsensivitet og respons på endelig platinbehandling.

^c Ca. en fjerdedel af placebobehandlede patienter i den *BRCA*-muterede subgruppe (14/62; 22,6%) modtog en efterfølgende PARP-hæmmer.

OS Samlet overlevelse; DCO data cut off; CI konfidensinterval; TFST tid fra randomisering til start af første efterfølgende behandling eller død.

Figur 6 Study 19: Kaplan Meier-plot af OS i FAS (79 % modenhed) DCO 9. maj 2016



DCO Skæringsdato for data; FAS Fuldt analysesæt; OS Samlet overlevelse

På tidspunktet for analysen af PFS var medianvarigheden af behandlingen 8 måneder for olaparib og 4 måneder for placebo. Størstedelen af patienterne forblev på startdosen olaparib. Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 34,6 %, 25,7 % og 5,9 %. Dosisafbrydelserne og -reduktionerne forekom hyppigst i de første 3 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion var kvalme, anæmi, opkastning, neutropeni og træthed. Forekomsten af bivirkningen anæmi var 22,8% (CTCAEgrad ≥ 3 7,4%).

Resultater fra patientrapporterede oplysninger (PRO) indikerede ingen forskel mellem patienterne behandlet med olaparib sammenlignet med placebo målt ved forbedrings- og forværringsrater i TOI og FACT-O total.

OPINION-studiet

I OPINION, et fase IIIb enkeltarms-, multicenterstudie, blev olaparib undersøgt som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med PSR ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer efter 2 eller flere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke havde en kendt risikogivende eller formodet risikogivende *gBRCA*-mutation. Patienter, hvis sygdom var i respons (CR eller PR) efter afslutning af platinbaseret kemoterapi, blev inkluderet. I alt blev 279 patienter inkluderet i dette studie og modtog olaparib-behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Baseret på central testning blev 90,7 % bekræftet med en ikke-*gBRCA*m-status; derudover blev 9,7 % identificeret som *sBRCA*m.

Det primære endepunkt var investigatorvurderet PFS ifølge modificeret RECIST v1.1. Sekundære endepunkter inkluderede OS.

Når det blev brugt som vedligeholdelsesbehandling, viste Olaparib klinisk aktivitet hos patienter med ikke-*gBRCA*m PSR-ovariecancer. I den endelige analyse af samlet overlevelse (DCO 17. september 2021) var OS-data 52,3 % modne.

Et sammendrag over det primære PFS og OS sekundære objektive resultat for patienter med ikke-*gBRCA*m PSR-ovariecancer i OPINION er vist i tabel 7.

Tabel 7 Sammenlægning over de vigtigste objektive resultater for ikke-*gBRCA*m-patienter med PSR-ovariecancer i OPINION

	Olaparib tabletter 300 mg bd
PFS (75 % modenhed) (DCO 2 oktober 2020)	
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	210: 279 (75,3)
Median PFS (95 % CI), måneder ^a	9,2 (7,6; 10,9)
OS (52,3 % modenhed) (DCO 17. september 2021)	
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	146: 279 (52,3)
Median OS (95 % CI), måneder ^a	32,7 (29,5; 35,3)

^a Udregnet ved hjælp af Kaplan-Meiers teknik.

Konfidensintervaller for median PFS og OS blev udledt baseret på Brookmeyer Crowleys metode.

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse; OS Samlet overlevelse; DCO Skæringsdato for data; CI Konfidensinterval.

Førstelinjeverdigholdsbehandling af HRD-positiv fremskreden ovariecancer

PAOLA-1 studiet

PAOLA-1 var et fase III randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, der sammenlignede virkningen og sikkerheden af Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to gange dagligt) i kombination med bevacizumab (15 mg/kg legemsvægt givet en gang hver 3. uge som intravenøs infusion) *versus* placebo plus bevacizumab til vedligeholdelsesbehandling af fremskreden (FIGO Stage III-IV) *high-grade* epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer efter platinbaseret førstelinjekemoterapi og bevacizumab. Behandlingen med bevacizumab varede i alt op til 15 måneder/22 cyklusser, inklusive perioden med kemoterapi og givet som vedligeholdelse.

I studiet blev 806 patienter randomiseret (2:1 randomisering: 537 olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab), der ikke havde nogen tegn på sygdom (NED) på grund af fuldstændig kirurgisk resektion, eller som opnåede komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) efter afslutning af platinbaseret førstelinjekemoterapi og bevacizumab. Patienterne havde gennemført mindst 4 og maksimalt 9 cyklusser, hvor størstedelen (63 %) havde modtaget 6 cyklusser af platin-taxanbaseret førstelinjekemoterapi, herunder mindst 2 cyklusser med bevacizumab i kombination med de 3 sidste cyklusser af kemoterapi. Median-antallet af bevacizumab-cyklusser før randomisering var 5.

Patienterne blev stratificeret efter førstelinjebehandlingsresultat (tidspunkt for og resultat af cytoreduktiv kirurgi og respons på platinbaseret kemoterapi) og *tBRCA*m-status, bestemt ved potentiel lokal testning. Patienterne fortsatte med bevacizumab i vedligeholdelsesregi og startede behandlingen med Lynparza efter mindst 3 uger og op til maksimalt 9 uger efter afslutningen af deres sidste dosis kemoterapi. Behandling med Lynparza fortsatte indtil progression af den underliggende sygdom, uacceptabel toksicitet eller i op til 2 år. Patienter, der efter den behandlende læges opfattelse kunne få yderligere fordel ved kontinuerlig behandling, kunne behandles ud over de 2 år.

Demografiske og *baseline*-egenskaber var afbalanceret mellem begge arme i ITT-populationen og i de biomarkørdefinerede undergrupper ved *tBRCA*m (prospektivt og retrospektivt defineret), GIS og HRD-status (defineret i dette studie ved en kombination af begge biomarkører). Patienternes medianalder var samlet 61 år. De fleste patienter i begge arme havde en ECOG-præstationsstatus på 0 (70 %). Ovariecancer var den primære tumor hos 86 % af patienterne. Den mest almindelige histologiske type var serøs (96 %), og endometrioidhistologi blev rapporteret hos 2 % af patienterne. De fleste patienter blev diagnosticeret i FIGO stadie IIIC (63 %). Alle patienterne havde modtaget platinbaseret førstelinjebehandling og bevacizumab. Patienterne blev ikke begrænset af det kirurgiske resultat, idet 63 % havde fuldstændig cytoreduktion ved indledende eller interval-tumorreduktionskirurgi, og 37 % havde resterende makroskopisk sygdom. 30 % af patienterne i begge arme var *tBRCA*m ved screening. Demografiske og *baseline*-karakteristika i biomarkørundergrupperne var i overensstemmelse med dem i ITT-populationen. I den HRD-positiv undergruppe havde 65 % af patienterne fuldstændig cytoreduktion, og 35 % af patienterne havde resterende makroskopisk

sygdom. I den samlede inkluderede patientpopulation var 30 % af patienterne i begge arme *tBRCAm* (risikogivende/patogen mutation) ved screening ved lokal testning, og for 4 % af patienterne var *BRCAm*-status ukendt. Retrospektiv analyse af tilgængelige kliniske prøver blev udført hos 97 % af patienterne for at bekræfte *tBRCAm*-status og undersøge genomisk ustabilitetsscore som beskrevet ovenfor. Blandt non-*tBRCAm* patienter havde 29 % (19 % af den samlede population) positiv GIS foruddefineret i dette studie som sammensat score ≥ 42 . Når *tBRCAm*-status og positiv GIS blev kombineret, repræsenterede patienter med HRD-positiv, HRD-negativ og HRD-ukendt status i deres tumorer 48 %, 34 % og 18 % af den samlede patientpopulation.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som tid fra randomisering til progression og dette vurderet af investigator ved hjælp af modificerede Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 eller død. Sekundære effektendepunkter inkluderede tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2), samlet overlevelse (OS), tid fra randomisering til første efterfølgende anti-cancerbehandling eller død (TFST) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). Patienternes tumor blev vurderet på RECIST 1.1 ved *baseline* og hver 24. uge (CT/MRI ved 12 uger, hvis klinisk eller CA 125 progression) i op til 42 måneder eller indtil objektiv radiologisk sygdomsprogression.

Studiet nåede sit primære endepunkt i ITT-populationen, som demonstrerede en statistisk signifikant forbedring af den investigatorvurderede PFS for olaparib/bevacizumab sammenlignet med placebo/bevacizumab (HR 0,59, 95 % CI 0,49-0,72, $p < 0,0001$ med en median på 22,1 måneder for olaparib/bevacizumab *versus* 16,6 måneder for placebo/bevacizumab). Dette var i overensstemmelse med en BICR-analyse af PFS. Patienter defineret som biomarkørpositive (*tBRCAm*, GIS, HRD-status positive defineret som *tBRCAm* og/eller GIS-positive) opnåede imidlertid den største fordel.

Den endelige analyse af PFS2 (DCO 22. marts 2020, 53 % modenhed) i den samlede population var statistisk signifikant (HR 0,78, 95 % CI 0,64-0,95, $p = 0,0125$ med en median på 36,5 måneder for olaparib/bevacizumab *versus* 32,6 måneder for placebo/bevacizumab).

I den endelige analyse af OS (DCO 22. marts 2022) hos patienter med HRD-positiv status (*tBRCAm* og/eller GIS) var der en numerisk forbedring i OS med olaparib/bevacizumab-armen i forhold til placebo/bevacizumab-armen (se tabel 8).

I *tBRCAm* som randomiseret undergruppe (241/806 patienter) var median PFS for olaparib/bevacizumab-armen 37,2 måneder *versus* 22,0 måneder for placebo/bevacizumab-armen (HR=0,34, 95% CI 0,23, 0,51). I den endelige analyse af samlet overlevelse (DCO 22. marts 2022) udviser *tBRCAm* som randomiseret undergruppe en numerisk reduktion i risikoen for død for olaparib/bevacizumab sammenlignet med placebo/bevacizumab (HR 0,63; 95 % CI 0,41; 0,97).

Effektresultater i andre biomarkørundergruppeanalyser baseret på retrospektivt analyserede tumorprøver er vist i tabel 8.

Tabel 8

Sammendrag af de vigtigste virkningsresultater for patienter med homolog rekombinationsmangel (HRD)-positiv status defineret som enten *tBRCAm* og/eller GIS hos patienter med fremskreden ovariecancer i PAOLA-1

	<i>tBRCAm</i> ^{*, c} (n=235)		GIS-positiv (HRD-positiv eksklusive <i>tBRCAm</i>) ^{*, d} (n=152)		HRD-positiv [*] (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
PFS, bedømt af investigator (46 % modenhed) DCO 22. marts 2019^a						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Median tid (måneder)	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, bedømt af investigator (40 % modenhed) DCO 22. marts 2020						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Median tid (måneder)	NR	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)	
Endelig OS (42 % modenhed) DCO 22. marts 2022						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Median tid (måneder)	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; 1,13)		0,62 (0,45; 0,85)	

* Forud planlagt undergruppe

^a Baseret på Kaplan-Meier-estimer, andelen af patienter, der var progressionsfrie ved 12 og 24 måneder, var 89 % and 66 % for olaparib/bevacizumab versus 71 % og 29 % for placebo/bevacizumab.

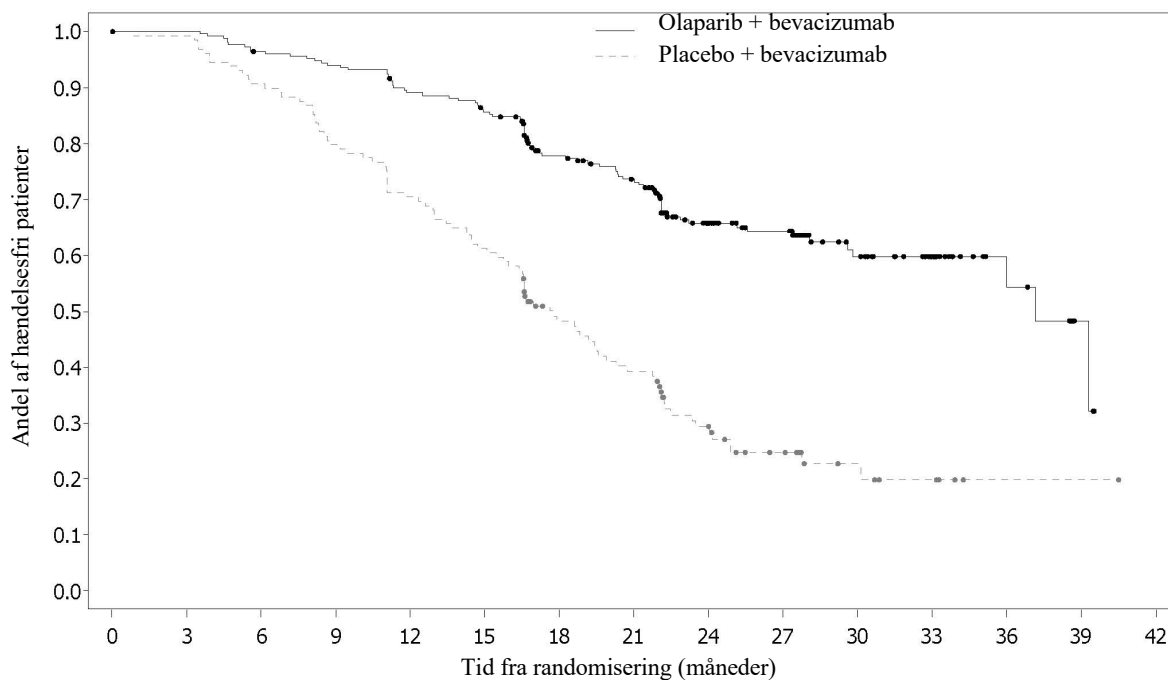
^b En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført ved hjælp af en Cox-proportional hazards-model stratificeret efter førstelinjebehandlingsresultat ved screening og laboratoriescreening af tBRCA-status.

^c tBRCAm-status ved Myriad

^d HRD-positiv eksklusive tBRCAm blev defineret som Genomisk ustabilitetsscore (GIS) ved Myriad ≥ 42 (præspecificeret cut-off)

CI Konfidensinterval; HR Hazard ratio; NR ikke opmået

Figur 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier-plot af PFS for patienter med fremskreden ovariecancer defineret som HRD-positive i PAOLA-1 (46 % modenhed – bedømt af investigator)



Antal patienter i risiko:

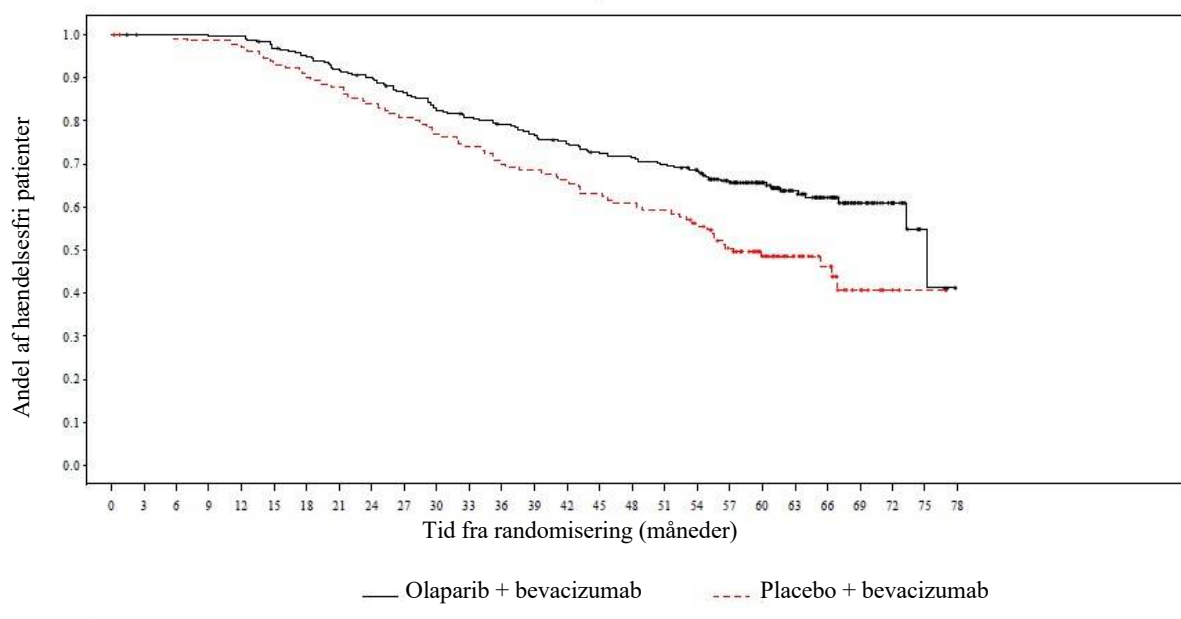
Olaparib + bevacizumab

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

Placebo + bevacizumab

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

Figur 8 PAOLA-1: Kaplan-Meier-plot, Endelig samlet overlevelse efter HRD-positiv status (inklusive tBRCAm) (DCO 22. marts 2022)



Antal patienter i risiko:

255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0	Olaparib + bevacizumab
132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0	Placebo + bevacizumab

Adjuverende behandling af germline BRCA-muteret tidlig højrisiko-brystcancer
OlympiA

Sikkerheden og virkningen af olaparib som adjuverende behandling hos patienter med germline *BRCA1/2*-mutationer og HER2-negativ tidlig højrisiko-brystcancer, som havde afsluttet endelig lokal behandling og neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie med parallelle grupper (*OlympiA*). Patienterne skulle have gennemført mindst 6 cyklusser med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi indeholdende antracykliner, taxaner eller begge dele. Forudgående platinholdig kemoterapi for tidligere cancer (f.eks. ovarie) eller som adjuverende eller neoadjuverende behandling af brystcancer var tilladt. Højrisikopatienter med tidlig brystcancer blev defineret som følger:

- patienter, der tidligere har modtaget neoadjuverende kemoterapi: patienter med enten tredobbelt negativ brystcancer (TNBC) eller hormonreceptor-positiv brystcancer skal have haft residual invasiv cancer i brystet og/eller i resekerede lymfeknuder (ikke-patologisk komplet respons) på tidspunktet for operation. Derudover skal patienter med hormonreceptor-positiv brystcancer have haft en CPS&EG-score på ≥ 3 baseret på præ-behandlingens kliniske og post-behandlingens patologiske stadie (CPS), østrogenreceptor (ER)-status og histologisk grad, som vist i tabel 9.

Tabel 9 Tidlig brystcancerstadie, receptorstatus og krav til scoringsgrad for inklusion i studiet*

Stadie/karakteristika		Point
Klinisk stadie (præ-behandling)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Patologisk stadie (post-behandling)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Receptorstatus	ER-positiv	0

Stadie/karakteristika		Point
Nukleær grad	ER-negativ	1
	Nukleær grad 1-2	0
	Nukleær grad 3	1

* Samlet score på ≥ 3 påkrævet for patienter med hormonreceptor-positiv brystcancer.

- patienter, der tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi: patienter med tredobbelt negativ brystcancer (TNBC) skal have haft lymfeknude-positiv eller negativ sygdom med en primær tumor på ≥ 2 cm; HR-positiv, HER2-negativ patienter skal have haft ≥ 4 patologisk bekræftede positive lymfeknuder.

Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten olaparib 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt (n=921) eller placebo (n=915). Randomisering blev stratificeret efter hormonreceptorstatus (HR-positiv/HER2-negativ *versus* TNBC), efter tidligere neoadjuverende *versus* adjuverende kemoterapi og efter tidligere platinholdig kemoterapi til nuværende brystcancer (ja *versus* nej). Behandlingen fortsatte i op til 1 år, eller indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter med HR-positive tumorer modtog også endokrin behandling.

Det primære endepunkt var invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS), defineret som tiden fra randomisering til dato for første recidiv, hvor recidiv er defineret som invasiv lokal/regional, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystcancer, ny cancer eller død uanset årsag. Sekundære mål omfattede OS, Fjern sygdomsfri overlevelse (DDFS, defineret som tiden fra randomisering indtil tegn på første fjernrecidiv af brystcancer), forekomst af nye primære kontralaterale brystcancertyper (invasive og ikke-invasive), ny primær ovariecancer, ny primær tubacancer og ny primær peritonealcancer, og patientrapporterede resultater (PRO) ved hjælp af FACIT-Fatigue- og EORTC QLQ-C30-spørgeskemaer.

Der blev brugt central test hos Myriad eller lokal *gBRCA*-test, hvis tilgængelig, til at fastslå patientens egnethed til studiet. Inkluderede patienter baseret på lokale *gBRCA*-testresultater afgav en prøve til retrospektiv bekræftende testning. Ud af 1 836 patienter inkluderet i OlympiA blev 1 623 bekræftet som *gBRCA*m ved central test, enten prospektivt eller retrospektivt.

Demografiske og *baseline*-karakteristika var velafbalancerede mellem de to behandlingsarme. Medianalderen var 42 år. 67 % af patienterne var hvide, 29 % asiatiske og 2,6 % sorte. To patienter (0,2 %) i olaparib-armen og fire patienter (0,4 %) i placebo-armen var mænd. 61 % af patienterne var præmenopausale. 89 % af patienterne havde ECOG-præstationsstatus på 0 og 11 % ECOG PS 1. 82 % af patienterne havde TNBC, og 18 % havde HR-positiv sygdom. 50 % af patienterne havde tidligere modtaget neoadjuverende og 50 % havde tidligere modtaget adjuverende kemoterapi. 94 % af patienterne fik antracyclin og taxan. Samlet set havde 26 % af patienterne tidligere modtaget platinholdig kemoterapi for brystcancer. I olaparib- og placebo-armene fik henholdsvis 87 % og 92 % af patienterne med HR-positiv sygdom samtidig endokrin behandling. Samlet set modtog 89,5 % af patienterne med HR-positiv sygdom en endokrin behandling, der omfattede letrozol (23,7 %), tamoxifen (40,9 %), anastrozol (17,2 %) eller exemestan (14,8 %).

Studiet opfyldte sit primære endepunkt, hvilket viste en statistisk signifikant forbedring af IDFS i olaparib-armen sammenlignet med placebo-armen. 284 patienter havde IDFS-hændelser; dette repræsenterede 12 % af patienterne i olaparib-armen (fjern 8 %, lokal/regional 1,4 %, kontralateral invasiv brystcancer 0,9 %, anden primær malignitet end bryst 1,2 %, dødsfald 0,2 %) og 20 % af patienterne i placebo-armen (fjern 13 %, lokal/regional 2,7 %, kontralateral invasiv brystcancer 1,3 %, ikke-bryst, anden primær malignitet 2,3 %, dødsfald 0 %). Der blev også observeret en statistisk signifikant forbedring af DDFS i olaparib-armen sammenlignet med placebo-armen. Ved den næste planlagte OS-analyse blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i OS i olaparib-armen sammenlignet med placebo-armen. Virkningsresultater i FAS er vist i tabel 10 og figur 9 og 10.

Tabel 10 Virkningsresultater ved adjuverende behandling af patienter med germline *BRCA*-muteret tidlig brystcancer i OlympiA

	Olaparib 300 mg bd (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS (15 % modenhed) – DCO 27. marts 2020		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (99,5 % CI) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
P-værdi (2-sidet) ^b	0,0000073	
Procent (95 % CI) patienter, invasiv sygdomsfri efter 3 år ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
DDFS (13 % modenhed) – DCO 27. marts 2020		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (99,5 % CI) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
P-værdi (2-sidet) ^b	0,0000257	
Procent (95 % CI) patienter, fjern sygdomsfri efter 3 år ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
OS (10 % modenhed) – DCO 12. juli 2021		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (98,5 % CI) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	
P-værdi (2-sidet) ^b	0,0091	
Procent (95 % CI) patienter i live efter 3 år ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Procent (95 % CI) patienter i live efter 4 år ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

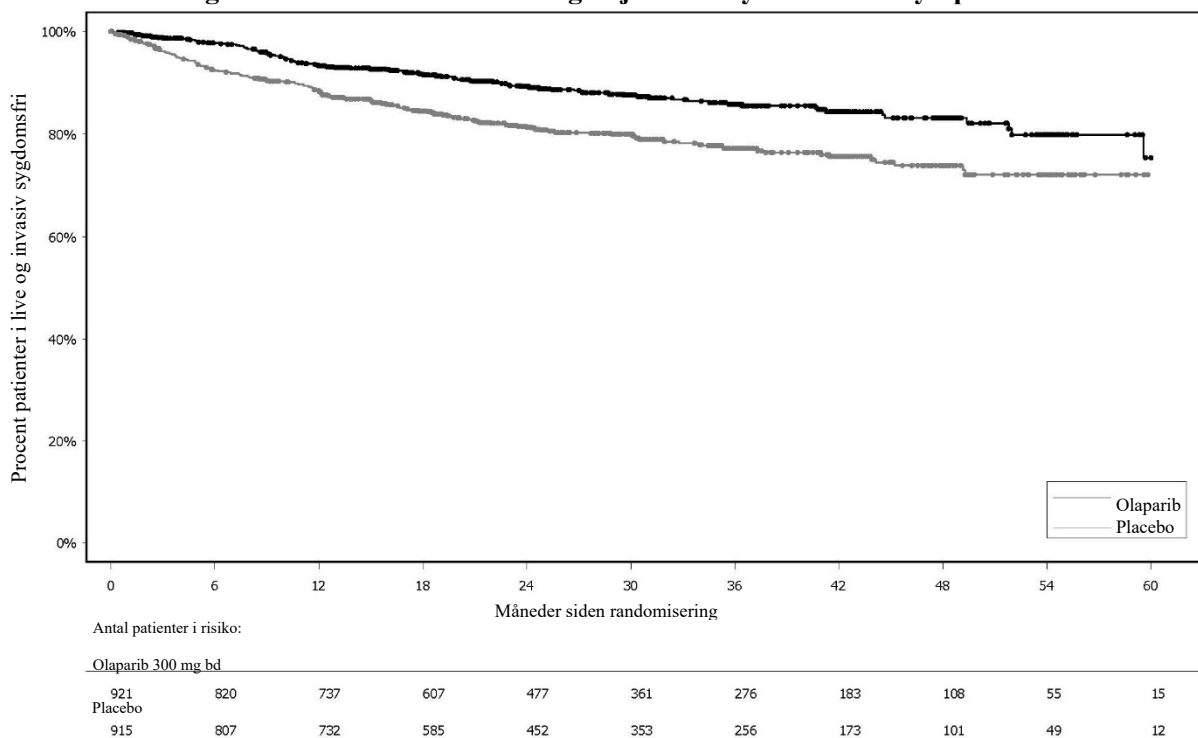
^a Baseret på den stratificerede Cox's proportional hazards-model, < 1 indikerer en lavere risiko med olaparib sammenlignet med placebo-armen.

^b P-værdi fra en stratificeret log-rank test.

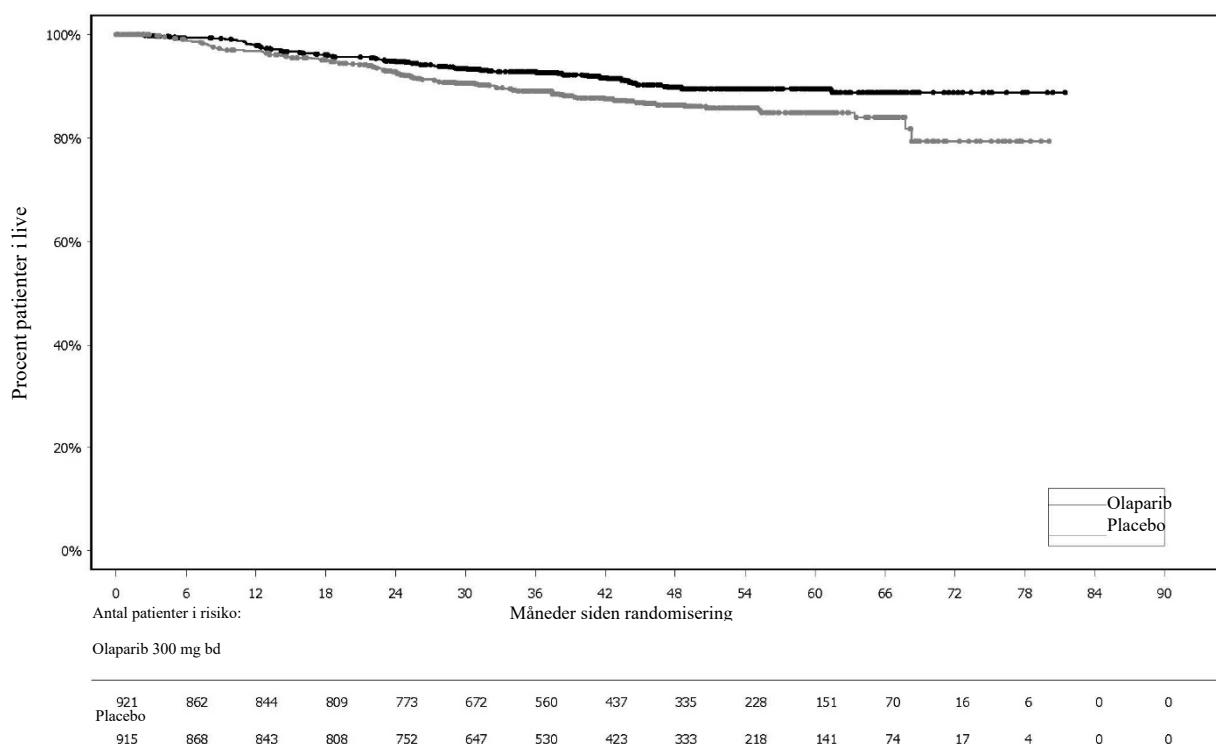
^c Procent beregnet ved hjælp af KM-estimer.

bd = to gange dagligt; CI = konfidensinterval; DDFS = fjern sygdomsfri overlevelse; IDFS = invasiv sygdomsfri overlevelse; KM = Kaplan-Meier; OS = samlet overlevelse.

Figur 9 Kaplan-Meier plot af IDFS ved adjuverende behandling af patienter med germline *BRCA*-muteret tidlig højrisiko-brystcancer i OlympiA



Figur 10 Kaplan-Meier plot af OS ved adjuverende behandling af patienter med germline BRCA-muteret tidlig højrisiko-brystcancer i OlympiA



*gBRCA1/2-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer
OlympiAD (Studie D0819C00003)*

Sikkerhed og virkning af olaparib hos patienter med *gBRCA1/2*-mutationer, der har HER2-negativ metastatisk brystcancer, blev undersøgt i et randomiseret, åben label, kontrolleret fase III-studie (OlympiAD). I dette studie blev 302 patienter med en bekræftet risikogivende eller formodet risikogivende *gBRCA*-mutation randomiseret 2:1 til at få enten Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to gange dagligt) eller lægens valg af kemoterapi (capecitabin 42 %, eribulin 35 % eller vinorelbin 17 %) indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret ved germline-test i blod via en lokal test eller central test hos Myriad. Patienterne blev stratificeret baseret på: modtagelse af tidligere kemoterapibehandlinger for metastatisk brystcancer (ja/nej), hormonreceptor (HR) positiv *versus* triple negativ (TNBC), tidligere platinbehandling mod brystcancer (ja/nej). Det primære endepunkt var PFS vurderet ved blindet uafhængig central vurdering (BICR) ved anvendelse af RECIST 1.1. De sekundære endepunkter omfattede PFS2, OS, objektiv responsrate (ORR) og HRQoL.

Patienterne skulle have fået behandling med et antracyclin, medmindre det var kontraindiceret, og et taxan i enten (neo)adjuverende eller metastatisk regi. Patienter med HR+ (ER og/eller PgR-positive) tumorer skulle have modtaget og have haft sygdomsprogression efter mindst en endokrin behandling (adjuverende eller metastatisk) eller skulle have sygdom, som den behandlende læge mente var uegnet til endokrin behandling. Tidligere behandling med platin var tilladt i metastatisk regi under forudsætning af, at der ikke havde været tegn på sygdomsprogression under platinbehandling, og i (neo)adjuverende regi under forudsætning af, at den sidste dosis blev givet mindst 12 måneder før randomisering. Ingen tidligere behandling med en PARP-inhibitor, herunder olaparib, var tilladt.

Demografiske og *baseline*-egenskaber var generelt velafbalancerede mellem olaparib- og komparator-armene (se tabel 11).

Tabel 11 Patientdemografiske og *baseline* egenskaber i OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Kemoterapi n=97
Alder - år (median)	44	45
Køn (%)		
Kvinder	200 (98)	95 (98)
Mænd	5 (2)	2 (2)
Race (%)		
Kaukasisk	134 (65)	63 (65)
Asiatisk	66 (32)	28 (29)
Andre	5 (2)	6 (6)
ECOG performance status (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Samlet sygdomsklassifikation		
Metastatisk	205 (100)	97 (100)
Lokalt fremskreden	0	0
Ny metastatisk brystcancer (%)	26 (13)	12 (12)
Hormonreceptorstatus (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
gBRCA-mutationstype (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 og gBRCA2	4 (2)	0
≥2 metastatiske steder (%)	159 (78)	72 (74)
Placering af metastaser (%)		
Udelukkende knogler	16 (8)	6 (6)
Andet	189 (92)	91 (94)
Målbar sygdom ved BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Progressiv sygdom på tidspunkt for randomisering (%)	159 (78)	73 (75)
Tumorgrad ved diagnose		
Veldifferentieret (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderat differentieret (G2)	52 (25)	23 (24)
Dårligt differentieret (G3)	108 (53)	55 (57)
Ikke differentieret (G4)	4 (2)	0
Kan ikke bedømmes	27 (13)	15 (16)
Manglende	9 (4)	2 (2)
Antal tidligere kemoterapilinjer mod metastatisk brystcancer (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Tidligere platinbaseret behandling (%)		
kun i (neo)adjuverende regi	12 (6)	6 (6)

kun metastatisk regi	40 (20)	14 (14)
i (neo)adjuverende og metastatisk regi	3 (1)	1 (1)
Tidligere behandling med antracyclin		
i (neo)adjuverende regi	169 (82)	76 (78)
metastatisk regi	41 (20)	16 (17)
Tidligere behandling med taxan		
i (neo)adjuverende regi	146 (71)	66 (68)
metastatisk regi	107 (52)	41 (42)
Tidligere behandling med antracyclin og taxan	204 (99,5)	96 (99)

Som efterfølgende behandling, modtog 0,5 % og 8 % af patienterne en PARP-inhibitor i henholdsvis behandlings- og komparator-armene; henholdsvis 29 % og 42 % af patienterne fik efterfølgende platinbehandling.

En statistisk signifikant forbedring af PFS, det primære effektresultat, blev påvist for olaparib-behandlede patienter sammenlignet med patienterne i komparator-armen (se tabel 12 og figur 11).

Tabel 12 Sammenfatning af de vigtigste effektresultater for patienter med gBRCA1/2-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer i OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	Kemoterapi
PFS (77 % modenhed) – DCO 9. december 2016		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediantid (måneder) (95 % CI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95 % CI)	0,58 (0,43-0,80)	
P-værdi (2-sidet) ^a	p=0,0009	
PFS2 (65 % modenhed) - DCO 25. september 2017^b		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediantid (måneder) (95 % CI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95% CI)	0,55 (0,39-0,77)	
P-værdi (2-sidet) ^a	p=0,0005	
OS (64 % modenhed) – DCO 25. september 2017		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet) ^a	p=0,5131	
Bekræftet ORR – DCO 9. december 2016		
Antallet objektive respondenter: Samlet antal patienter med målbar sygdom (%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23)
95% CI	44,2-59,9	13,3-35,7
DOR – DCO 9. december 2016		
Median, måneder (95% CI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

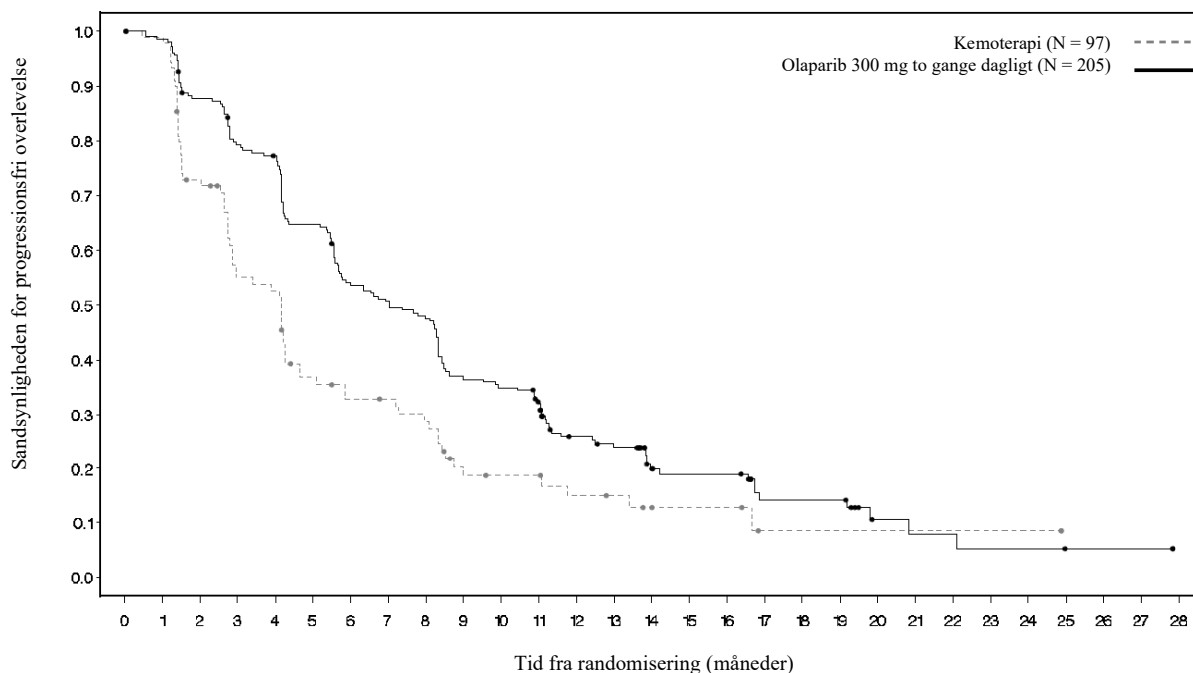
^a Baseret på stratificeret log-rank test

^b Post hoc-analyse

^c Median opfølgningstid hos censurerede patienter var 25,3 måneder for olaparib *versus* 26,3 måneder for komparator.

- ^d Bekræftet respons (ved BICR) var defineret som et registreret respons af enten CR/PR, bekræftet ved gentagen scanning ikke mindre end 4 uger efter besøget, hvor responset blev observeret første gang. I olaparib-armen havde 8 % med målbar sygdom et komplet respons *versus* 1,5 % af patienterne i komparator-armen; 74/167 (44 %) af patienterne i olaparib-armen havde et delvist respons *versus* 14/66 (21 %) af patienterne i kemoterapi-armen. I TNBC-patientsubgruppen blev ORR bekræftet hos 48 % (41/86) i olaparib-armen og (4/33) i komparator-armen. I HR+-patientsubgruppen blev ORR bekræftet hos 57 % (46/81) i olaparib-armen og 33 % (11/33) i komparator-armen.
- bd To gange dagligt; CI konfidensinterval; DOR Varighed af respons, DCO data cut off; HR hazard ratio; HR+ hormonreceptor positiv, ORR objektiv responsrate; OS samlet overlevelse; PFS progressionfri overlevelse; PFS2 Tid til anden progression eller død, TNBC triple negativ brystcancer.

Figur 11 OlympiAD: Kaplan-Meier-plot af BICR PFS hos patienter med *gBRCA1/2*-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer (77 % modenhed) DCO 9. december 2016



Antal patienter i risikogruppen

Olaparib 300 mg tablet to gange dagligt

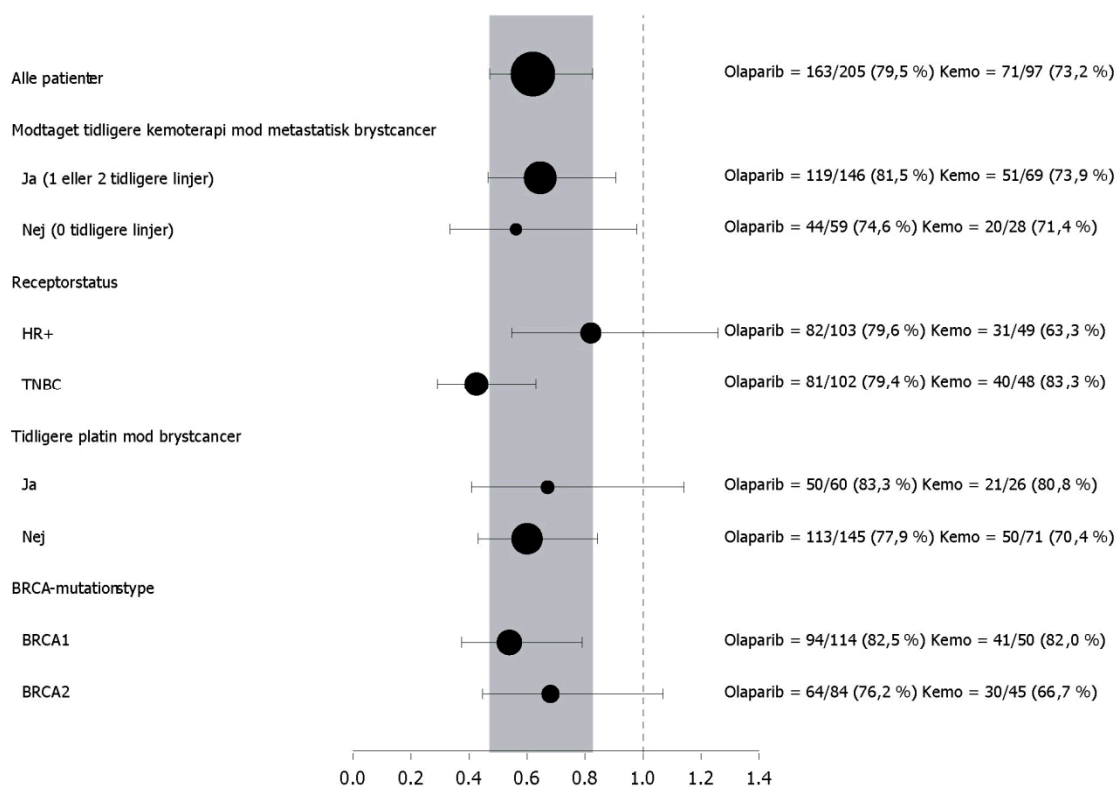
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Kemoterapi

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Konsistente resultater blev observeret i alle foruddefinerede patientsubgrupper (se figur 12). Subgruppeanalysen indikerede, at der var en fordel i PFS for olaparib *versus* komparator i TNBC (HR 0,43; 95 % CI: 0,29-0,63, n=152) og HR+ (HR 0,82; 95 % CI: 0,55-1,26, n=150) patientsubgrupperne.

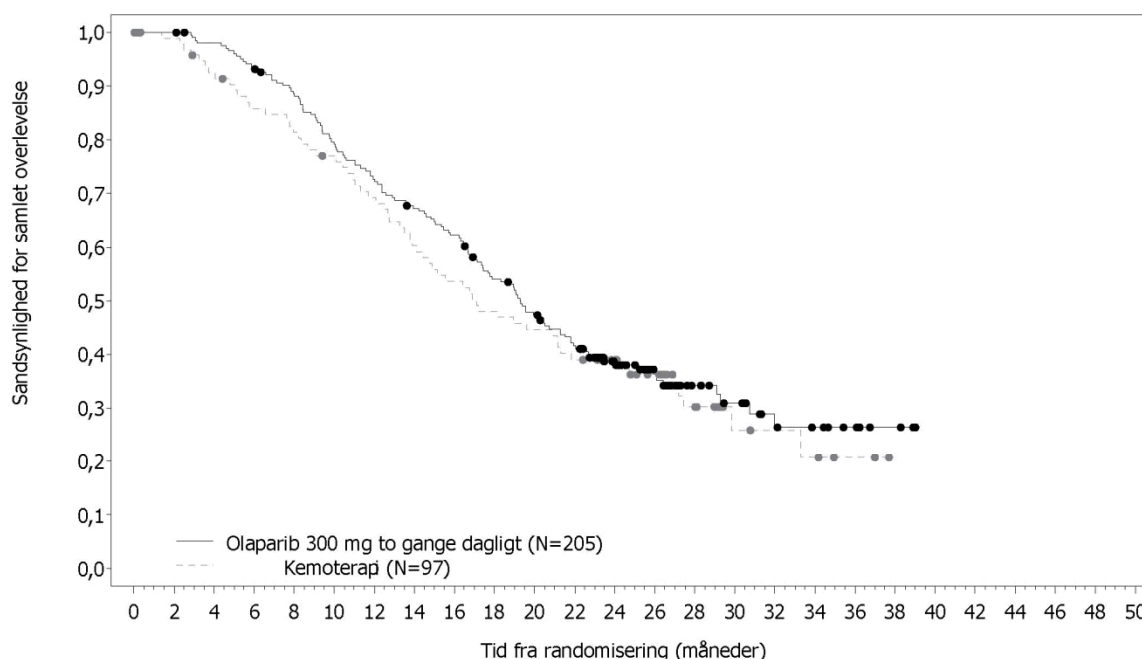
Figur 12 PFS (BICR), Forest-plot, efter præspecificeret subgruppe



I en post-hoc-analyse af subgruppen af patienter, der ikke havde udvist progression på ikke-platinholdig kemoterapi, var median PFS i olaparib-armen (n=22) 8,3 måneder (95 % CI 3,1-16,7) og 2,8 måneder (95 % CI 1,4-4,2) i kemoterapi-armen (n=16) med et HR på 0,54 (95 % CI 0,24-1,23). Antallet af patienter er imidlertid for begrænset til at træffe afgørende konklusioner om effekten i denne subgruppe.

Syv mandlige patienter blev randomiseret (5 olaparib og 2 komparator). På tidspunktet for PFS-analysen havde 1 patient et bekræftet delvist respons med en responsvarighed på 9,7 måneder i olaparib-armen. Der var ingen bekræftede responser i komparator-armen.

Figur 13 OlympiAD: Kaplan-Meier-plot af OS hos patienter med gBRCA1/2-muteret HER2-negativ metastatisk brystcancer (64 % modenhed) DCO 25. september 2017



Antal patienter i risiko:

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

OS-analyse hos patienter uden forudgående kemoterapi for metastatisk brystcancer indikerede fordele for disse patienter med en HR på 0,45 (95 % CI 0,27-0,77), mens for yderligere behandlingslinjer overskred HR 1.

Vedligeholdelse efter førstelinjebehandling af germline BRCA-muteret metastatisk adenocarcinom i pankreas:

POLO-studiet

Olaparibs sikkerhed og virkning som vedligeholdelsesbehandling blev undersøgt i et randomiseret (3:2) dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 154 patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som havde metastatisk adenocarcinom i pankreas. Patienterne fik enten Lynparza 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt (n=92) eller placebo (n=62) indtil radiologisk sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne måtte ikke have progredieret under platinbaseret førstelinjekemoterapi, og de skulle have modtaget mindst 16 ugers kontinuerlig platinbehandling, som kunne seponeres når som helst derefter pga. uacceptabel toksicitet, mens de resterende lægemidler fortsattes i overensstemmelse med planlagt regime eller uacceptabel toksicitet af andre komponenter. Patienter, der kunne tolerere et fuldstændigt platinholdigt kemoterapiregime indtil progression, har ikke været i betragtning til dette studie. Vedligeholdelsesbehandlingen blev initieret 4 til 8 uger efter sidste dosis af komponenter af førstelinjekemoterapien i fravær af progression, og hvis alle toksiciteter fra tidligere anticancerbehandling var afgjort som CTCAE grad 1, med undtagelse af alopeci, perifer neuropati af grad 3 og Hgb \geq 9 g/dl.

31 % af patienterne med germline BRCA1/2-mutationer blev identificeret fra tidligere lokale testresultater og 69 % af patienterne via central test. I olaparib-armen havde 32 % af patienterne en germline BRCA1-mutation, 64 % en germline BRCA2-mutation, og 1 % havde både germline

BRCA1- og germline *BRCA2*-mutationer. I placeboarmen havde 26 % af patienterne en germline *BRCA1*-mutation, 73 % en germline *BRCA2*-mutation, og ingen patienter havde både germline *BRCA1*- og germline *BRCA2*-mutationer. *BRCAM*-status for alle patienter identificeret ved hjælp af tidligere lokale testresultater blev bekræftet i de tilfælde de blev sendt til central test. 98 % af patienterne havde en risikogivende mutation og 2 % havde en formodet risikogivende mutation. Større omarrangeringer i *BRCA1/2*-generne blev detekteret hos 5,2 % (8/154) af de randomiserede patienter.

Demografiske og *baseline* karakteristika var generelt velbalancerede mellem olaparib- og placebo-armene. Medianalderen var 57 år i begge arme; 30 % af patienterne i olaparib-armen var ≥ 65 år sammenlignet med 20 % i placebo-armen. 58 % af patienterne i olaparib-armen og 50 % af patienterne i placebo-armen var mænd. I olaparib-armen var 89 % af patienterne hvide, og 11 % var ikke hvide; i placebo-armen var 95 % af patienterne hvide, og 5 % var ikke hvide. De fleste patienter havde en ECOG performance status på 0 (71 % i olaparib-armen og 61 % i placebo-armen). Overordnet set var metastaserne før kemoterapi placeret i lever 72 %, lunge 10 % og andre steder 50 %. Mediantiden fra den oprindelige diagnose til randomisering på tværs af begge arme var 6,9 måneder (interval 3,6 til 38,4 måneder).

I alt fik 75 % af patienterne FOLFIRINOX med en median på 9 cyklusser (interval 4-61), 8 % fik FOLFOX eller XELOX, 4 % fik GEMOX, og 3 % fik gemcitabin plus cisplatin; de resterende 10 % af patienterne fik andre kemoterapiregimer. Varigheden af førstelinjekemoterapi mod metastatisk sygdom var 4 til 6 måneder, >6 til <12 måneder og ≥ 12 måneder hos henholdsvis 77 %, 19 % og 4 % af patienterne i olaparib-armen og hos 80 %, 17 % og 3 % i placebo-armen med omkring 1 måned fra sidste dosis af komponenter af førstelinjekemoterapi til start af studiebehandlingen i begge arme. Som bedste respons på førstelinjekemoterapi havde 7 % af olaparib-patienterne og 5 % af placebo-patienterne et fuldstændigt respons, 44 % af olaparib-patienterne og 44 % af placebo-patienterne havde et delvist respons, og 49 % af olaparib- og 50 % af placebo-patienterne havde stabil sygdom. Ved randomisering blev der rapporteret om målbar sygdom hos 85 % og 84 % af patienterne i henholdsvis olaparib eller placebo-armen. Mediantiden fra påbegyndelse af den platinbaserede førstelinjekemoterapi til randomisering var 5,7 måneder (interval 3,4 til 33,4 måneder).

På tidspunktet for PFS-analyse var 33 % af patienterne i olaparib-armen og 13 % i placebo-armen stadig på studiebehandlingen. 49 % af patienterne i olaparib-armen og 74 % i placebo-armen fik efterfølgende behandling. 42 % af patienterne i olaparib-armen og 55 % i placebo-armen fik platin som efterfølgende behandling. 1 % af patienterne i olaparib-armen og 15 % i placebo-armen fik PARP-inhibitor som efterfølgende behandling. Ud af de 33 (36 %) og 28 (45 %) patienter, som fik en første efterfølgende platinholdig behandling i olaparib- og placebo-armen, blev stabil sygdom rapporteret hos henholdsvis 8 *versus* 6 patienter, hvorimod henholdsvis 1 *versus* 2 patienter havde responderet.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), defineret som tid fra randomisering til progression bestemt ved BICR under anvendelse af Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 modificeret til vurdering af patienter uden tegn på sygdom, eller død. Sekundære effektendepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2), tid fra randomisering til første efterfølgende anticancerbehandling eller død (TFST), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), responsrate, tid til respons og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL).

Studiet demonstrerede en statistisk signifikant forbedring af PFS for olaparib sammenlignet med placebo (tabel 13). BICR-vurdering af PFS var i overensstemmelse med en investigatorvurdering.

I den endelige analyse af OS var procentdelen af patienter, som var i live og med i opfølgning, 28 % i olaparib-armen og 18 % i placebo-armen.

Tabel 13 Effektræsultater for patienter med *gBRCA*m metastatisk adenocarcinom i pankreas i POLO

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (68 % modenhed)^{a,b} (BICR, DCO 15. januar 2019)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediantid, måneder (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-værdi (2-sidet)	p=0,0038	
OS (70 % modenhed)^e (DCO 21. juli 2020)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet)	p=0,3487	

^a Baseret på Kaplan-Meier-estimer var andelen af patienter, som var i live og progressionsfri efter 12 og 24 måneder 34 % og 22 % for olaparib *versus* 15 % og 10 % for placebo.

^b For PFS var median opfølgningstid hos censurerede patienter 9,1 måneder i olaparib-armen og 3,8 måneder i placebo-armen.

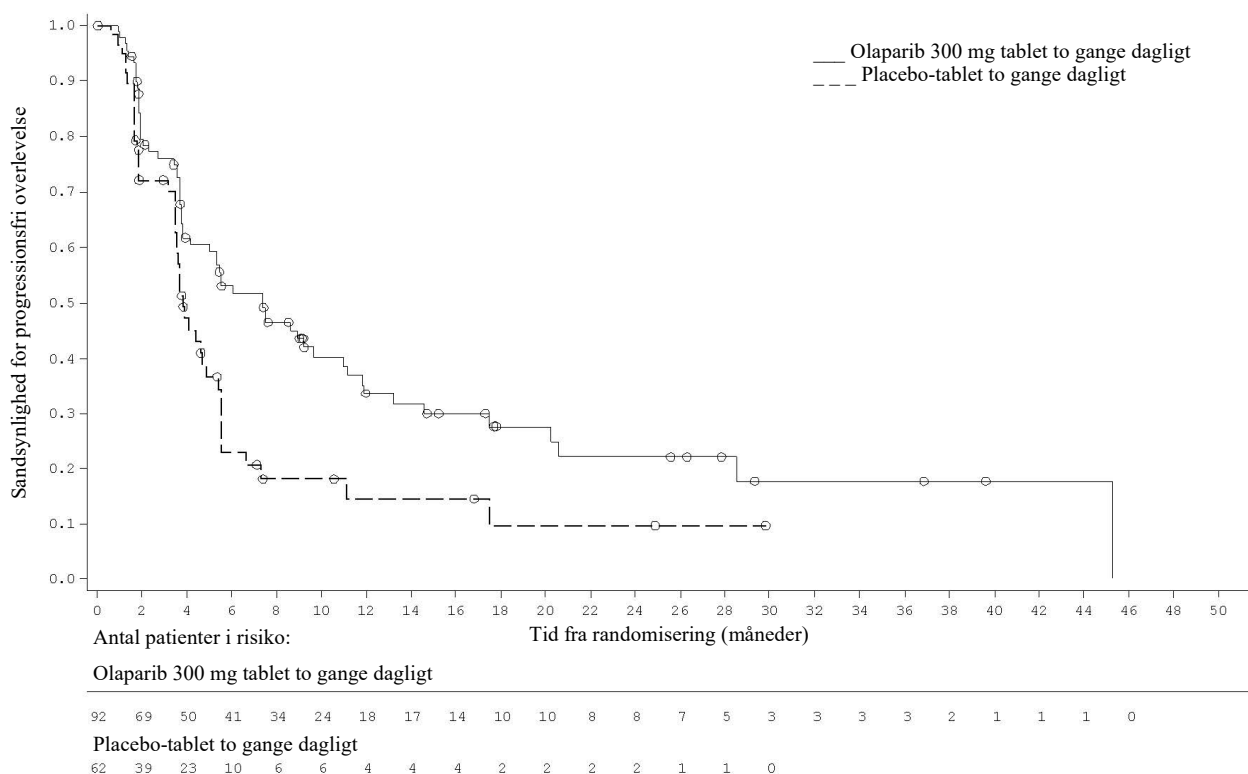
^c En værdi <1 favoriserer olaparib.

^d Analysen blev udført med anvendelse af en log-rank test.

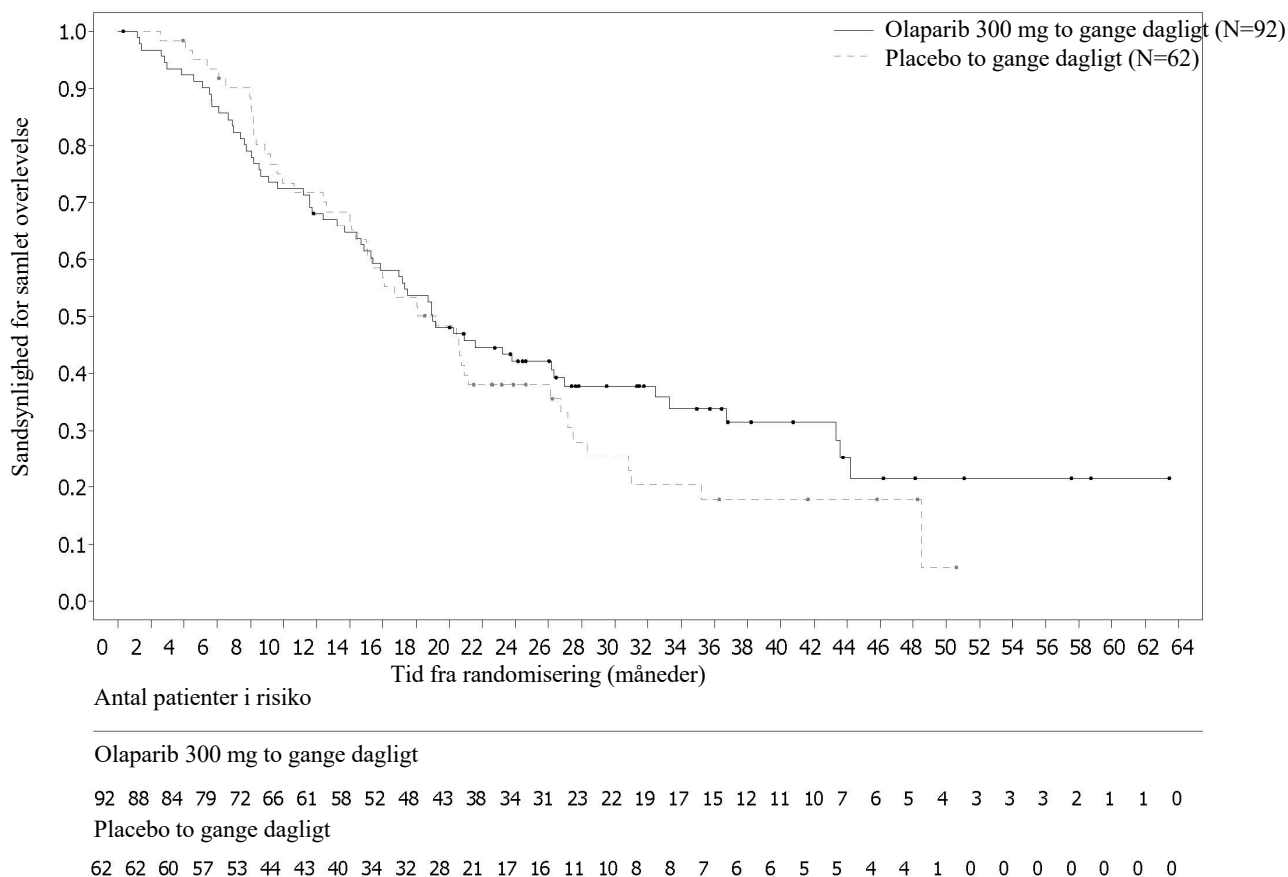
^e For OS var median opfølgningstid hos censurerede patienter 31,3 måneder i olaparib-armen og 23,9 måneder i placebo-armen.

bd To gange dagligt; CI Konfidensinterval; HR Hazard Ratio; OS Samlet overlevelse; PFS Progressionsfri overlevelse.

Figur 14 POLO: Kaplan-Meier-plot af PFS for patienter med *gBRCA*m metastatisk adenocarcinom i pankreas (68 % modenhed – BICR, DCO 15. januar 2019)



Figur 15 POLO: Kaplan-Meier-plot af OS for patienter med gBRCAm metastatisk adenocarcinom i pankreas (70 % modenhed, DCO 21. juli 2020)



BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatacancer: PROfound-studiet

Olaparibs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) i et fase III-, randomiseret, open-label multicenterstudie, der evaluerede virkningen af Lynparza *versus* en komparatorarm efter investigators valg af NHA ([nyt hormonmiddel] enzalutamid eller abirateronacetat).

Patienterne skulle have progredieret på forudgående NHA i behandlingen af metastatisk prostatacancer og/eller CRPC. For at blive inkluderet i Kohorte A skulle patienterne have risikogivende eller formodet risikogivende mutationer i enten *BRCA1*- eller *BRCA2*-gener. Patienter med *ATM*-mutationer blev også randomiseret i Kohorte A, men der kunne ikke påvises et positivt benefit/risk-forhold i denne underpopulation af patienter. Patienter med mutationer i andre gener blev randomiseret i Kohorte B.

I dette studie blev 387 patienter randomiseret 2:1 til at få enten olaparib (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to gange dagligt) eller komparator. I Kohorte A var der 245 patienter (162 olaparib og 83 komparator) og i Kohorte B var der 142 patienter (94 olaparib og 48 komparator). Patienterne blev stratificeret efter tidligere brug af taxan og bevis for målbar sygdom. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression. Patienterne, der blev randomiseret til komparator, fik muligheden for at skifte til olaparib ved bekræftet radiologisk BICR-progression. Patienter med *BRCA1*m og *BRCA2*m detekteret i deres tumorer blev inkluderet på baggrund af prospektiv central test, med undtagelse af 3 patienter, som blev inkluderet ved brug af et lokalt testresultat. Ud af de 160 patienter med en *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutation i PROfound blev 114 patienter testet retrospektivt for at bestemme, om den identificerede *BRCA1/2*-mutation var germline eller somatisk af oprindelse. Blandt disse patienter blev 63 *BRCA1/2*-mutationer identificeret i germline-blodprøven og blev derfor bestemt til at være

germline af oprindelse. De resterende 51 patienter havde ikke nogen tumordetekteret *BRCA1/2*-mutationidentificeret i germline-blodprøven, og derfor blev *BRCA1/2*-mutationerne bestemt til at være af somatisk oprindelse. For de resterende 46 patienter er det ukendt, om oprindelsen er germline eller somatisk.

Demografi og karakteristika ved *baseline* var generelt velafbalancerede mellem olaparib- og komparatorarmen hos patienter med *BRCA1/2*-mutationer. Medianalderen var 68 år og 67 år i henholdsvis olaparib- og komparatorarmen. Tidligere behandling i olaparibarmen var 71 % taxan, 41 % enzalutamid, 37 % abirateronacetat og 20 % både enzalutamid og abirateronacetat. Tidligere behandling i komparatorarmen var 60 % taxan, 50 % enzalutamid, 36 % abirateronacetat og 14 % både enzalutamid og abirateronacetat. 58 % af patienterne i olaparibarmen og 55 % i komparatorarmen havde målbar sygdom ved indtræden i studiet. Andelen af patienter med metastaser i knogler, lymfeknuder, luftveje og lever var henholdsvis 89 %, 62 %, 23 % og 12 % i olaparibarmen og henholdsvis 86 %, 71 %, 16 % og 17 % i komparatorarmen. De fleste patienter i begge behandlingsarme havde en ECOG på 0 eller 1 (93 %). *Baseline*-smertescorerne (BPI-SF værste smerte) var 0- $<$ 2 (52 %), 2-3 (10 %) eller $>$ 3 (34 %) i olaparibarmen og 0- $<$ 2 (45 %), 2-3 (7 %) eller $>$ 3 (45 %) i komparatorarmen. Median *baseline* PSA var 57,48 μ g/l i olaparibarmen og 103,95 μ g/l i komparatoren.

Studiets primære endepunkt var radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) i Kohorte A bestemt ved BICR under anvendelse af RECIST 1.1 (blødt væv) og Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (knogle). De vigtigste sekundære endepunkter omfattede bekræftet objektiv responsrate (ORR) ved BICR, rPFS ved BICR, tid til smerteprogession (TTP) og samlet overlevelse (OS).

Studiet demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurderet rPFS og endelig OS for olaparib *versus* komparator i Kohorte A.

Resultaterne for patienter med *BRCA1/2*-mutationer er præsenteret i tabel 14. Der var en statistisk signifikant forbedring i BICR-vurderet rPFS for olaparib *versus* investigators valg af NHA-armen hos *BRCA1/2*-patienter. Den endelige analyse af OS viste en nominelt statistisk signifikant forbedring i OS hos *BRCA1/2*m-patienter, der var randomiseret til Lynparza *versus* komparator.

Tabel 14 Sammenfatning af de vigtigste effektresultater hos patienter med *BRCA1/2*-muteret mCRPC i PROfound

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	Investigators valg af NHA (N=58)
rPFS ved BICR^{a,b,c} DCO 4. juni 2019		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	62:102 (61) ^c	51:58 (88) ^c
Median rPFS (95 % CI) [måneder]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (95 % CI) ^c	0,22 (0,15, 0,32)	
Bekræftet ORR ved BICR^a		
Antal objektive respondenter: Samlet antal patienter med målbar sygdom ved <i>baseline</i> (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Odds ratio (95 % CI)	NC (NC, NC)	
OS^a DCO 20. marts 2020^c		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Median OS (95 % CI) [måneder]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (95 % CI)	0,63 (0,42, 0,95)	

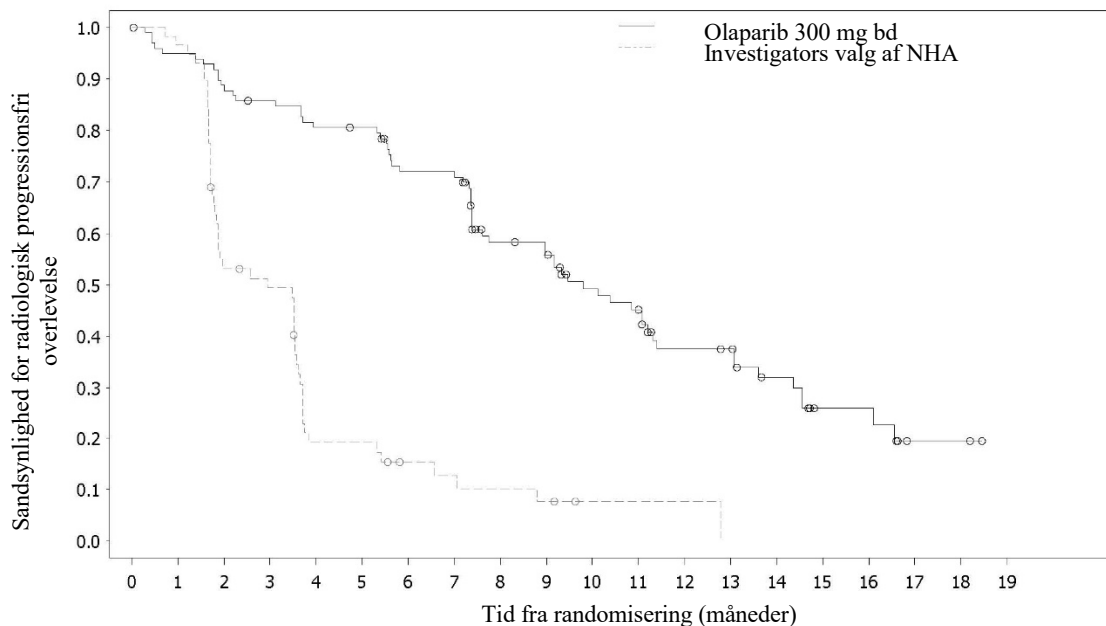
^a Ikke kontrolleret for multiplicitet

^b rPFS 71 % modenhed

^c HR og CI blev beregnet med en Cox proportional Hazards-model, der indeholder betingelser for behandling, faktor og behandling ifølge faktorinteraktion.

bd To gange dagligt; BICR Blindet uafhængig central vurdering; CI Konfidensinterval; HR Hazard ratio; NC Kan ikke beregnes; NHA Nyt hormonmiddel; ORR Objektiv responsrate; OS Samlet overlevelse; rPFS Radiologisk progressionsfri overlevelse

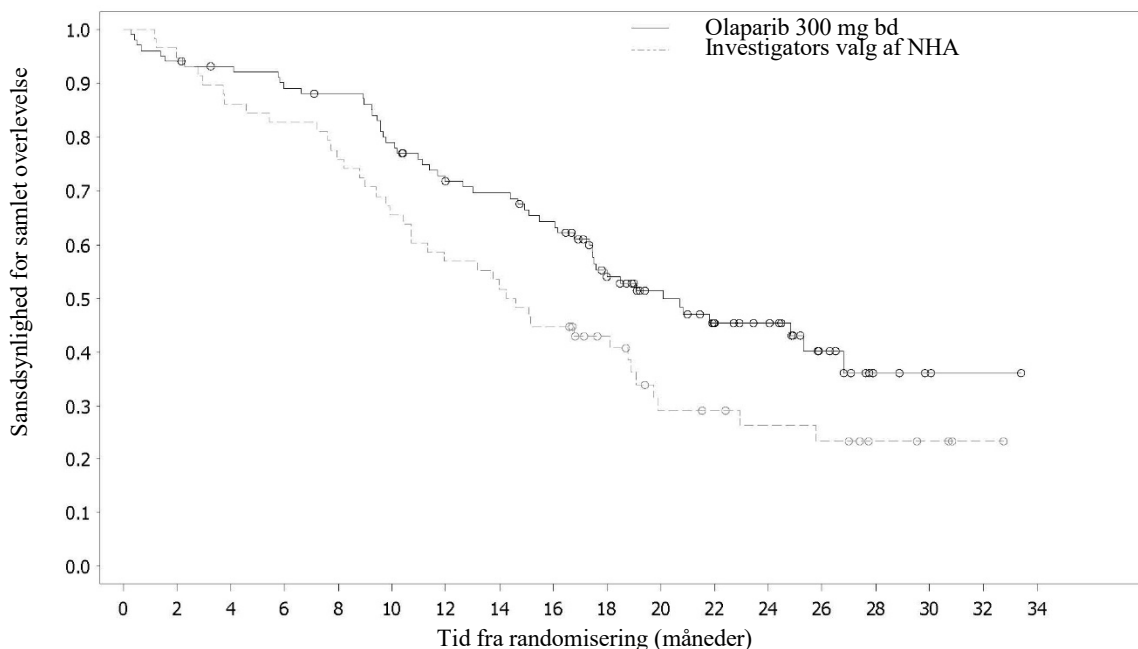
Figur 16 *BRCA1/2*-patienter: Kaplan-Meier-plot af rPFS (ved BICR)



Antal patienter i risiko:

Olaparib 300 mg bd	102	93	87	83	78	77	67	66	48	45	36	33	23	22	16	8	8	2	2	0
Investigators valg af NHA	58	56	30	27	10	10	6	5	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Figur 17 *BRCA1/2*-patienter: Kaplan-Meier-plot af OS



Antal patienter i risiko:

Olaparib 300 mg bd	102	96	93	89	87	78	68	66	60	46	35	27	22	12	4	2	1	0
Investigators valg af NHA	58	55	50	48	44	38	33	30	26	20	12	11	9	8	5	3	1	0

Førstelinjebehandling af patienter med mCRPC
PROpel

Olaparibs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos mænd med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie, som vurderede virkningen af Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to gange dagligt) i kombination med abirateron (1 000 mg [2 x 500 mg tabletter] én gang dagligt) *versus* en komparatorarm med placebo plus abirateron. Patienter i begge arme modtog også enten prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt.

Studiet randomiserede 796 patienter (1:1 randomisering; 399 olaparib/abirateron:397 placebo/abirateron), som havde evidens af histologisk bekræftet prostataadenokarcinom og metastatisk status defineret som mindst én dokumenteret metastatisk læsion på enten en knogle- eller CT/MR-scanning, og som var behandlingsnaive uden tidligere kemoterapi eller NHA ved behandling af mCRPC. Inden mCRPC-stadiet var behandling med NHA'er (undtagen abirateron) uden PSA-progression (klinisk eller radiologisk) under behandlingen tilladt på betingelse af, at behandlingen var stoppet mindst 12 måneder inden randomisering. Behandling med antiandrogene midler af første generation (fx bicalutamid, nilutamid, flutamid) var også tilladt på betingelse af, at der var en udvaskningsperiode på 4 uger. Docetaxelbehandling var tilladt under neoadjuverende/adjuverende behandling mod lokaliseret prostatacancer og ved behandling af metastatisk hormonfølsom prostatacancer (mHSPC), så længe der ikke opstod tegn på sygdomsprogression under eller umiddelbart efter sådan behandling. Alle patienter fik en GnRH-analog eller havde fået tidligere bilateral orkiektomi. Patienterne blev stratificeret efter lokalisation af metastaser (kun knogle, visceral eller andre) og docetaxelbehandling i mHSPC-fasen (ja eller nej). Behandlingen fortsatte indtil radiologisk progression af den underliggende sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Der var balance i demografi og *baseline*-karakteristika i de to behandlingsarme. Patienternes medianalder var 69 år samlet set, og størstedelen (71 %) af patienterne var i aldersgruppen ≥ 65 år. 189 patienter (24 %) var tidligere behandlet med docetaxel i mHSPC-fasen. I alt havde 434 (55 %) af patienterne knoglemetastaser (metastaser i knoglen og ingen anden fjernmetastase), 105 (13 %) af patienterne havde viscerale metastaser (fjernmetastaser i blødt væv i et organ, fx lever, lunge), og 257 (32 %) af patienterne havde andre metastaser (dette kunne for eksempel inkludere patienter med knoglemetastaser og fjerne lymfeknuder eller patienter med sygdom kun i fjerne lymfeknuder). De fleste patienter i begge arme (70 %) havde en ECOG-præstationsstatus på 0. Der var 103 (25,8 %) symptomatiske patienter i olaparibgruppen og 80 (20,2 %) patienter i placebogruppen. Symptomatiske patienter blev karakteriseret efter BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) emne #3 med en score på ≥ 4 og/eller opiatbrug ved *baseline*.

Inklusionen af patienter var ikke baseret på biomarkørstatus. HRR-genmutationsstatus blev vurderet retrospektivt med ctDNA- og tumorvævstest for at vurdere sammenhængen af behandlingseffekten i FAS-populationen. Ud af de testede patienter blev 198 og 118 bestemt HRRm med henholdsvis ctDNA- og tumorvævstest. Fordelingen af HRRm-patienter var velbalanceret i de to arme.

Det primære endepunkt var rPFS, defineret som tid fra randomisering til radiologisk progression bestemt ved investigatordom, baseret på RECIST 1.1 og PCWG-3-kriterier (knogle). Det vigtigste sekundære effektendepunkt var samlet overlevelse (OS). Yderligere sekundære endepunkter omfattede PFS2, TFST og HRQoL.

Studiet opfyldte det primære endepunkt og påviste en statistisk signifikant forbedring af risikoen for radiologisk sygdomsprogression eller dødsfald for olaparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron vurderet af investigatoren, med HR 0,66; 95 % CI 0,54, 0,81; $p < 0,0001$; median rPFS 24,8 måneder i olaparib/abirateron-armen *versus* 16,6 måneder i placebo/abirateron-armen. Investigatordom vurderingen af rPFS blev understøttet af en blindet, uafhængig central radiologisk (BICR) vurdering. Sensibilitetsanalysen af rPFS ved BICR var i overensstemmelse med den

investigatorbaserede analyse med HR 0,61; 95 % CI 0,49, 0,74; p<0,0001; median rPFS henholdsvis 27,6 måneder i olaparib/abirateronarmen vs. 16,4 måneder i placebo/abirateronarmen.

Undergrupperesultaterne var i overensstemmelse med de overordnede resultater for olaparib/abirateron sammenlignet med placebo/abirateron i alle prædefinerede undergrupper, herunder patienter med eller uden tidligere taxan i mHSPC-stadiet, patienter med forskellige metastaserende sygdom ved *baseline* (kun knogler vs. visceral vs. andet) og patienter med eller uden HRRm (figur 20).

Resultater for virkning er præsenteret i tabel 15, tabel 16, figur 18 og figur 19.

Tabel 15 Sammenfatning af de vigtigste fund for virkning til behandling af patienter med mCRPC i PROpel

	Olaparib/abirateron N = 399	Placebo/abirateron N = 397
rPFS (efter investigators vurdering) (50 % modenhed) (skæringsdato for data 30. juli 2021)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Mediantid (95 % CI) (måneder)	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95 % CI) ^a	0,66 (0,54, 0,81)	
p-værdi ^b	<0,0001	
Endelig OS (48 % modenhed) (skæringsdato for data 12. oktober 2022)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Mediantid (95 % CI) (måneder)	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0, 39,3)
HR (95 % CI) ^a	0,81 (0,67, 1,00)	
p-værdi ^b	p=0,0544	
% i live efter 36 måneder (95 % CI) ^c	56,9 (51,7, 61,7)	49,5 (44,3, 54,5)

^a HR og CI blev beregnet ved anvendelse af en Cox proportional hazards-model justeret for de variabler, der blev valgt i den primære poolingsstrategi: metastaser, docetaxelbehandling i mHSPC-stadiet. Efron-fremgangsmåden blev anvendt til håndtering af bindinger. En HR < 1 favoriserer olaparib 300 mg bd + abirateron 1 000 mg qd.

^b Den 2-sidede p-værdi blev beregnet med en log-rank-test stratificeret efter samme variabler som valgt i den primære poolingsstrategi.

^c Beregnet ved anvendelse af Kaplan-Meier-teknikken.

Tabel 16 rPFS-undergruppeanalyser efter investigatorvurdering – PROpel (skæringsdato for data 30. juli 2021)

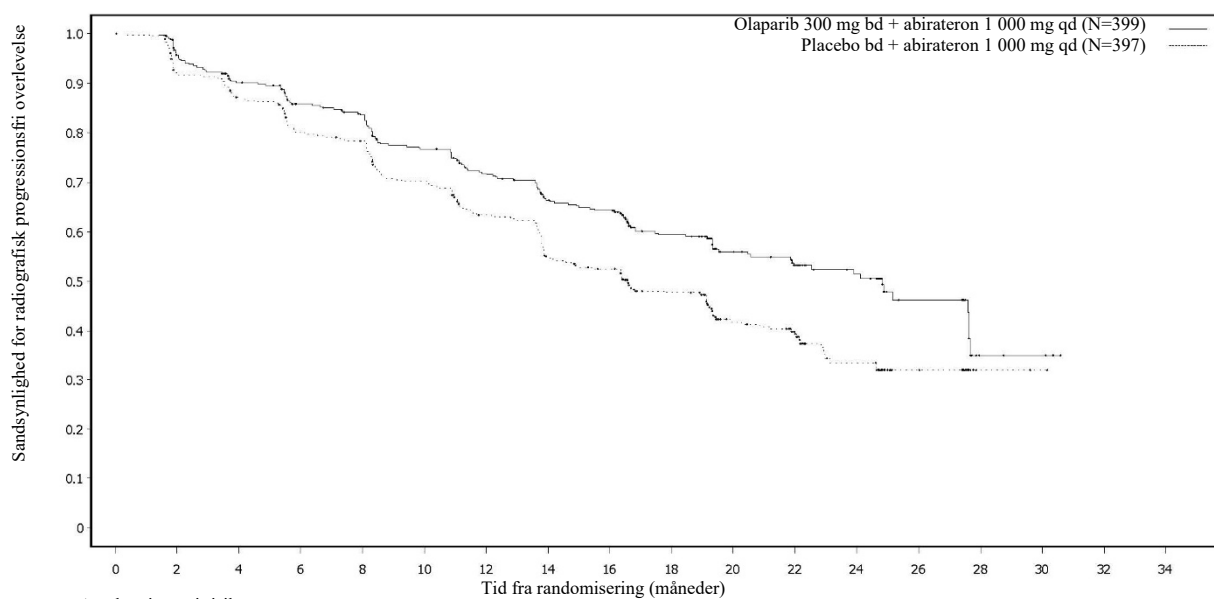
	Olaparib/abirateron	Placebo/abirateron
Radiologisk progressionsfri overlevelse (rPFS) efter investigatorvurdering		
Akkumulerede HRRm-undergruppeanalyser^a		
HRRm	N=111	N=115
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Median (måneder)	NC	13,86
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,50 (0,34, 0,73)	
Non-HRRm	N=279	N=273
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Median (måneder)	24,11	18,96
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,76 (0,60, 0,97)	

	Olaparib/abirateron	Placebo/abirateron
Akkumulerede BRCAM-undergruppeanalyser^a		
BRCAM	N=47	N=38
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Median (måneder)	NC	8,38
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,23 (0,12, 0,43)	
Non-BRCAM	N=343	N=350
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Median (måneder)	24,11	18,96
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,76 (0,61, 0,94)	

^a Akkumulerede undergrupper blev afledt fra ctDNA- og vævsbaserede grupperinger.

^b Analysen blev udført ved anvendelse af en Cox proportional hazards-model, herunder termer for behandlingsgruppe, undergruffefaktor og en behandling efter undergruppeinteraktion. Konfidensinterval blev beregnet ved hjælp af profilsandsynlighedsmetoden. En HR < 1 favoriserer olaparib 300 mg bd.

Figur 18 PROpel: Kaplan-Meier-plot over rPFS (investigatorvurderet) (50 % modenhed) DCO 30. juli 2021



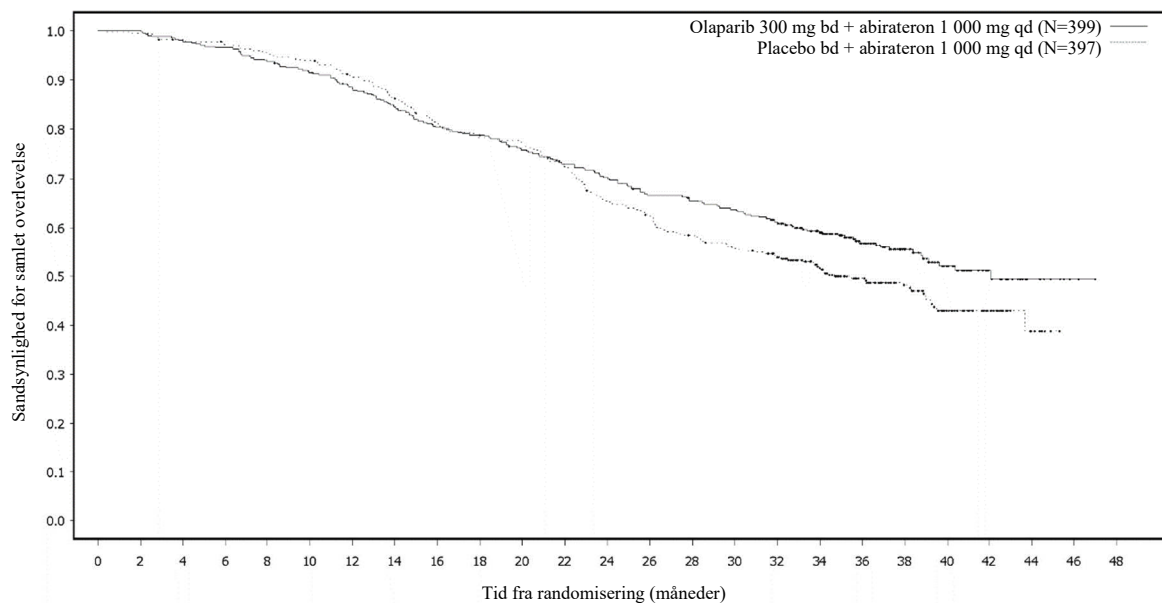
Antal patienter i risiko:

Olaparib 300 mg bd + abirateron 1 000 mg qd

399	367	340	313	301	274	251	227	219	167	104	87	57	26	5	4	0	0
397	359	338	306	297	264	232	198	186	141	87	73	43	17	2	1	0	0

Placebo bd + abirateron 1 000 mg qd

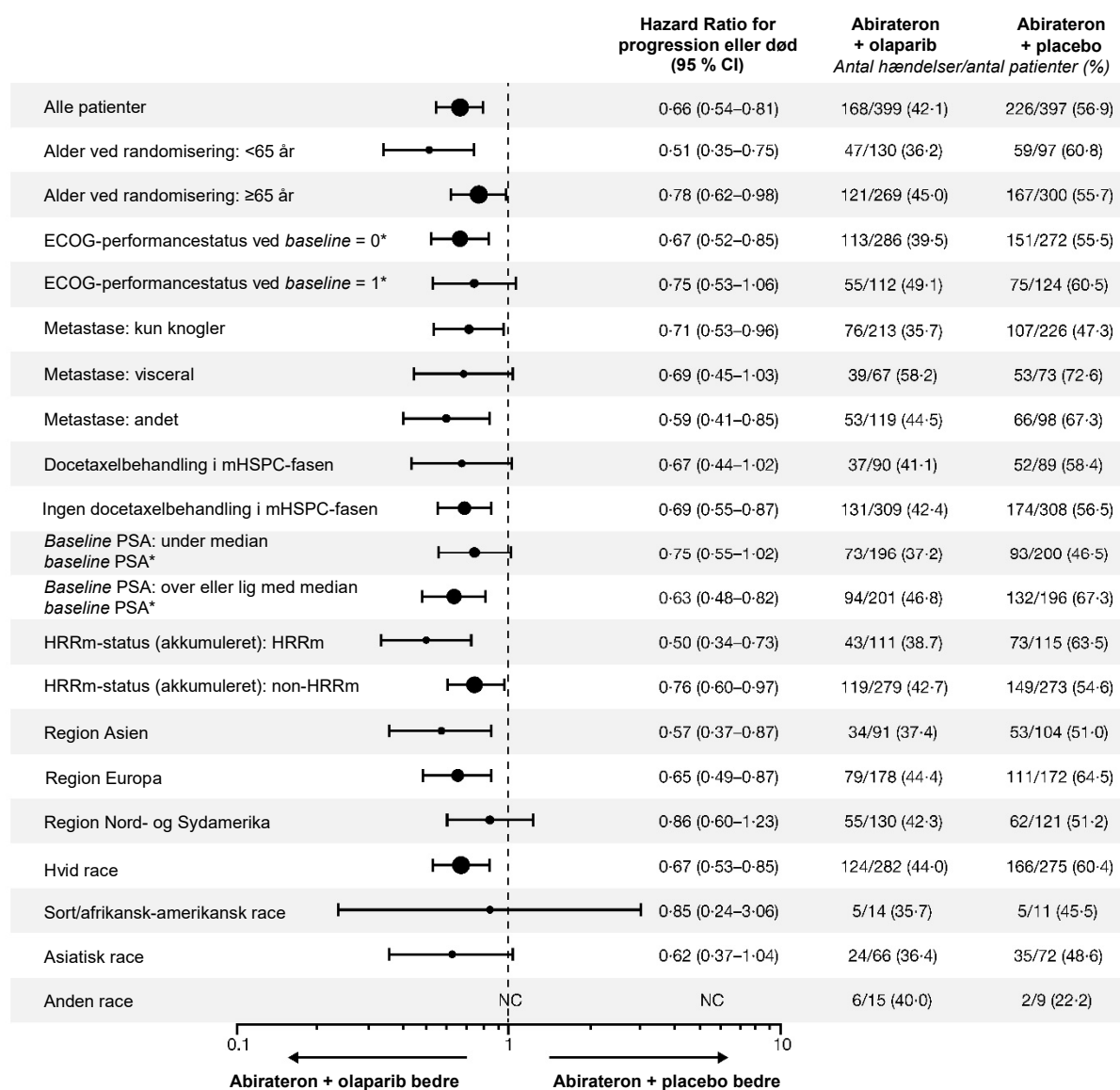
Figur 19 PROpel: Kaplan-Meier-plot over OS (48 % modenhed) DCO 12. oktober 2022



Antal patienter i risiko:

Olaparib 300 mg bd + abirateron 1 000 mg qd																								
399	399	391	385	374	364	349	334	318	312	298	283	273	258	253	246	226	192	135	96	63	29	10	2	0
Placebo bd + abirateron 1 000 mg qd																								
397	395	388	383	376	370	355	337	316	305	301	282	254	241	225	213	201	157	119	84	53	25	7	0	0

Figur 20 PROpel: Forest plot over undergruppeanalyse af rPFS (investigatorvurderet) (50 % modenhed) DCO 30. juli 2021



Hver undergruppeanalyse blev udført ved anvendelse af en Cox proportional hazards-model, der indeholdt en term for behandling, faktor og behandling efter faktor-interaktion. En hazard ratio < 1 indebærer en lavere risiko for progression på olaparib. En cirkels størrelse er proportional med antallet af hændelser. Alle undergrupper i denne figur er baseret på data fra eCFR.

*Udelukker patienter uden vurdering ved *baseline*. CI: konfidensinterval, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: homolog rekombinationsreparationsgenmutation; mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatacancer; NC: kunne ikke beregnes; PSA: prostataspecifikt antigen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lynparza i alle sub-grupper af den pædiatriske population ved ovariecarcinoma (eksklusive rhabdomyosarkom og kimcelletumorer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for olaparib ved en tabletdosis på 300 mg er kendetegnet ved en tilsyneladende plasmaclearance på ~7 l/time, et tilsyneladende distributionsvolumen på ~158 l og en terminal halveringstid på 15 timer. Ved multipel dosering blev der observeret en AUC-akkumulationsratio på 1,8, og PK viste sig at være tidsafhængig i en lav grad.

Absorption

Efter oral administration af olaparib via tabletformuleringen (2 x 150 mg) er absorptionen hurtig, typisk med højeste median plasmakoncentrationer opnået 1,5 timer efter dosering.

Administration samtidig med fødevarer satte hastigheden ned (t_{max} forsinket med 2,5 timer og C_{max} reduceret med ca. 21 %), men påvirkede ikke signifikant omfanget af absorption af olaparib (AUC øget med 8 %). Derfor kan Lynparza tages uden hensyntagen til fødevarer (se pkt. 4.2).

Fordeling

In vitro-plasmaproteinbindingen er ca. 82 % ved 10 µg/ml, som er ca. C_{max} .

In vitro var den humane plasmaproteinbinding af olaparib dosisafhængig; den bundne fraktion var ca. 91 % ved 1 µg/ml, faldt til 82 % ved 10 µg/ml og til 70 % ved 40 µg/ml. I opløsninger af rensede proteiner var olaparibfraktionen, der var bundet til albumin, ca. 56 %, som var uafhængig af olaparibkoncentrationerne. Ved anvendelse af den samme analyse var den fraktion, der var bundet til surt alfa-1-glykoprotein 29 % ved 10 µg/ml med en tendens til nedsat binding ved højere koncentrationer.

Biotransformation

In vitro blev CYP3A4/5 påvist at være de enzymer, som primært var ansvarlige for metabolisme af olaparib (se pkt. 4.5).

Efter oral dosering af ^{14}C -olaparib til kvindelige patienter udgjorde uforandret olaparib størstedelen af den radioaktivitet, der var i kredsløb i plasma (70 %) og var den væsentligste komponent, som blev fundet i både urin og fæces (henholdsvis 15 % og 6 % af dosen). Metabolismen af olaparib er omfattende. Størstedelen af metabolismen skyldtes oxideringsreaktioner, hvor en række af de producerede komponenter gennemgik efterfølgende glucuronid- eller sulfatkonjugering. Op til 20, 37 og 20 metabolitter blev detekteret i henholdsvis plasma, urin og fæces, hvoraf størstedelen af dem repræsenterede <1 % af det doserede materiale. En piperazin-3-ol-del med åben ring og to monooxygenerede metabolitter (hver ~10 %) var de største cirkulerende dele, hvor den ene monooxygenerede metabolit også var den største metabolit i ekskretet (henholdsvis 6 % og 5 % af radioaktiviteten i urinen og fæces).

In vitro hæmmede olaparib ikke eller i ringe grad UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, eller CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 og forventes ikke at være en klinisk signifikant tidsafhængig hæmmer af nogen af disse CYP-enzymmer. Olaparib hæmmede UGT1A1 *in vitro*, men PBPK-simulationer tyder på, at dette ikke er af klinisk betydning. *In vitro* er olaparib et substrat af efflukstransporteren P-gp, men det er usandsynligt, at det er af klinisk signifikans (se pkt. 4.5).

In vitro-data viser også, at olaparib ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eller MRP2 og ikke er en inhibitor for OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

Elimination

Efter en enkelt dosis af ^{14}C -olaparib blev ~86 % af den doserede radioaktivitet genfundet inden for en opsamlingsperiode på 7 dage, ~44 % via urinen og ~42 % via fæces. Størstedelen af materialet blev udskilt som metabolitter.

Særlige populationer

I populationsbaserede PK-analyser var patientens alder, køn, legemsvægt, tumorlokation eller race (herunder ikke-kaukasiske og japanske patienter) ikke signifikante covariater.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) steg AUC med 24 % og C_{max} med 15 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering af Lynparza til patienter med let nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) steg AUC med 44 % og C_{\max} med 26 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering af Lynparza anbefales til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der er ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A) steg AUC med 15 % og C_{\max} med 13 % og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation B) steg AUC med 8 % og C_{\max} faldt med 13 % i sammenligning med patienter med normal leverfunktion. Dosisjustering af Lynparza er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier for at undersøge olaparibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

I toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 6 måneders varighed med rotter og hunde var daglige orale doser af olaparib veltolererede. Det væsentligste primære målorgan for toksicitet for begge arter var knoglemarven med associerede forandringer i perifere hæmatologiske parametre. Disse ændringer var reversible inden for 4 uger efter afbrydelse af doseringen. Hos rotter blev der også bemærket minimale degenerative virkninger på mave-tarm-kanalen. Disse fund forekom ved eksponeringer, som var under dem, der blev set klinisk. Studier med humane knoglemarvsceller viste også, at direkte eksponering for olaparib kan medføre toksicitet overfor knoglemarvsceller i *ex vivo*-analyser.

Genotoksicitet

Olaparib udviste intet mutagent potentiale, men var klastogent i pattedyrsceller *in vitro*. Når der blev givet doser oralt til rotter, inducerede olaparib mikronuclei i knoglemarven. Denne klastogenicitet er i overensstemmelse med den kendte farmakologi af olaparib og indikerer potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med olaparib.

Reproduktionstoksikologi

I et fertilitetsstudie med hunrotter fik rotterne doser indtil implantation, og selvom der blev observeret forlænget østral periode hos nogle dyr, sås der ingen påvirkning af parringsaktivitet og drægtighedsrate. Der var imidlertid en let reduktion af embryoføtal overlevelse.

I et studie af embryoføtal udvikling hos rotter og ved dosisniveauer, der ikke inducerede signifikant maternal toksicitet, forårsagede olaparib nedsat embryoføtal overlevelse, reduceret føtal vægt og føtale udviklingsanomalier, herunder svære øjenmisdannelser (fx anoftalmi, mikroftalmi), vertebrale/ribbensmisdannelser og viscerale og skeletale abnormiteter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Copovidon
Silica, kolloid vandfri
Mannitol

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172) (kun 150 mg tabletter)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/Alu ikke-perforeret blister indeholdende 8 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser:

56 filmovertrukne tabletter (7 blisterkort).

Multipakning, der indeholder 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/002 56 filmovertrukne tabletter (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 filmovertrukne tabletter (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med 56) (150 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2014

Dato for seneste fornyelse: 1. oktober 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>PAES: For yderligere at bekræfte effektiviteten af olaparib som vedligeholdelsesbehandling efter platinholdig førstelinjekemoterapi til patienter med <i>BRCA</i>-muteret <i>high-grade</i> serøs ovariecancer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den opdaterede PFS2, opdaterede OS og endelige OS-resultater fra studiet D0818C00001 (SOLO1), et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-, multicenterstudie.</p> <p>Den kliniske forsøgsrapport skal indsendes senest:</p>	<p>december 2029</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MULTIPAKNING - med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MULTIPAKNING - med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE - uden blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE ÆSKE - uden blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg tabletter
olaparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg tabletter
olaparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lynparza 100 mg fillovertrukne tabletter
Lynparza 150 mg fillovertrukne tabletter
olaparib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza
3. Sådan skal du tage Lynparza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Lynparza er, og hvordan det virker

Lynparza indeholder det aktive stof olaparib. Olaparib er en type kræftmedicin, der kaldes en PARP-inhibitor (poly [adenosindifosfatribose] polymerase inhibitor).

PARP-inhibitorer kan ødelægge kræftceller, der ikke er gode til at reparere DNA-skader. Disse specifikke kræftceller kan identificeres ved:

- at de reagerer på platinbaseret kemoterapi, eller
- at de har beskadigede DNA-reparationsgener, såsom *BRCA*-gener (brystcancerener).

Når Lynparza anvendes sammen med abirateron (en androgenreceptor-signalerende hæmmer) kan kombinationen bidrage til at forstærke virkningen mod kræft i prostatakæftceller med eller uden beskadigede DNA-reparationsgener (fx *BRCA*-gener).

Hvad Lynparza anvendes til

Lynparza anvendes til behandling af

- **en type kræft i æggestokkene (*BRCA*-muteret), som har reageret på den første behandling med platinbaseret standardkemoterapi.**
 - Der bruges en test til at bestemme, om du har *BRCA*-muteret kræft i æggestokkene.
- **kræft i æggestokkene, som er vendt tilbage.** Det kan anvendes efter kræften har reageret på tidligere behandling med standard kemoterapi baseret på platin.
- **en type kræft i æggestokkene (HRD-positiv, som defineret ved en *BRCA*-mutation eller genomisk ustabilitet), som har reageret på den første behandling med platinbaseret**

standardkemoterapi og bevacizumab. Lynparza bruges sammen med bevacizumab.

- **en type brystkræft (*BBCA*-muteret, *HER2*-negativ), når kræften ikke har spredt sig til andre dele af kroppen, og behandlingen vil blive givet efter operationen (behandling efter operationen kaldes adjuverende terapi). Du skal have modtaget kemoterapi før eller efter operationen. Hvis din kræftsygdom er hormon-receptor-positiv, kan din læge også ordinere hormonbehandling.**
 - Der bruges en test til at finde ud af, om du har *BBCA*-muteret brystkræft.
- **en type brystkræft (*BBCA*-muteret, *HER2*-negativ), som har spredt sig ud over den oprindelige tumor.** Du skal have modtaget kemoterapi enten før eller efter din kræft har spredt sig.
 - Der bruges en test til at finde ud af, om du har *BBCA*-muteret brystkræft.
- **en type kræft i bugspytkirtlen (*BBCA*-muteret), som har reageret på den første behandling med platinbaseret standardkemoterapi.**
 - Der bruges en test til at finde ud af, om du har *BBCA*-muteret bugspytkirtelkræft.
- **en type prostatakraft (*BBCA*-muteret), som har spredt sig ud over den oprindelige tumor og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling på at sænke testosteronniveauet.** Du skal have modtaget visse hormonbehandlinger, såsom enzalutamid eller abirateronacetat.
 - Der bruges en test til at finde ud af, om du har *BBCA*-muteret prostatakraft.
- **en type prostatakraft, der har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk) væk fra den oprindelige tumor og ikke længere reagerer på medicinsk eller kirurgisk behandling, som reducerer testosteron.** Lynparza anvendes i kombination med et andet lægemiddel mod kræft, der kaldes abirateron, sammen med steroidmedicin, prednison eller prednisolon.

Når Lynparza gives i kombination med andre lægemidler mod kræft, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, så spørg din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza

Tag ikke Lynparza

- hvis du er allergisk over for olaparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer (se punkt 2 nedenfor for yderligere oplysninger).

Du må ikke tage Lynparza, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du tager Lynparza.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før eller under behandlingen med Lynparza

- hvis du har lavt antal blodlegemer i en blodprøve. Dette kan være lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller lavt antal blodplader. Se punkt 4 for mere information om disse bivirkninger, herunder tegn og symptomer, som du skal holde øje med (for eksempel feber eller infektion, blå mærker eller blødning). I sjældne tilfælde kan dette være et tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML).
- hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på kortåndethed, hoste eller hvæsen. Et lille antal patienter, som blev behandlet med Lynparza, rapporterede om lungebetændelse

(pneumonitis). Lungebetændelse er en alvorlig tilstand, der ofte kræver behandling på hospitalet.

- hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på smerter eller hævelser i arme eller ben, kortåndethed, brystsmerter, hurtigere vejrtrækning end normalt eller hurtigere hjerteslag end normalt. Nogle få patienter, som er blevet behandlet med Lynparza, har rapporteret at have udviklet en blodprop i en dyb vene, normalt i benet (venetrombose) eller en blodprop i lungerne (lungeemboli).
- Kontakt straks lægen hvis du bemærker gulfarvning af din hud eller det hvide af øjnene, mørkere urin end normalt (brun farve), smerter i højre side af maven, træthed, manglende sulfølelse, eller uforklarlig kvalme og opkastning. Dette kan være tegn på leverproblemer.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, før eller under behandling med Lynparza.

Tests og undersøgelser

Din læge vil undersøge dit blod inden og under behandlingen med Lynparza.

Du vil få taget en blodprøve

- inden behandling
- hver måned i det første års behandling
- i regelmæssige intervaller, som bestemmes af din læge efter det første års behandling.

Hvis dit blodtal falder til et lavt niveau, kan du have behov for at få en blodtransfusion (hvor du vil få nyt blod eller blodbaserede produkter fra en donor).

Brug af anden medicin sammen med Lynparza

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og naturlægemidler. Det er fordi Lynparza kan påvirke den måde, hvorpå noget anden medicin virker, og noget anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Lynparza virker.

Fortæl det til din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager eller planlægger at tage noget af følgende medicin

- anden medicin mod kræft
- en vaccine eller en medicin, der undertrykker immunsystemet, da du i så fald kan have brug for at blive fulgt nøje
- itraconazol, fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin – anvendes til bakterieinfektioner
- proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – anvendes mod virusinfektioner, herunder hiv
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – anvendes mod bakterieinfektioner, herunder tuberkulose (TB)
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – anvendes som beroligende middel eller til at behandle kramper (krampeanfald) og epilepsi
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) – anvendes hovedsageligt mod depression
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – anvendes til behandling af hjertelidelser eller forhøjet blodtryk
- bosentan – anvendes til behandling af forhøjet blodtryk i lungerne
- statiner, for eksempel simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – anvendes til at nedsætte kolesterolniveauet i blodet
- dabigatran – anvendes til at fortynde blodet
- glibenclamid, metformin, repaglinid – anvendes til behandling af sukkersyge
- sekalealkaloider – anvendes til behandling af migræne og hovedpine
- fentanyl – anvendes til behandling af smerter i forbindelse med kræft
- pimozid, quetiapin – anvendes til behandling af psykiske lidelser

- cisaprid – anvendes til behandling af maveproblemer
- colchicin – anvendes til behandling af urinsyreigt
- ciclosporin, sirolimus, tacrolimus – anvendes til undertrykkelse af immunsystemet
- methotrexat – anvendes til behandling af kræft, leddegigt og psoriasis.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager noget af ovenstående, eller hvis du tager anden medicin. De ovennævnte typer medicin er måske ikke de eneste, der kan påvirke Lynparza.

Brug af Lynparza sammen med drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Lynparza. Det kan påvirke den måde, hvorpå medicinen virker.

Prævention, graviditet og amning

Kvindelige patienter

- Du bør ikke tage Lynparza, hvis du er gravid eller måske bliver gravid. Det er fordi, det kan skade et ufødt barn.
- Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Hvis du dyrker sex, skal du anvende to effektive former for beskyttelse mod graviditet, mens du tager denne medicin og i 6 måneder efter du har taget den sidste dosis af Lynparza. Det vides ikke, om Lynparza kan påvirke effekten af visse hormonelle præventionsmidler. Fortæl det til lægen, hvis du tager et hormonelt præventionsmiddel, da din læge kan anbefale at supplere med en ikke-hormonel beskyttelse mod graviditet.
- Du skal tage en graviditetstest, inden du påbegynder behandling med Lynparza, regelmæssigt under behandlingen samt 6 måneder efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du bliver gravid i dette tidsrum, skal du straks tale med din læge.
- Det vides ikke, om Lynparza går over i modermælken. Du må ikke amme, hvis du tager Lynparza og indtil 1 måned efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du har planer om at amme, skal du tale med lægen.

Mandlige patienter

- Du skal bruge kondom, når du har sex med en kvindelig partner, også selvom hun er gravid, mens du tager Lynparza og i 3 måneder efter at have taget den sidste dosis. Det vides ikke, om Lynparza overføres til sæd.
- Din kvindelige partner skal også bruge en passende præventionsmetode.
- Du må ikke donere sæd, mens du tager Lynparza og i 3 måneder efter at have taget den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lynparza kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, svag eller træt mens du tager Lynparza, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner.

Lynparza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg eller 150 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Lynparza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Sådan skal du tage medicinen

- Synk Lynparza tabletter hele, med eller uden mad.
- Tag Lynparza én gang om morgenen og én gang om aftenen.

- Du må ikke tygge, knuse, opløse eller dele tabletterne, da det kan påvirke, hvor hurtigt medicinen bliver optaget i din krop.

Så meget skal du tage

- Lægen vil fortælle dig, hvor mange tabletter Lynparza, du skal tage. Det er vigtigt, at du tager den fulde anbefalede dosis hver dag. Bliv ved med det så længe din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet siger, du skal.
- Den normale anbefalede dosis er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt – i alt 4 tabletter hver dag.

Lægen kan udskrive en anden dosis, hvis

- du har problemer med nyrerne. Du vil blive bedt om at tage 200 mg (2 x 100 mg tabletter) to gange dagligt – i alt 4 tabletter hver dag.
- du tager visse lægemidler, der kan påvirke Lynparza (se punkt 2).
- du har visse bivirkninger, mens du tager Lynparza (se punkt 4). Lægen kan reducere din dosis eller stoppe behandlingen, enten i kortere tid eller permanent.

Hvis du har taget for meget Lynparza

Hvis du tager mere Lynparza end din normale dosis, skal du straks kontakte din læge eller det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Lynparza

Hvis du glemmer at tage Lynparza, skal du tage din næste normale dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser samtidig) som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker noget af følgende

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- en følelse af åndenød, en følelse af ekstrem træthed, bleg hud eller hurtigt puls – dette kan være symptomer på et fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- allergiske reaktioner (fx nældefeber, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, svimmelhed, som alle er tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner).
- kløende udslæt eller hævet, rød hud (dermatitis).
- alvorlige problemer med knoglemarv (myelodysplastisk syndrom eller akut myeloid leukæmi). Se punkt 2.

Andre bivirkninger omfatter

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- opkastning
- træthed eller svaghed (fatigue)
- fordøjelsesbesvær eller halsbrand (dyspepsi)
- appetitløshed
- hovedpine
- ændring af hvordan mad smager (dysgeusi)
- svimmelhed
- hoste
- stakåndethed (dyspnø)
- diarré – hvis den bliver voldsom, skal du straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni eller neutropeni), som kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner, og som kan være forbundet med feber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- udslæt
- ømhed i munden (mundbetændelse)
- smerter i maveområdet under ribbenene (øvre abdominalsmerter).
- blodprop i en dyb vene, normalt i benet (venetrombose), der kan give symptomer som smerter eller hævelse af benene, eller en blodprop i lungerne (lungeemboli), der kan give symptomer som kortåndethed, brystsmerter, hurtigere vejrtrækning end normalt eller hurtigere hjerteslag end normalt.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- lavt antal hvide blodlegemer (lymfopeni), som kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner, og som kan være forbundet med feber
- fald i antallet af blodplader i blodet (trombocytopeni) – du kan få følgende symptomer
 - blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis du kommer til skade
- stigning i blodkreatinin – denne test bruges til at undersøge, hvordan dine nyrer fungerer.
- unormale leverfunktionsprøver.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- øgning i størrelsen af de røde blodlegemer (ikke forbundet med nogen symptomer).

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- hævelse i ansigtet (angioødem)
- smertefuld betændelse i fedtvævet under huden (erythema nodosum).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- tegn på leverproblemer, f.eks. gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene (gulsot), kvalme eller opkastning, smerter i højre side af maven, mørk (brun) urin, manglende sultfølelse, træthed.

Lægen vil undersøge dit blod hver måned i det første år af behandlingen og regelmæssigt derefter. Lægen vil fortælle dig, hvis der sker nogen ændringer i dine blodprøver, som kan kræve behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken samt blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lynparza indeholder

Aktivt stof: olaparib

- Hver Lynparza 100 mg filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.
- Hver Lynparza 150 mg filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer)

- Tabletkerne: copovidon, kolloid vandfri silica, mannitol, natriumstearyl fumarat.
- Tabletovertræk: hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), jernoxid; gul (E172), jernoxid; sort (E172) (kun 150 mg tabletter).

Se punkt 2 "Lynparza indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Lynparza 100 mg tabletter er gule til mørkegule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter markeret med "OP100" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza 150 mg tabletter er grønne til grågrønne, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter markeret med "OP150" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza leveres i pakninger indeholdende 56 filmovertrukne tabletter (7 blisterkort med 8 tabletter i hver), eller multipakninger indeholdende 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: +39 02 00704500

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>