

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

 LYNPARZA®

Comprimés d'olaparib

Comprimés, 100 mg et 150 mg, voie orale

Antinéoplasique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de l'autorisation initiale :
24 avril 2016

Date de révision :
27 septembre 2024

Numéro de contrôle : 281651

LYNPARZA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc. © AstraZeneca Canada Inc. 2024

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	05-2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	07-2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	07-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	05-2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	07-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	07-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	07-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	07-2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants et adolescents	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
7.1.5 Insuffisance hépatique.....	14
7.1.6 Insuffisance rénale.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	36
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	36
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	41
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	41
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	41
9.4	Interactions médicament-médicament	42
9.5	Interactions médicament-aliment	44
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	45
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	45
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	45
10.1	Mode d'action	45
10.2	Pharmacodynamie	45
10.3	Pharmacocinétique	45
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	48
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		49
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	49
14	ÉTUDES CLINIQUES	50
14.1	Études cliniques par indication	50
	Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une mgBRCA et comportant un risque élevé (OlympiA)	50
	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif porteur de mgBRCA (OlympiAD)	56
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé et porteur d'un gène BRCA muté (SOLO1)	61
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine (SOLO2, Study 19, OPINION)	66
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et porteur d'un gène BRCA muté (SOLO2)	66
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et porteur de BRCA de type sauvage (étude 19, OPINION)	70
	Traitement d'entretien de l'adénocarcinome métastatique du pancréas porteur de mgBRCA (POLO)	77
	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) présentant des mutations dans un gène de la voie de RRH (PROfound)	82
	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) en association avec l'abiratérone (PROpel)	91
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	97
15	MICROBIOLOGIE	97
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	98
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		101

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Cancer du sein

LYNPARZA (olaparib) est indiqué pour le traitement adjuvant des personnes adultes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, HER2 négatif (absence de surexpression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain) et exprimant une mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* (*mgBRCA*), qui ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. La présence d'une mutation germinale de *BRCA* doit être confirmée avant le début du traitement par LYNPARZA.

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des personnes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif avec mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* (*mgBRCA*) ayant déjà reçu une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant ou adjuvant ou comme traitement de la maladie métastatique. Les personnes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) ne peuvent recevoir ce traitement que si leur maladie a progressé après un traitement endocrinien ou si un tel traitement est considéré comme étant inapproprié chez ces personnes. La présence d'une mutation germinale de *BRCA* doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Cancer de l'ovaire

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'une forme avancée d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteuses de *BRCA* muté, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine. La présence d'une mutation de *BRCA* (par un test de dépistage des mutations germinales ou tumorales) doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, SOLO1).

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sels de platine (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, SOLO2, étude 19, OPINION).

Une récurrence sensible aux sels de platine est définie comme une maladie qui évolue au moins 6 mois après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine.

Adénocarcinome du pancréas

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs d'une mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* (*mgBRCA*) et dont la maladie n'a pas progressé durant une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine d'une durée minimale de 16 semaines. La présence d'une mutation germinale de *BRCA* doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Cancer de la prostate

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm), porteurs d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA* ou *ATM* et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal (NAH). La présence d'une mutation d'un gène *BRCA* ou *ATM* doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

LYNPARZA est indiqué en association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate (CPRCm), porteurs d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène *BRCA*, chez qui une chimiothérapie n'est pas indiquée sur le plan clinique. La présence d'une mutation de *BRCA* doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : Il y a peu de données cliniques chez les patients âgés de 75 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

LYNPARZA (olaparib) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par LYNPARZA (olaparib) doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) ont été signalés chez des patientes exposées à LYNPARZA. La majorité des cas rapportés ont été mortels. (Voir 7 Cancérogenèse et mutagenèse et 8.1 Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA).
- Des cas de pneumonite ont été rapportés chez un petit nombre de patients traités par LYNPARZA, et certains ont été mortels. (Voir 7 Appareil respiratoire).
- LYNPARZA pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir 7 Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les patients ne doivent pas commencer le traitement par LYNPARZA avant de s'être rétablis des effets toxiques hématologiques causés par le traitement anti-cancéreux (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent se trouver dans l'intervalle normal ou être de grade 1 ou moins des CTCAE, voir 7 Système sanguin et lymphatique).

L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 1.1 Pédiatrie).

Il faut éviter de consommer du pamplemousse, de la carambole, de la grenade et de l'orange de Séville ainsi que le jus de ces fruits qui sont connus pour leur effet inhibiteur sur le CYP3A pendant le traitement par LYNPARZA (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie quotidienne totale recommandée pour les comprimés

La dose quotidienne totale recommandée des comprimés LYNPARZA est de 600 mg, prise en deux comprimés à 150 mg deux fois par jour. Un comprimé à 100 mg est offert pour la réduction de la dose.

Pour le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif, exprimant une mutation germinale de *BRCA* et comportant un risque élevé : Il est recommandé de traiter le patient pendant 1 an, ou jusqu'à la réapparition de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première de ces éventualités à survenir. Les patients dont le cancer du sein exprime des récepteurs hormonaux (RH positif) doivent simultanément recevoir une hormonothérapie conformément aux lignes directrices de pratique clinique en vigueur.

Pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif présentant une mutation germinale du gène *BRCA* (mq*BRCA*) : Il est recommandé de poursuivre le traitement par LYNPARZA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire, porteuses de *BRCA* muté, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine :

Les patientes peuvent poursuivre le traitement pendant 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie.

Les patientes qui ont obtenu une réponse complète (absence de signes radiologiques de maladie) après 2 ans doivent cesser le traitement.

Les patientes qui présentent des signes de maladie après 2 ans et qui, selon l'opinion du médecin traitant, peuvent encore tirer des bienfaits de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans.

Pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine : Les patientes doivent commencer le traitement par LYNPARZA au plus tard 8 semaines après la prise de leur dernière dose de traitement à base de sels de platine. Les patientes doivent s'être rétablies des effets toxiques hématologiques précédents avant de commencer le traitement par LYNPARZA (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent se trouver dans l'intervalle normal ou être de grade 1 des CTCAE) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il est recommandé de poursuivre le traitement par LYNPARZA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs de mgBRCA, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine : Il est recommandé de poursuivre le traitement par LYNPARZA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

En monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) présentant des mutations dans les gènes BRCA ou ATM : Il est recommandé de poursuivre le traitement par LYNPARZA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients traités par LYNPARZA pour un CPRCm doivent recevoir en même temps un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (Gn-RH), ou avoir subi une orchectomie bilatérale.

En association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone, pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm), porteur d'un gène BRCA muté :

Lorsque LYNPARZA est utilisé en association avec l'abiratérone pour le traitement des patients atteints d'un CPRCm et porteurs d'un gène BRCA muté, la dose d'abiratérone est de 1000 mg par voie orale une fois par jour. L'abiratérone doit être administré avec de la prednisone ou de la prednisolone à 5 mg par voie orale deux fois par jour. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets sur l'abiratérone.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Ajustements posologiques

En cas de manifestations indésirables : Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge les manifestations indésirables et une réduction de la dose peut être envisagée. La dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 500 mg. Si une diminution additionnelle de la dose est nécessaire, la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) sera alors de 400 mg (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et d'autres agents devraient être envisagés. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 200 mg. Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 300 mg (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Insuffisance rénale : Dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min), la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 400 mg. LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (clairance de la créatinine \leq 30 mL/min), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas. LYNPARZA peut être administré en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) sans ajustement posologique (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Doses quotidiennes totales réduites pour les comprimés :

Dose pour adultes – 500 mg : Prendre 1 comprimé à 150 mg et 1 comprimé à 100 mg deux fois par jour.

Dose pour adultes – 400 mg : Prendre 2 comprimés à 100 mg deux fois par jour.

Dose pour adultes – 300 mg : Prendre 1 comprimé à 150 mg deux fois par jour.

Dose pour adultes – 200 mg : Prendre 1 comprimé à 100 mg deux fois par jour.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : LYNPARZA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose initiale n'est requis chez les patients âgés. Il y a peu de données cliniques chez les patients âgés de 75 ans et plus (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : LYNPARZA (comprimés d'olaparib) peut être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sans ajustement posologique (voir 10.3 Pharmacocinétique). LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas.

4.4 Administration

LYNPARZA doit être utilisé par voie orale.

Les comprimés LYNPARZA doivent être avalés entiers, sans être mâchés, broyés, dissous ou divisés. Les comprimés LYNPARZA peuvent être pris avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si on oublie une dose de LYNPARZA, il faut prendre la dose normale suivante à l'heure prévue. Il ne faut pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage sont inconnus et il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec LYNPARZA. En cas de surdosage, les médecins devraient prendre des mesures générales de soutien et traiter les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés 100 mg, 150 mg	Silice colloïdale, copovidone, hypromellose, oxyde de fer noir (comprimé à 150 mg seulement), oxyde de fer jaune, macrogol 400, mannitol, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane.

Description – Formes pharmaceutiques

Le comprimé LYNPARZA (olaparib) à 150 mg est un comprimé vert à gris-vert pelliculé, de forme ovale, biconvexe, sur lequel est gravée en creux l'inscription «OP 150» sur une face et qui est lisse sur l'autre face.

Le comprimé LYNPARZA (olaparib) à 100 mg est un comprimé jaune à jaune foncé pelliculé, de forme ovale, biconvexe, sur lequel est gravée en creux l'inscription «OP 100» sur une face et qui est lisse sur l'autre face.

Conditionnement

LYNPARZA est présenté en flacons de plastique HDPE (polyéthylène à haute densité) munis d'un couvercle à l'épreuve des enfants, contenant 60 ou 120 comprimés pour chaque teneur ainsi qu'un déshydratant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Interactions avec d'autres produits médicinaux

L'administration de LYNPARZA (olaparib) en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose de LYNPARZA doit être réduite (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'administration de LYNPARZA en concomitance avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si une patiente recevant déjà LYNPARZA doit recevoir un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A, le prescripteur doit être conscient que l'efficacité de LYNPARZA peut être considérablement réduite (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Cancérogénèse et mutagénèse

La fréquence des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) chez les patients traités par LYNPARZA en monothérapie dans les essais cliniques, y compris durant le suivi de la survie à long terme, était d'environ 1 %. Dans une étude clinique de phase III (SOLO2), une fréquence substantiellement plus élevée a été rapportée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, porteuses de *BRCA* muté, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs de chimiothérapie à base de sels de platine et qui ont été suivies pendant 5 ans (voir 8.1 Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA)). La majorité de ces événements ont eu une issue fatale. La durée du traitement par LYNPARZA chez les patients qui ont vu apparaître un SMD ou une LMA variait de < 6 mois à > 4 ans. Tous les patients présentaient des facteurs susceptibles de contribuer à l'apparition d'un SMD/d'une LMA, étant donné qu'ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure par des agents à base de sels de platine. Un grand nombre d'entre eux avaient également reçu d'autres traitements provoquant des lésions à l'ADN. La majorité des cas ont été rapportés chez des porteurs d'une mutation germinale du gène *BRCA* (*mgBRCA*) et certains des patients avaient des antécédents de plus d'une tumeur maligne primitive ou de dysplasie de la moelle osseuse. Si un SMD et/ou une LMA, ou d'autres troubles hématologiques clonaux, sont confirmés au cours du traitement par LYNPARZA, il est recommandé de mettre fin au traitement par LYNPARZA et d'administrer le traitement approprié.

Appareil cardiovasculaire

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris d'embolie pulmonaire, sont survenus chez des patients traités par LYNPARZA et n'ont présenté aucune caractéristique constante. On a observé une plus grande incidence chez les patients atteints du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui recevaient également une hormonothérapie androgénosuppressive, par comparaison aux autres indications approuvées. Dans le regroupement des données de deux études cliniques à répartition aléatoire et contrôlées par placebo chez des patients d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (N = 1180), des cas de thromboembolie veineuse sont survenus chez 8 % des patients traités par LYNPARZA, y compris une embolie pulmonaire chez 6 %. Dans les groupes témoins, des cas de thromboembolie veineuse sont survenus chez 2,5 %, y compris une embolie pulmonaire chez 1,5 %. Il convient de surveiller les signes et les symptômes cliniques de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire chez les patients et de leur administrer le traitement médical approprié.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De l'asthénie, de la fatigue et des étourdissements ont été signalés chez des patients recevant un traitement par LYNPARZA. Les patients qui présentent ces symptômes devraient user de prudence en conduisant ou en utilisant de la machinerie.

Système sanguin et lymphatique

Des cas d'effets toxiques hématologiques ont été signalés chez des patients traités par LYNPARZA; il s'agissait entre autres de diagnostics cliniques et/ou de cas fondés sur des analyses de laboratoire d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie et de lymphopénie de gravité généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 des CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]). Cependant, des cas de manifestations de grade ≥ 3 des CTCAE ont été signalés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade ≥ 3 des CTCAE le plus souvent rapporté lors des études cliniques. Les patients ne doivent pas commencer le traitement par

LYNPARZA avant de s'être rétablis des effets toxiques hématologiques causés par le traitement anticancéreux précédent (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent se trouver dans l'intervalle normal ou être de grade 1 des CTCAE). Des examens initiaux par hémogramme suivis d'une surveillance mensuelle sont recommandés pendant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite pour déceler les variations d'importance clinique de tout paramètre au cours du traitement.

En cas d'apparition d'effets toxiques hématologiques graves ou d'une dépendance aux transfusions sanguines, le traitement par LYNPARZA doit être interrompu et les tests hématologiques appropriés doivent être effectués. Si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux quatre semaines après l'interruption de l'administration de LYNPARZA, une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang sont recommandées.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés chez les patients traités par l'olaparib. Si des signes ou symptômes cliniques avant-coureurs d'hépatotoxicité surviennent, il faut procéder sans tarder à une évaluation clinique du patient et effectuer des tests pour mesurer la fonction hépatique. Si on soupçonne une lésion hépatique d'origine médicamenteuse, il faut interrompre le traitement. Dans le cas d'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse sévère, il faut envisager de mettre fin au traitement lorsque la situation clinique l'indique.

Surveillance et examens de laboratoire

Analyse génétique

Le statut mutationnel des gènes *BRCA* et *ATM* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée.

Pour le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une mutation germinale de BRCA et comportant un risque élevé : Il faut confirmer la présence d'une mutation germinale délétère ou présumée délétère de *BRCA* avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif présentant une mutation germinale du gène BRCA (mqBRCA) : Il faut confirmer la présence d'une mutation délétère ou présumée délétère de *BRCA* (par un test de dépistage des mutations germinales) avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire, porteuses de BRCA muté, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine : Il faut confirmer la présence d'une mutation de *BRCA* (par un test de dépistage des mutations germinales ou tumorales) avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Pour le traitement d'entretien des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs de *mgBRCA*, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine : Il faut confirmer la présence d'une mutation délétère ou présumée délétère de *BRCA* (par un test de dépistage des mutations germinales) avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) présentant une mutation des gènes *BRCA* ou *ATM* : Il faut confirmer la présence d'une mutation délétère ou présumée délétère (germinale et/ou somatique) d'un gène *BRCA* ou *ATM* avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

En association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) présentant une mutation de *BRCA*.

Il faut confirmer la présence de mutations délétères ou présumées délétères (germinales et/ou somatiques) de *BRCA* avant de commencer le traitement par LYNPARZA.

Tests hématologiques

Des examens initiaux par hémogramme suivis d'une surveillance mensuelle sont recommandés pendant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite pour déceler les variations d'importance clinique de tout paramètre au cours du traitement (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives).

En cas d'apparition d'effets toxiques hématologiques graves ou d'une dépendance aux transfusions sanguines, le traitement par LYNPARZA doit être interrompu et les tests hématologiques appropriés doivent être effectués. Si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux quatre semaines après l'interruption de l'administration de LYNPARZA, une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang sont recommandées. Si un cas de SMD/LMA est confirmé, cesser l'administration de LYNPARZA et traiter de manière appropriée (voir 7 Système sanguin et lymphatique).

Test de grossesse

Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes aptes à procréer avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et durant 6 mois après la dernière dose de LYNPARZA (voir 7.1 Populations particulières).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Reproduction

D'après son mode d'action (inhibition de PARP), LYNPARZA pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Des études chez le rat ont montré que l'olaparib provoquait de la toxicité embryofœtale, entre autres, des augmentations des pertes post-implantatoires et des effets tératogènes à des expositions inférieures à celles des patientes recevant LYNPARZA à la dose de 300 mg deux fois par jour recommandée chez l'humain (voir 7.1 Populations particulières et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception fiables avant et durant le traitement par LYNPARZA et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA.

Comme on ne peut pas écarter la possibilité que LYNPARZA réduise l'exposition aux substrats du CYP2C9 en induisant l'activité de cet enzyme, certains contraceptifs hormonaux pourraient être moins efficaces s'ils sont administrés pendant l'emploi de LYNPARZA. Par conséquent, il faut envisager de recourir à une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant le traitement (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Les femmes atteintes d'un cancer hormonodépendant doivent envisager d'utiliser deux méthodes de contraception non hormonale.

Les patients de sexe masculin doivent être avisés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par LYNPARZA et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA quand ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme apte à procréer. Les patients ne doivent pas faire de dons de sperme au cours du traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Appareil respiratoire

Des cas de pneumonite (grade 3 ou supérieur) ont été rapportés chez 0,9 % des patients traités par LYNPARZA en monothérapie dans les études cliniques. Les rapports de pneumonite ne présentaient aucune caractéristique clinique constante et le lien de causalité n'était pas clair en raison de la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents de tabagisme et/ou chimiothérapie et radiothérapie antérieures). Lorsque LYNPARZA a été utilisé en association avec d'autres traitements lors des études cliniques, des manifestations ayant entraîné la mort se sont produites. S'il y a apparition ou aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou détection d'une anomalie à la radiographie thoracique, il faut interrompre le traitement par LYNPARZA et procéder rapidement aux examens nécessaires. Si une pneumonite est confirmée, il faut interrompre l'administration de LYNPARZA et entreprendre le traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation de LYNPARZA chez les femmes enceintes ou sur ses effets sur la fertilité. LYNPARZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison de ses effets potentiellement tératogènes, génotoxiques et létaux chez l'embryon et le fœtus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les partenaires de sexe féminin des patients qui prennent LYNPARZA doivent également éviter une grossesse.

Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant LYNPARZA devient enceinte, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus ainsi que du risque potentiel de fausse couche.

Contraception et test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception fiables avant et durant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA. Le recours à deux méthodes de contraception très efficaces et complémentaires est recommandé. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes aptes à procréer avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et au cours des 6 mois qui suivent la dernière dose de LYNPARZA.

Comme on ne peut pas écarter la possibilité que LYNPARZA réduise l'exposition aux substrats du CYP2C9 en induisant l'activité de cet enzyme, certains contraceptifs hormonaux pourraient être moins efficaces s'ils sont administrés pendant l'emploi de LYNPARZA. Par conséquent, il faut envisager de recourir à une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant le traitement (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Les femmes atteintes d'un cancer hormonodépendant doivent envisager d'utiliser deux méthodes de contraception non hormonale.

On ignore si l'olaparib ou ses métabolites sont excrétés dans le liquide séminal. Les patients doivent utiliser un condom pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA lorsqu'ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme apte à procréer.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de LYNPARZA chez les femmes qui allaitent. L'excrétion de LYNPARZA dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux ou chez les mères qui allaitent. Les risques pour le nouveau-né nourri au sein ne peuvent être exclus. Il est recommandé que les mères s'abstiennent d'allaiter durant le traitement par LYNPARZA et pendant un mois après la dernière dose de LYNPARZA.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose initiale n'est requis chez les patients âgés. Il y a peu de données cliniques chez les patients âgés de 75 ans et plus.

7.1.5 Insuffisance hépatique

LYNPARZA (comprimés d'olaparib) peut être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sans ajustement posologique. LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique).

7.1.6 Insuffisance rénale

Dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min), la dose quotidienne totale recommandée réduite de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) est de 400 mg (deux comprimés à 100 mg deux fois par jour). LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (clairance de la créatinine \leq 30 mL/min), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas. LYNPARZA peut être administré en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) sans ajustement posologique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de LYNPARZA (olaparib) a été évaluée à partir d'une série de données groupées sur l'innocuité obtenues de 4499 patients atteints de tumeurs solides et traités par LYNPARZA en monothérapie (capsules et comprimés) à la dose recommandée dans le cadre d'essais cliniques. Les profils d'innocuité globaux des deux formes pharmaceutiques sont semblables (voir le tableau 2).

Les effets indésirables (EI) les plus souvent rapportés (chez ≥ 20 % des patients) dans les études groupées sur LYNPARZA en monothérapie (n = 4499) ont été les nausées, la fatigue (y compris l'asthénie), l'anémie, les vomissements et la diarrhée. Ces effets étaient généralement de grade 1 ou 2 des CTCAE et de nature intermittente et pris en charge par des mesures de soutien standards ou par une modification de la dose de LYNPARZA. Les EI de grade ≥ 3 des CTCAE les plus souvent rapportés (chez ≥ 1 % des patients) ont été les suivants : anémie, neutropénie, fatigue (y compris asthénie), thrombocytopénie, thromboembolie veineuse, lymphopénie, leucopénie, vomissements, nausées, diarrhée et dyspnée.

Les nausées ont généralement été signalées très tôt, la première occurrence se produisant au cours du premier mois de traitement par LYNPARZA chez la majorité des patients. Les vomissements ont été rapportés tôt, la première occurrence se produisant au cours des deux premiers mois de traitement par LYNPARZA chez la majorité des patients. La plupart des manifestations se sont atténuées au fil du temps durant la poursuite du traitement par LYNPARZA sans qu'une intervention médicale ne soit nécessaire.

La manifestation indésirable grave (MIG) la plus souvent rapportée (chez ≥ 1 % des patients) a été l'anémie (4,1 %).

La fréquence globale des manifestations indésirables entraînant un arrêt du traitement par LYNPARZA a été de 5,7 %. La fréquence des effets indésirables (survenus chez $> 0,2$ % des patients) entraînant l'arrêt du traitement par LYNPARZA était : anémie (1,7 %), nausées (0,9 %), fatigue (y compris asthénie) (0,8 %), thrombocytopénie (0,7 %), neutropénie (0,7 %), vomissements (0,5 %), leucopénie (0,3 %) et SMD/LMA (0,3 %).

Les effets indésirables suivants ont été notés dans des essais cliniques terminés et menés auprès de patients ayant reçu LYNPARZA en monothérapie et au cours desquels l'exposition des patients est connue. Dans le tableau 2, les effets indésirables sont organisés selon la classe de système ou d'organe du MedDRA, puis selon le terme privilégié par MedDRA. Dans chaque classe de système ou d'organe, les termes privilégiés sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); et très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les rapports isolés.

Tableau 2 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Classe de système ou d'organe du MedDRA	Terme du MedDRA	Descripteur CIOMS / Fréquence globale (Tous les grades des CTCAE)	Fréquence de grade 3 ou plus des CTCAE
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Anémie ^a	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie ^a	Très fréquent	Fréquent
	Leucopénie ^a	Très fréquent	Fréquent
	Thrombocytopénie ^a	Fréquent	Fréquent
	Lymphopénie ^a	Fréquent	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité ^a	Peu fréquent	Rare
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë ^a	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Étourdissements	Très fréquent	Peu fréquent
	Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
	Dysgueusie ^a	Très fréquent	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée ^a	Très fréquent	Fréquent
	Toux ^a	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Très fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Très fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Très fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent	Rare
	Stomatite ^a	Fréquent	Peu fréquent
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Douleurs abdominales hautes	Fréquent	Rare
	Éruption cutanée ^a	Fréquent	Peu fréquent
	Dermatite ^a	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux	Érythème noueux	Rare	-
	Fatigue (y compris asthénie)	Très fréquent	Fréquent

Classe de système ou d'organe du MedDRA	Terme du MedDRA	Descripteur CIOMS / Fréquence globale (Tous les grades des CTCAE)	Fréquence de grade 3 ou plus des CTCAE
Examens	Hausse de la créatininémie	Fréquent	Rare
	Hausse du volume globulaire moyen	Peu fréquent	-
Troubles vasculaires	Thromboembolie (veineuse)	Fréquent	Fréquent

- a La catégorie «anémie» comprend les termes privilégiés suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges.
- La catégorie «toux» comprend les termes privilégiés suivants : toux et toux productive.
- La catégorie «dermatite» comprend les termes privilégiés suivants : dermatite et dermatite allergique.
- La catégorie «dysgueusie» comprend les termes privilégiés suivants : dysgueusie et altération du goût.
- La catégorie «dyspnée» comprend les termes privilégiés suivants : dyspnée et dyspnée à l'effort.
- La catégorie «hypersensibilité» comprend les termes privilégiés suivants : hypersensibilité au médicament et hypersensibilité.
- La catégorie «leucopénie» comprend les termes privilégiés suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs.
- La catégorie «lymphopénie» comprend les termes privilégiés suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie.
- La catégorie «SMD/LMA» comprend les termes privilégiés suivants : leucémie myéloïde aiguë, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde.
- La catégorie «neutropénie» comprend les termes privilégiés suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsie neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles.
- La catégorie «stomatite» comprend les termes privilégiés suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite.
- La catégorie «thrombocytopenie» comprend les termes privilégiés suivants : diminution de nombre de plaquettes et thrombocytopenie.
- La catégorie «thromboembolie» comprend les termes privilégiés suivants : embolie, embolie pulmonaire, thrombose, thrombose veineuse profonde et thrombose veineuse.
- La catégorie «éruption cutanée» comprend les termes privilégiés suivants : érythème, éruption cutanée exfoliative, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse et éruption cutanée prurigineuse.

MedDRA, version 24; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Effets toxiques hématologiques

L'anémie a été l'effet indésirable de grade ≥ 3 des CTCAE le plus souvent rapporté lors des études cliniques, la première occurrence se produisant généralement au cours des 3 premiers mois du traitement. Une relation entre la réponse liée à l'exposition à LYNPARZA (olaparib) et des baisses du taux d'hémoglobine a été démontrée (voir 7 Système sanguin et lymphatique). Les autres effets toxiques hématologiques ont été généralement de grade 1 ou 2 des CTCAE; cependant, des cas de manifestations de grade ≥ 3 des CTCAE ont été signalés.

La fréquence des hausses du volume globulaire moyen de faible à normal au départ jusqu'à une valeur dépassant la limite supérieure de la normale se situe à environ 53 %. Les taux élevés ont semblé revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblent entraîner aucune conséquence clinique.

Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA)

Dans les études cliniques, pour toutes les indications et préparations, des cas de SMD/LMA sont survenus peu fréquemment chez les patients sous traitement et durant la période de suivi de l'innocuité de 30 jours, et dans une proportion de $< 1,5$ % à tout moment après l'instauration d'un traitement par LYNPARZA, y compris dans les cas de surveillance active durant la période de suivi à long terme en rapport avec la survie globale.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, porteuses de *BRCA* muté, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs de chimiothérapie à base de sels de platine et un traitement à l'étude jusqu'à la progression de la maladie (étude SOLO2, traitement par LYNPARZA \geq 2 ans chez 45 % des patientes), la fréquence de SMD/LMA a été de 8,2 % chez les patientes recevant LYNPARZA et de 4,0 % chez les patientes recevant un placebo après un suivi de 5 ans. Dans le groupe sous LYNPARZA, 9 des 16 cas de SMD/LMA sont survenus après l'arrêt de la prise de LYNPARZA durant la période de suivi de la survie. La fréquence de SMD/LMA a été observée dans le contexte de la prolongation de la survie globale dans le groupe sous LYNPARZA et de l'apparition tardive de SMD/LMA (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, SOLO2).

Le risque de SMD/LMA est de $< 1,5$ % après la période de suivi de 5 ans dans le traitement d'entretien lorsque LYNPARZA est administré aux patients qui ont répondu après un cycle de chimiothérapie de première intention à base de sels de platine d'une durée de 2 ans (SOLO1) (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, SOLO1 et voir 7 Cancérogenèse et mutagenèse).

Autres observations relatives aux résultats de laboratoire

Les données d'une étude à double insu contrôlée par placebo ont révélé une augmentation médiane du taux de créatinine sanguin pouvant atteindre 23 % par rapport au départ, demeurant constante au fil du temps et revenant aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, sans séquelle clinique apparente. Au départ, 90 % des patientes avaient un taux de créatinine de grade 0 des CTCAE et 10 %, un taux de grade 1 des CTCAE.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une *mgBRCA* et comportant un risque élevé (étude OlympiA)

L'innocuité de LYNPARZA administré seul dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une *mgBRCA* et comportant un risque élevé a été évaluée dans le cadre de l'essai OlympiA. Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III menée avec répartition aléatoire et à double insu chez 1815 patients qui ont reçu LYNPARZA en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour par voie orale (N = 911), ou un placebo (N = 904), pendant 1 an ou jusqu'à la réapparition de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première de ces éventualités à survenir (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). La durée médiane du traitement à l'étude a été de 341 jours chez les patients qui recevaient LYNPARZA et de 358 jours chez ceux qui recevaient le placebo.

Le tableau 3 résume les effets indésirables liés à l'emploi de LYNPARZA au cours de l'étude OlympiA.

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans l'étude OlympiA (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/Terme privilégié	LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 911)		Placebo (n = 904)	
	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	217 (23,8)	79 (8,7)	35 (3,9)	3 (0,3)
Neutropénie ^a	150 (16,5)	48 (5,3)	60 (6,6)	7 (0,8)
Thrombocytopénie	38 (4,2)	2 (0,2)	12 (1,3)	1 (0,1)
Lymphopénie ^a	64 (7,0)	12 (1,3)	15 (1,7)	0
Leucopénie ^a	154 (16,9)	27 (3,0)	54 (6,0)	3 (0,3)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	520 (57,1)	7 (0,8)	213 (23,6)	0
Vomissements	206 (22,6)	6 (0,7)	74 (8,2)	0
Diarrhée	160 (17,6)	3 (0,3)	124 (13,7)	3 (0,3)
Dyspepsie	55 (6,0)	0	37 (4,1)	0
Douleurs abdominales hautes	45 (4,9)	0	35 (3,9)	1 (0,1)
Stomatite ^a	93 (10,2)	1 (0,1)	41 (4,5)	0
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie) ^a	387 (42,5)	16 (1,8)	257 (28,4)	6 (0,7)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^a	10 (1,1)	0	5 (0,6)	1 (0,1)
Examens				
Hausse de la créatininémie	18 (2,0)	0	3 (0,3)	0
Hausse du volume globulaire moyen	2 (0,2)	0	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	119 (13,1)	2 (0,2)	53 (5,9)	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)				
SMD/LMA ^{a,b}	1 (0,1) ^c	1 (0,1) ^c	1 (0,1)	1 (0,1)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	180 (19,8)	2 (0,2)	152 (16,8)	1 (0,1)
Dysgueusie ^a	110 (12,1)	0	43 (4,8)	0
Étourdissements	104 (11,4)	1 (0,1)	66 (7,3)	1 (0,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans l'étude OlympiA (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/Terme privilégié	LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 911)		Placebo (n = 904)	
	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Toux ^a	84 (9,2)	0	76 (8,4)	0
Dyspnée	38 (4,2)	2 (0,2)	32 (3,5)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^a	44 (4,8)	1 (0,1)	42 (4,6)	0
Dermatite ^a	5 (0,5)	1 (0,1)	5 (0,6)	0

a Représente un terme groupé.

b Comprend les cas de SMD/LMA dont la date d'apparition se situe entre la date de la première dose du traitement continu et 30 jours après la date de la dernière dose du traitement continu.

c L'issue de cet événement a été fatale.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03

SMD = syndrome myélodysplasique/LMA = leucémie myéloïde aiguë

Le traitement a été interrompu en raison de manifestations indésirables (MI) de tous grades chez 31,4 % des patients recevant LYNPARZA et 11,0 % de ceux qui recevaient le placebo. Des MI de tous grades ont entraîné une réduction de la dose administrée chez 23,4 % des patients recevant LYNPARZA et 3,7 % de ceux qui recevaient le placebo.

Les effets indésirables ayant le plus souvent (≥ 1 %) mené à l'interruption du traitement par LYNPARZA ont été l'anémie (11,4 %), la neutropénie (6,0 %), les nausées (5,5 %), la leucopénie (3,7 %), la fatigue et l'asthénie (2,9 %), les vomissements (2,9 %), la diarrhée (1,0 %) et la lymphopénie (1,0 %). Les effets indésirables ayant le plus souvent (≥ 1 %) entraîné une réduction de la dose de LYNPARZA ont été l'anémie (8,5 %), les nausées (4,7 %), la neutropénie (4,8 %), la fatigue et l'asthénie (3,3 %), la leucopénie (1,9 %) et les vomissements (1,5 %).

Des MI ont entraîné l'abandon du traitement par 10,8 % des patients qui recevaient LYNPARZA et 4,6 % des patients qui recevaient le placebo. Les MI ayant le plus souvent (≥ 1 %) mené à l'abandon de LYNPARZA ont été les nausées (2,2 %), l'anémie (1,8 %), la fatigue et l'asthénie (1,8 %) et la neutropénie (1,1 %).

La MI grave rapportée plus souvent (≥ 1 %) dans le groupe recevant LYNPARZA que dans celui qui recevait le placebo a été l'anémie (respectivement 1,6 et 0,1 %).

Un seul cas (0,1 %) de SMD/LMA a été signalé chez un patient recevant LYNPARZA dont l'issue a été fatale.

Traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif porteur de *mgBRCA* (OlympiAD)

L'innocuité des comprimés LYNPARZA (olaparib) en monothérapie a été évaluée chez des personnes porteuses de *mgBRCA* atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif dans l'étude OlympiAD. Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III en mode ouvert à répartition aléatoire et contrôlée par un traitement de comparaison actif au cours de laquelle

296 personnes ont été traitées par LYNPARZA à raison de 300 mg deux fois par jour (n = 205) ou par une chimiothérapie choisie par le médecin (capécitabine, éribuline ou vinorelbine) (n = 91), jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). La durée médiane du traitement à l'étude a été de 8,2 mois chez les personnes ayant reçu LYNPARZA et de 3,4 mois chez les personnes ayant reçu la chimiothérapie.

Le tableau 4 présente un résumé des effets indésirables associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude OlympiAD et leur fréquence sans égard à la causalité.

Tableau 4 Effets indésirables rapportés dans l'étude OlympiAD (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 205		Chimiothérapie choisie par le médecin ^a n = 91	
	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^b	82 (40,0)	33 (16,1)	24 (26,4)	4 (4,4)
Neutropénie ^b	56 (27,3)	19 (9,3)	45 (49,5)	24 (26,4)
Leucopénie ^b	52 (25,4)	11 (5,4)	28 (30,8)	12 (13,2)
Thrombocytopénie ^b	23 (11,2)	8 (3,9)	11 (12,1)	2 (2,2)
Lymphopénie ^b	17 (8,3)	4 (2,0)	2 (2,2)	1 (1,1)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	119 (58,0)	0	32 (35,2)	1 (1,1)
Vomissements	61 (29,8)	0	14 (15,4)	1 (1,1)
Diarrhée	42 (20,5)	1 (0,5)	20 (22,0)	0
Dyspepsie	16 (7,8)	0	4 (4,4)	0
Douleurs abdominales hautes	15 (7,3)	0	5 (5,5)	1 (1,1)
Stomatite	15 (7,3)	0	10 (11,0)	0
Reflux gastro-œsophagien pathologique	6 (2,9)	0	0	0
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie)	75 (36,6)	8 (3,9)	33 (36,3)	1 (1,1)
Pyrexie	29 (14,1)	0	16 (17,6)	0
Examens				
Hausse de la créatininémie	6 (2,9)	0	0	0
Infections et infestations				
Cystite	3 (1,5)	0	2 (2,2)	0

Tableau 4 Effets indésirables rapportés dans l'étude OlympiAD (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 205		Chimiothérapie choisie par le médecin ^a n = 91	
	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades des CTCAE n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	33 (16,1)	0	11 (12,1)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	41 (20,0)	2 (1,0)	14 (15,4)	2 (2,2)
Dysgueusie	19 (9,3)	0	6 (6,6)	0
Étourdissements	16 (7,8)	0	7 (7,7)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ^b	37 (18,0)	0	6 (6,6)	0
Embolie pulmonaire	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (1,1)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^b	10 (4,9)	0	5 (5,5)	0
Dermatite ^b	1 (0,5)	0	0	0
Érythème noueux	1 (0,5)	0	0	0
Troubles vasculaires				
Embolie	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)
Thrombose veineuse	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)

a La chimiothérapie choisie par le médecin était soit la capécitabine (dose quotidienne par voie orale de 2500 mg/m², divisée en 2 doses pendant 14 jours, répétée tous les 21 jours), l'éribuline (dose par voie i.v. de 1,4 mg/m² au jour 1 et au jour 8, répétée tous les 21 jours) ou la vinorelbine (dose par voie i.v. de 30 mg/m² au jour 1 et au jour 8, répétée tous les 21 jours).

b Représente un terme groupé.

MedDRA, version 19.1; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

On a procédé à des modifications de la dose (réduction de dose ou interruption de dose) en raison d'une MI de tout grade chez 38,0 % des personnes recevant LYNPARZA et chez 41,8 % de celles recevant la chimiothérapie. Les MI les plus fréquentes (signalées chez ≥ 2 % des personnes dans le groupe sous LYNPARZA) entraînant une modification de la dose dans le groupe sous LYNPARZA vs le groupe sous chimiothérapie ont été respectivement les suivantes : anémie (17,6 % vs 3,3%), neutropénie (8,3 % vs 16,5 %), diminution du nombre de globules blancs (4,4 % vs 4,4 %), leucopénie (4,4 % vs 3,3 %), diminution du nombre de neutrophiles (3,4 % vs 7,7 %), fatigue (2,9 % vs 2,2 %), nausées (2,9 % vs 2,2 %), vomissements (2,4 % vs 2,2 %), diminution du nombre de plaquettes (2,4 % vs 1,1 %), hausse du taux d'alanine aminotransférase (2,4 % vs 2,2 %), hausse du taux d'aspartate aminotransférase (2,0 % vs 2,2 %), pyrexie (2,0 % vs 1,1 %) et thrombocytopénie (2,0 % vs 1,1 %).

L'effet indésirable grave le plus fréquemment signalé était l'anémie (2,4 % sous olaparib vs 2,2 % dans le groupe recevant la chimiothérapie). Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chacun chez une personne : dermatite allergique, diminution du nombre de neutrophiles et diminution du nombre de plaquettes.

La proportion de personnes qui ont abandonné définitivement le traitement par LYNPARZA en raison de manifestations indésirables (MI) était de 4,9 % dans le groupe sous LYNPARZA par comparaison à 7,7 % dans le groupe recevant la chimiothérapie. L'anémie et la diminution du nombre de plaquettes ont été les seuls effets indésirables menant à l'abandon de LYNPARZA par plus d'une personne (LYNPARZA : 4/205 et 2/205, respectivement, vs 2/91 et 0/91, respectivement, dans le groupe recevant la chimiothérapie).

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé (SOLO1)

L'étude SOLO1 est un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo sur LYNPARZA administré à raison de 300 mg deux fois par jour (2 comprimés à 150 mg) en monothérapie d'entretien chez des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteuses de *BRCA* muté, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine (n = 390 [n = 260 sous LYNPARZA et n = 130 sous placebo]). L'exposition totale médiane au traitement à l'étude a été de 24,6 mois dans le groupe traité par LYNPARZA et de 13,9 mois dans le groupe recevant le placebo. Le tableau 5 présente un résumé des effets indésirables associés aux comprimés LYNPARZA et leur fréquence sans égard à la causalité.

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO1 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 260		Placebo n = 130	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	101 (38,8)	56 (21,5)	13 (10,0)	2 (1,5)
Neutropénie ^a	60 (23,1)	22 (8,5)	15 (11,5)	6 (4,6)
Thrombocytopénie ^a	29 (11,2)	2 (0,8)	5 (3,8)	2 (1,5)
Lymphopénie ^a	16 (6,2)	4 (1,5)	2 (1,5)	1 (0,8)
Leucopénie ^a	33 (12,7)	8 (3,1)	10 (7,7)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ^a	46 (17,7)	0	28 (21,5)	0
Dyspnée ^a	40 (15,4)	0	8 (6,2)	0
Embolie pulmonaire	4 (1,5)	2 (0,8)	1 (0,8)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	201 (77,3)	2 (0,8)	49 (37,7)	0

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO1 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 260		Placebo n = 130	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Vomissements	104 (40,0)	1 (0,4)	19 (14,6)	1 (0,8)
Diarrhée	89 (34,2)	8 (3,1)	32 (24,6)	0
Constipation	72 (27,7)	0	25 (19,2)	0
Dyspepsie	43 (16,5)	0	16 (12,3)	0
Douleurs abdominales hautes	46 (17,7)	0	17 (13,1)	0
Stomatite ^a	28 (10,8)	0	3 (2,3)	0
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie)	165 (63,5)	10 (3,8)	54 (41,5)	2 (1,5)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^a	5 (1,9)	0	1 (0,8)	0
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	31 (11,9)	2 (0,8)	8 (6,2)	0
Examens				
Hausse de la créatinine	21 (8,1)	0	2 (1,5)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	51 (19,6)	0	13 (10,0)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	59 (22,7)	1 (0,4)	31 (23,8)	3 (2,3)
Dysgueusie	68 (26,2)	0	5 (3,8)	0
Étourdissements	51 (19,6)	0	20 (15,4)	1 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^a	27 (10,4)	0	14 (10,8)	0
Dermatite ^a	2 (0,8)	0	0	0
Troubles vasculaires				
Thrombose	2 (0,8)	0	0	0

Tableau 5 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO1 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 260		Placebo n = 130	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Thrombose veineuse profonde	1 (0,4)	0	0	0
Embolie	1 (0,4)	0	0	0
Thrombose veineuse	0	0	1 (0,8)	0

a Représente un terme groupé.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Une analyse du temps écoulé avant l'apparition des MI a révélé que la plupart des MI/MIG surviennent pour la première fois dans les 3 premiers mois d'exposition à LYNPARZA.

Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables de tous grades chez 51,9 % des patientes recevant LYNPARZA et chez 16,9 % de celles qui recevaient un placebo; la dose a été réduite en raison d'effets indésirables chez 28,5 % des patientes recevant LYNPARZA et chez 3,1 % de celles qui recevaient un placebo. Les effets indésirables entraînant une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose de LYNPARZA les plus fréquents étaient l'anémie (23,1 %), les nausées (14,2 %) et les vomissements (9,6 %).

Au total, 11,5 % des patientes traitées par LYNPARZA et 2,3 % de celles recevant un placebo ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables. L'anémie, la fatigue et les nausées sont les seuls effets indésirables entraînant l'abandon du traitement par LYNPARZA qui se sont produits chez plus de 2 patientes.

La MIG la plus souvent signalée (≥ 1 %) dans le groupe sous LYNPARZA comparativement au groupe recevant le placebo était l'anémie (6,5 % vs 0 %).

Dans l'ensemble, selon les données recueillies sur une longue période après la fin du traitement et du suivi de 5 ans dans l'étude SOLO1, il y a eu 3 cas de SMD/LMA (1,2 %) chez les patientes affectées au hasard à LYNPARZA et aucun cas n'a été rapporté chez les patientes affectées au hasard au placebo.

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine (SOLO2)

L'étude SOLO2 est un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo sur LYNPARZA administré à raison de 300 mg deux fois par jour (2 comprimés à 150 mg) en monothérapie d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine (n = 295 [n = 196 sous LYNPARZA et n = 99 sous placebo]). L'exposition totale médiane au traitement à l'étude a été de 19,4 mois dans le groupe traité par LYNPARZA et de 5,6 mois dans le groupe recevant le placebo. Le tableau 6 **Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.Error! Reference source not found.** présente un résumé des effets indésirables associés aux comprimés LYNPARZA et leur fréquence sans égard à la causalité.

Tableau 6 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO2 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 195		Placebo n = 99	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	89 (45,6)	41 (21,0)	10 (10,1)	2 (2,0)
Neutropénie ^a	46 (23,6)	14 (7,2)	6 (6,1)	4 (4,0)
Leucopénie ^a	34 (17,4)	7 (3,6)	2 (2,0)	0
Thrombocytopénie ^a	32 (16,4)	4 (2,1)	4 (4,0)	1 (1,0)
Lymphopénie ^a	12 (6,2)	5 (2,6)	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	148 (75,9)	6 (3,1)	35 (35,4)	0
Vomissements	78 (40,0)	5 (2,6)	20 (20,2)	1 (1,0)
Diarrhée	67 (34,4)	2 (1,0)	20 (20,2)	0
Dyspepsie	29 (14,9)	0	9 (9,1)	0
Douleurs abdominales hautes	24 (12,3)	1 (0,5)	13 (13,1)	0
Stomatite ^a	23 (11,8)	3 (1,5)	7 (7,1)	0
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie)	130 (66,7)	11 (5,6)	39 (39,4)	2 (2,0)

Tableau 6 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO2 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 195		Placebo n = 99	
Système organique/ Terme privilégié	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^a	4 (2,1)	0	0	0
Examens				
Hausse de la créatininémie	21 (10,8)	1 (0,5)	1 (1,0)	0
Hausse du volume globulaire moyen	1 (0,5)	0	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	44 (22,6)	1 (0,5)	11 (11,1)	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)				
SMD/LMA ^a	7 (3,6)	7 (3,6)	0	0
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie ^a	52 (26,7)	0	7 (7,1)	0
Céphalées	50 (25,6)	1 (0,5)	14 (14,1)	0
Étourdissements	34 (17,4)	1 (0,5)	6 (6,1)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ^a	40 (20,5)	2 (1,0)	6 (6,1)	0
Dyspnée ^a	29 (14,9)	2 (1,0)	1 (1,0)	0
Embolie pulmonaire	4 (2,1)	2 (1,0)	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^a	25 (12,8)	0	10 (10,1)	0
Dermatite ^a	2 (1,0)	0	2 (2,0)	0
Troubles vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	4 (2,1)	3 (1,5)	1 (1,0)	1 (1,0)

Tableau 6 Effets indésirables rapportés dans l'étude SOLO2 (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 195		Placebo n = 99	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Thrombose	1 (0,5)	0	0	0

a Représente un terme groupé.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
SMD = Syndrome myélodysplasique/LMA = Leucémie myéloïde aiguë

Les MI ayant plus souvent (> 2 %) entraîné une modification de la dose dans le groupe traité par LYNPARZA que dans le groupe recevant le placebo étaient les suivantes : anémie (23,6 % vs 0 %), vomissements (9,2 % vs 1,0 %), nausées (6,7 % vs 4,0 %), neutropénie (6,2 % vs 3,0 %), fatigue (5,6 % vs 0 %), asthénie (5,1 % vs 1,0 %), leucopénie (4,1 % vs 0 %), douleur abdominale (4,1 % vs 2,0 %), diarrhée (4,1 % vs 0 %), thrombocytopénie (3,6 % vs 1,0 %), diminution du nombre de neutrophiles (2,6 % vs 0 %), pyrexie (2,6 % vs 0 %), dyspnée (2,1 % vs 0 %), occlusion intestinale (2,1 % vs 0 %) et pneumonie (2,1 % vs 0 %).

Les MIG qui ont été plus souvent rapportées (≥ 1 %) dans le groupe traité par LYNPARZA que dans le groupe recevant le placebo étaient les suivantes : anémie (4,1 % vs 0 %), syndrome myélodysplasique (2,1 % vs 0 %), leucémie myéloïde aiguë (1,5 % vs 0 %), douleur abdominale (2,1 % vs 0 %), occlusion intestinale (2,1 % vs 1,0 %), thrombose veineuse profonde (1,5 % vs 1,0 %), toux (1,0 % vs 0 %) et infection des voies urinaires (1,0 % vs 1,0 %).

Dans l'ensemble, selon les données recueillies sur une longue période après la fin du traitement et du suivi de 5 ans de l'étude SOLO2 (jusqu'à la date limite de collecte des données pour l'analyse finale), il y a eu 416 cas de SMD/LMA (8,2 %) chez les patientes affectées au hasard à LYNPARZA et 4 cas (4,0 %) chez les patientes affectées au hasard au placebo.

Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas avec mgBRCA (POLO)

L'étude POLO est un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo sur LYNPARZA administré à raison de 300 mg deux fois par jour (2 comprimés à 150 mg) en traitement d'entretien chez des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs de mgBRCA, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine (n = 154 [n = 92 sous LYNPARZA et n = 62 sous placebo]), jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'exposition médiane au traitement à l'étude a été de 7,5 mois dans le groupe traité par LYNPARZA et de 3,7 mois dans le groupe recevant le placebo. Le tableau 7 présente un résumé des effets indésirables associés aux comprimés LYNPARZA et leur fréquence sans égard à la causalité.

Tableau 7 Effets indésirables rapportés dans l'étude POLO (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 91		Placebo n = 60	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	29 (32,2)	11 (12,2)	10 (16,4)	2 (3,3)
Neutropénie ^a	14 (15,6)	6 (6,7)	5 (8,2)	2 (3,3)
Thrombocytopénie ^a	14 (15,6)	3 (3,3)	4 (6,6)	0
Lymphopénie ^a	5 (5,6)	3 (3,3)	1 (1,6)	0
Leucopénie ^a	7 (7,8)	1 (1,1)	2 (3,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ^a	10 (11,1)	0	2 (3,3)	0
Dyspnée ^a	12 (13,2)	0	3 (4,9)	1 (1,6)
Embolie pulmonaire	2 (2,2)	1 (1,1)	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	44 (48,9)	1 (1,1)	15 (24,6)	1 (1,6)
Vomissements	23 (25,6)	2 (2,2)	10 (16,4)	1 (1,6)
Diarrhée	34 (37,8)	1 (1,1)	10 (16,4)	0
Dyspepsie	9 (10,0)	0	5 (8,2)	0
Douleurs abdominales hautes	8 (8,9)	0	9 (14,8)	2 (3,3)
Stomatite ^a	12 (13,3)	0	3 (4,9)	0
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie) ^a	57 (63,3)	6 (6,7)	22 (36,1)	1 (1,6)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^a	1 (1,1)	0	1 (1,6)	0
Examens				
Hausse de la créatininémie	7 (7,8)	0	2 (3,3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	25 (27,8)	3 (3,3)	4 (6,6)	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	7 (7,8)	0	8 (13,1)	0

Tableau 7 Effets indésirables rapportés dans l'étude POLO (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 91		Placebo n = 60	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Dysgueusie ^a	10 (11,1)	0	3 (4,9)	0
Étourdissements	8 (8,9)	0	3 (4,9)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^a	16 (17,8)	0	4 (6,6)	0
Érythème nouveau	0	0	1 (1,6)	0
Troubles vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)
Thrombose	1 (1,1)	0	0	0

a Représente un terme groupé.

Comprend les MI dont la date d'apparition se situe entre la date de la première dose du traitement continu et 30 jours après la date de la dernière dose du traitement continu.

MedDRA, version 23.0. CTCAE, version 4.03.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Une analyse du temps écoulé avant l'apparition des MI a révélé que la plupart des MI/MIG surviennent pour la première fois dans les 3 premiers mois d'exposition à LYNPARZA.

Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables de tous grades chez 41,1 % des patients recevant LYNPARZA et chez 6,6 % de ceux qui recevaient le placebo; la dose a été réduite en raison d'effets indésirables chez 17,8 % des patients recevant LYNPARZA et 4,9 % de ceux qui recevaient un placebo. Les effets indésirables entraînant une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose de LYNPARZA les plus fréquents ont été l'anémie (12,2 %), les vomissements (5,6 %), la douleur abdominale (4,4 %), l'asthénie (3,3 %) et la fatigue (3,3 %).

Au total, 8,9 % des patients traités par LYNPARZA et 1,6 % de ceux recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables. La fatigue (2,2 %) a été la manifestation indésirable entraînant le plus souvent l'abandon du traitement.

La MIG la plus souvent signalée (≥ 1 %) dans le groupe LYNPARZA comparativement au groupe placebo a été l'anémie (7,8 % vs 0 %).

Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique présentant des mutations dans un gène de la voie de RRH (PROfound)

L'étude PROfound est un essai de phase III en mode ouvert à répartition aléatoire comparant LYNPARZA à 300 mg 2 fois par jour (2 comprimés de 150 mg) en monothérapie aux nouveaux agents hormonaux (NAH) choisis par le chercheur chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique présentant des mutations dans un gène de la voie de réparation par recombinaison homologue (RRH; N = 387 [n = 256 sous LYNPARZA et n = 131 sous placebo]). L'exposition totale médiane au traitement à l'étude a été de 230,0 jours dans le groupe traité par LYNPARZA et de 120,0 jours dans le groupe recevant le NAH choisi par le chercheur. Le tableau 8 présente un résumé des effets indésirables associés aux comprimés LYNPARZA et leur fréquence, sans égard à la causalité.

Tableau 8 Effets indésirables rapportés dans l'étude PROfound (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 256		NAH choisi par le chercheur n = 130 ^a	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^b	127 (49,6)	58 (22,7)	20 (15,4)	7 (5,4)
Neutropénie ^b	24 (9,4)	15 (5,9)	4 (3,1)	2 (1,5)
Thrombocytopénie ^b	33 (12,9)	14 (5,5)	4 (3,1)	0 (0)
Lymphopénie ^b	19 (7,4)	4 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)
Leucopénie ^b	19 (7,4)	4 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	110 (43,0)	4 (1,6)	27 (20,8)	0 (0)
Vomissements	51 (19,9)	6 (2,3)	17 (13,1)	1 (0,8)
Diarrhée	55 (21,5)	2 (0,8)	9 (6,9)	0 (0)
Dyspepsie	20 (7,8)	0 (0)	3 (2,3)	0 (0)
Douleurs abdominales hautes	4 (1,6)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
Stomatite ^b	15 (5,9)	1 (0,4)	2 (1,5)	0 (0)
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie)	107 (41,8)	8 (3,1)	43 (33,1)	7 (5,4)

Tableau 8 Effets indésirables rapportés dans l'étude PROfound (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 256		NAH choisi par le chercheur n = 130 ^a	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^b	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)
Examens				
Hausse de la créatininémie	10 (3,9)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	80 (31,3)	4 (1,6)	24 (18,5)	1 (0,8)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	16 (6,3)	0 (0)	3 (2,3)	0 (0)
Dysgueusie ^b	19 (7,4)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)
Étourdissements	18 (7,0)	0 (0)	5 (3,8)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée ^b	30 (11,7)	6 (2,3)	6 (4,6)	0 (0)
Toux ^b	29 (11,3)	0 (0)	5 (3,8)	0 (0)
Embolie pulmonaire	12 (4,7)	7 (2,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^b	14 (5,5)	1 (0,4)	4 (3,1)	0 (0)
Dermatite ^b	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)
Troubles vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	4 (1,6)	0	2 (1,5)	1 (0,8)
Embolie	4 (1,6)	2 (0,8)	0	0
Thrombose	0	0	1 (0,8)	0
Thrombose de la veine cave	1 (0,4)	0	0	0
Thrombose veineuse	1 (0,4)	0	1 (0,8)	0

^a Sur les 131 patients affectés au hasard au groupe NAH de l'essai, un patient n'a pas reçu le traitement à l'étude.

^b Représente un terme groupé.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Le traitement a été interrompu en raison de manifestations indésirables chez 19,9 % des patients du groupe LYNPARZA et chez 8,5 % des patients du groupe recevant un NAH choisi par le chercheur. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement les plus fréquents (≥ 1 %) dans le groupe LYNPARZA (comparativement au groupe recevant un NAH choisi par le chercheur) ont été les suivants : anémie (7,8 % vs 0,8 %), thrombocytopénie (2,0 % vs 0 %), neutropénie (1,6 % vs 0 %) et fatigue (1,2 % vs 1,5 %).

L'administration du médicament a été interrompue en raison de manifestations indésirables de tous grades chez 46,5 % des patients traités par LYNPARZA et chez 19,2 % des patients recevant un NAH choisi par le chercheur; la dose a été réduite en raison d'une manifestation indésirable chez 23,4 % des patients du groupe LYNPARZA et chez 5,4 % des patients du groupe NAH. Les effets indésirables entraînant une interruption de l'administration du médicament les plus fréquents (≥ 2 %) dans le groupe LYNPARZA (comparativement au groupe recevant un NAH choisi par le chercheur) ont été les suivants : anémie (26,2 % vs 1,5 %), thrombocytopénie (5,5 % vs 0 %), neutropénie (3,5 % vs 0 %), vomissements (2,7 % vs 3,1 %), nausées (2,0 % vs 3,1 %), fatigue (2,0 % vs 1,5 %), diminution du nombre de plaquettes (2,0 % vs 0,8 %) et diarrhée (2,0 % vs 0 %). Les effets indésirables entraînant la réduction de la dose les plus fréquents (≥ 2 %) dans le groupe LYNPARZA et rapportés plus souvent que dans le groupe recevant un NAH choisi par le chercheur ont été les suivants : anémie (16,4 % vs 0 %), nausées (2,3 % vs 1,5 %) et vomissements (2,0 % vs 0 %).

Les manifestations indésirables graves le plus fréquentes (≥ 2 %) dans le groupe LYNPARZA (comparativement au groupe recevant le NAH choisi par le chercheur) ont été les suivantes : anémie (9,0 % vs 0 %), pneumonie (4,3 % vs 2,3 %), infection des voies urinaires (2,0 % vs 3,1 %) et embolie pulmonaire (2,0 % vs 0,8 %).

Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) (PROpel)

L'étude PROpel était un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo qui visait à comparer l'efficacité de LYNPARZA (à 300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) en association avec l'abiratérone (à 1000 mg [2 comprimés de 500 mg] une fois par jour) à celle d'un placebo en association avec l'abiratérone dans le traitement des patients atteints d'un CPRCm. Les patients des deux groupes de traitement ont également reçu de la prednisone ou de la prednisolone à raison de 5 mg deux fois par jour. La durée médiane de l'exposition à LYNPARZA (17,5 mois) a été plus longue que celle au placebo (18,5 mois). La durée médiane de l'exposition à l'abiratérone a été plus longue lorsqu'il était associé à LYNPARZA (20,1 mois dans le groupe LYNPARZA + abiratérone comparativement à 15,7 mois dans le groupe placebo + abiratérone). Le tableau 9 présente un résumé des effets indésirables liés à l'administration de LYNPARZA en association avec l'abiratérone et leur fréquence, sans égard à la causalité.

Tableau 9 Effets indésirables rapportés dans l'étude PROpel (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	LYNPARZA + abiratéron n = 398		Placebo + abiratéron n = 396	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie ^a	196 (49,2)	64 (16,1)	70 (17,7)	13 (3,3)
Neutropénie ^a	39 (9,8)	18 (4,6)	12 (3,0)	5 (1,3)
Thrombocytopénie ^a	27 (6,8)	3 (0,8)	16 (4,0)	1 (0,3)
Lymphopénie ^a	55 (13,8)	21 (5,3)	26 (6,6)	10 (2,5)
Leucopénie ^a	34 (8,5)	12 (3,1)	10 (2,5)	1 (0,3)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	121 (30,4)	1 (0,3)	57 (14,4)	1 (0,3)
Vomissements	60 (15,1)	5 (1,3)	37 (9,3)	1 (0,3)
Diarrhée	78 (19,6)	5 (1,3)	42 (10,6)	1 (0,3)
Dyspepsie	29 (7,3)	0 (0)	17 (4,3)	0 (0)
Douleurs abdominales hautes	26 (6,5)	0 (0)	16 (4,0)	0 (0)
Stomatite ^a	10 (2,5)	0 (0)	3 (0,8)	0 (0)
Troubles généraux et touchant la voie d'administration				
Fatigue (y compris asthénie)	153 (38,4)	10 (2,5)	120 (30,3)	69 (1,5)
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité ^a	1 (0,3)	0 (0)	3 (0,8)	0 (0)
Examens				
Hausse de la créatininémie	27 (6,8)	2 (0,5)	19 (4,8)	1 (0,3)
Hausse du volume globulaire moyen	3 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	65 (16,3)	4 (1,0)	31 (7,8)	0 (0)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)				
SMD/LMA	2 (0,5)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	37 (9,3)	1 (0,3)	26 (6,6)	0 (0)

Tableau 9 Effets indésirables rapportés dans l'étude PROpel (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Système organique/ Terme privilégié	LYNPARZA + abiratérone n = 398		Placebo + abiratérone n = 396	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 des CTCAE n (%)
Dysgueusie ^a	34 (8,5)	0 (0)	8 (2,0)	0 (0)
Étourdissements	49 (12,3)	0 (0)	27 (6,8)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée ^a	44 (11,1)	2 (0,5)	35 (8,8)	0 (0)
Toux ^a	51 (12,8)	0 (0)	31 (7,8)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^a	26 (6,5)	0 (0)	26 (6,6)	1 (0,3)
Dermatite ^a	1 (0,3)	0 (0)	3 (0,8)	1 (0,3)
Troubles vasculaires				
Thromboembolie veineuse ^{a,b}	34 (8,5)	29 (7,3)	14 (3,5)	9 (2,3)

^a Représente un terme groupé.

^b Inclut les cas d'embolie pulmonaire. Des cas d'embolie pulmonaire de grade ≥ 3 ont été observés chez 29 (7,3 %) patients dans le groupe olaparib + abiratérone et chez 9 (2,3 %) patients dans le groupe placebo + abiratérone.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Le traitement (par LYNPARZA ou le placebo) a été interrompu en raison de manifestations indésirables chez 17,3 % des patients du groupe LYNPARZA + abiratérone et chez 8,6 % des patients du groupe placebo + abiratérone. L'effet indésirable entraînant l'arrêt du traitement le plus fréquent (≥ 1 %) dans le groupe LYNPARZA + abiratérone par rapport au groupe placebo + abiratérone a été l'anémie (4,3 % vs 0,8 %) et la fatigue (1,3 % vs 0,3 %).

L'administration du médicament a été interrompue en raison de manifestations indésirables de tous grades chez 49,0 % des patients recevant LYNPARZA + abiratérone et 28,3 % de ceux recevant le placebo + abiratérone; des réductions de la dose en raison d'une manifestation indésirable sont survenues chez 22,6 % des patients sous LYNPARZA + abiratérone et chez 6,1 % des patients sous placebo + abiratérone.

Les effets indésirables entraînant une interruption de l'administration (de LYNPARZA ou du placebo) les plus fréquents (≥ 2 %) dans le groupe LYNPARZA + abiratérone comparativement au groupe placebo + abiratérone ont été les suivants : anémie (17,3 % vs 2,5 %), COVID-19 (4,8 % vs 2,5 %), nausées (3,0 % vs 1,3 %), diarrhée (2,5 % vs 1,5 %), fatigue (2,5 % vs 0,5 %) et embolie pulmonaire (2,3 % vs 0,3 %). Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose (de LYNPARZA ou du placebo) les plus fréquents (≥ 1 %) dans le groupe LYNPARZA + abiratérone comparativement au groupe placebo + abiratérone ont été les suivants : anémie (10,8 % vs 0,8 %), asthénie (1,5 % vs 0,8 %), hausse de la créatininémie (1,8 % vs 0,8 %), nausées (1,5 % vs 0,3 %) et fatigue (1,0 % vs 0,0 %).

Les MIG les plus fréquentes ($\geq 2\%$) dans le groupe LYNPARZA + abiratérone comparativement au groupe placebo + abiratérone ont été les suivantes : anémie (5,8 % vs 0,8 %), embolie pulmonaire (3,8 % vs 0,8 %), COVID-19 (3,8 % vs 2,5 %), pneumonie (2,8 % vs 1,3 %) et infection des voies urinaires (2,3 % vs 0,8 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voir les tableaux des effets indésirables sous 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Un résumé de la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude OlympiA est présenté au tableau 10.

Tableau 10 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez $\geq 15\%$ des patients de l'étude OlympiA

Paramètre de laboratoire ^a	Comprimés LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. n = 911 ^b		Placebo n = 904 ^b	
	Grades 1 à 4 des CTCAE (%)	Grades 3 et 4 des CTCAE (%)	Grades 1 à 4 des CTCAE (%)	Grades 3 et 4 des CTCAE (%)
Hausse de la créatininémie	97	0,2	87	0,1
Baisse du nombre de lymphocytes	66	11	52	4
Baisse du taux d'hémoglobine	65	8	29	1
Baisse du nombre de leucocytes	64	5	41	1
Hausse du volume globulaire moyen ^c	64	0	5	0
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	27	5	18	1
Baisse du nombre de plaquettes	16	0,3	8	0,3

a Les patients ayant des résultats d'analyses de grade 1 selon les CTCAE étaient admissibles aux études cliniques.

b Ce nombre représente la population de l'analyse de l'innocuité. Les valeurs dérivées présentées au tableau sont fondées sur le nombre total de patients dont chaque paramètre de laboratoire était évaluable.

c Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen dépassait la limite supérieure de la normale.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Un résumé de la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude OlympiAD est présenté au tableau 11.

Tableau 11 Résultats d'analyses anormaux dans l'étude OlympiAD

Paramètre de laboratoire ^b	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 205		Chimiothérapie choisie par le médecin ^a n = 91	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	82	17	66	3
Baisse du nombre de lymphocytes	73	21	63	3
Baisse du nombre de leucocytes	71	8	70	23
Hausse du volume globulaire moyen ^c	71	-	33	-
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	46	11	65	38
Baisse du nombre de plaquettes	33	3	28	0
Hausse de la créatininémie	18	0,5	9	0

^a La chimiothérapie choisie par le médecin était soit la capécitabine, l'éribuline ou la vinorelbine.

^b Les patients ayant des résultats d'analyses de grade 1 des CTCAE étaient admissibles aux études cliniques.

^c Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen dépassait la limite supérieure de la normale (LSN).

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Un résumé de la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude SOLO1 est présenté au tableau 12.

Tableau 12 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez ≥ 25 % des patientes de l'étude SOLO1

Paramètre de laboratoire	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 260		Placebo n = 130	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	87	19	63	2
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	51	9	38	6
Baisse du nombre de plaquettes	35	1	20	2
Baisse du nombre de lymphocytes	67	14	29	5
Baisse du nombre de leucocytes	70	7	52	1
Hausse du volume globulaire moyen ^a	79	-	14	-
Hausse de la créatininémie	34	0	18	0

a Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen était bas ou normal au départ et a augmenté au-dessus des valeurs de références normales.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Un résumé de la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude SOLO2 est présenté au tableau 13.

Tableau 13 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez ≥ 25 % des patientes de l'étude SOLO2

Paramètre de laboratoire ^a	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 195		Placebo n = 99	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	84	19	69	0
Baisse du nombre de lymphocytes	70	15	39	1
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	53	8	34	3
Baisse du nombre de leucocytes	70	8	48	1
Baisse du nombre de plaquettes	43	4	22	1

Hausse de la créatininémie	49	0	30	0
Hausse du volume globulaire moyen ^b	80	-	22	-

a Les patientes ayant des résultats d'analyses de grade 1 des CTCAE étaient admissibles aux études cliniques.

b Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen était bas ou normal au départ et a augmenté au-dessus des valeurs de référence normales.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Un résumé de la fréquence des résultats anormaux aux examens de laboratoire associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude POLO est présenté au tableau 14.

Tableau 14 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez ≥ 25 % des patients de l'étude POLO

Paramètre de laboratoire ^a	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 91 ^b		Placebo n = 60 ^b	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Hausse de la créatininémie	99	1	92	0
Baisse du taux d'hémoglobine	89	12	61	0
Hausse du volume globulaire moyen ^c	65	-	3	-
Baisse du nombre de lymphocytes	65	12	25	2
Baisse du nombre de plaquettes	58	2	39	0
Baisse du nombre de leucocytes	49	3	25	0
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	29	5	14	0

a Les patients ayant un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dL (grade 2 des CTCAE) et des résultats de grade 1 des CTCAE aux autres analyses étaient admissibles à l'étude POLO.

b Ce nombre représente la population de l'analyse de l'innocuité. Les valeurs dérivées présentées dans le tableau sont fondées sur le nombre total de patients évaluables pour chaque paramètre de laboratoire.

c Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen était bas ou normal au départ et a augmenté au-dessus des valeurs de référence normales.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; f.p.j. = fois par jour

Un résumé de la fréquence des résultats d'analyses anormaux associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude PROfound est présenté au tableau 15.

Tableau 15 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez ≥ 25 % des patients de l'étude PROfound

Paramètre de laboratoire ^a	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. n = 256 ^b		NAH choisi par le chercheur n = 130 ^b	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	98	13	73	4
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	34	3	9	0
Baisse du nombre de plaquettes	24	2	12	0
Baisse du nombre de lymphocytes	62	23	34	13
Baisse du nombre de leucocytes	53	4	21	0
Hausse du volume globulaire moyen ^c	73	-	11	-
Hausse de la créatininémie	95	2	68	1

- a Les patients ayant des résultats d'analyses anormaux de grade 1 des CTCAE étaient admissibles à l'étude PROfound. En présence de métastases hépatiques, les patients étaient admissibles si leur taux d'ASAT (SGOT) était ≤ 5 fois la LSN de l'établissement (grade 2 des CTCAE).
- b Ce nombre représente la population de l'analyse de l'innocuité. Les valeurs dérivées présentées dans le tableau sont fondées sur le nombre total de patients évaluable pour chaque paramètre de laboratoire.
- c Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen était bas ou normal au départ et a augmenté au-dessus des valeurs de référence normales.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Un résumé de la fréquence des résultats d'analyses anormaux associés au traitement par LYNPARZA dans l'étude PROpel est présenté au tableau 16.

Tableau 16 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez ≥ 25 % des patients de l'étude PROpel

Paramètre de laboratoire ^a	LYNPARZA + abiratéronne n = 398 ^b		Placebo + abiratéronne n = 396 ^b	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Baisse du taux d'hémoglobine	98	12	82	2
Baisse du nombre de lymphocytes	72	25	49	12
Baisse du nombre de leucocytes	42	6	15	0
Hausse du volume globulaire moyen ^c	82	-	26	-

Paramètre de laboratoire ^a	LYNPARZA + abiratérone n = 398 ^b		Placebo + abiratérone n = 396 ^b	
	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)	Grades 1-4 des CTCAE (%)	Grades 3-4 des CTCAE (%)
Hausse du taux sérique d'ASAT	32	2	34	4
Hausse du taux sérique de phosphatase alcaline	58	10	62	11
Hausse du taux sérique de bilirubine	27	1	23	1
Hausse de la créatininémie	99	2	92	1

a Les patients ayant des résultats d'analyses anormaux de grade 2 des CTCAE étaient admissibles à l'étude PROpel. En présence de métastases hépatiques, les patients étaient admissibles si leur taux d'ASAT (SGOT) était ≤ 5 fois la LSN fixée par l'établissement (grade 2 des CTCAE).

b Ce nombre représente la population de l'analyse de l'innocuité. Les valeurs dérivées présentées dans le tableau sont fondées sur le nombre total de patients évaluables pour chaque paramètre de laboratoire.

c Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen était bas ou normal au départ et a augmenté au-dessus des valeurs de référence normales.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été notés après l'homologation de LYNPARZA :

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke (0,1 %)

Troubles hépatobiliaires : cas d'hépatotoxicité

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études cliniques sur LYNPARZA (olaparib) en association avec d'autres médicaments anticancéreux, y compris des agents provoquant des lésions à l'ADN, indiquent une potentialisation et une prolongation de la toxicité myélosuppressive. La dose recommandée de LYNPARZA en monothérapie ne convient pas à l'association avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

L'olaparib est principalement métabolisé par le CYP3A (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A administrés en concomitance peuvent respectivement augmenter ou diminuer la concentration plasmatique de l'olaparib.

In vitro, l'olaparib est un inhibiteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP2B6. L'olaparib est un faible inhibiteur du CYP3A *in vivo*. Il inhibe également les protéines de transport OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments de ce tableau se base soit sur des rapports de modélisation pharmacocinétique physiologique, des études ou rapports de cas sur les interactions médicamenteuses ou des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 17 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Interactions pharmacocinétiques (médicaments qui peuvent altérer l'exposition à l'olaparib)			
Puissants inhibiteurs du CYP3A (p. ex. itraconazole, clarithromycine, télichromycine, inhibiteurs de la protéase potentialisés avec ritonavir ou cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir)	EC/T	Chez les patients, l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A augmente la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne de l'olaparib.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si LYNPARZA doit être administré en concomitance, sa dose devrait être réduite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Puissants inducteurs du CYP3A (p. ex. rifampine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine)	EC/T	Chez les patients, l'administration concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A abaisse la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne de l'olaparib.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si un inducteur puissant du CYP3A ne peut être évité, il est possible que LYNPARZA soit moins efficace (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil)	T	L'olaparib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A. Les inhibiteurs modérés du CYP3A peuvent augmenter l'exposition à l'olaparib lorsqu'ils sont administrés en concomitance.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si LYNPARZA doit être administré en concomitance, sa dose devrait être réduite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 17 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil)	T	L'olaparib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A. Les inducteurs modérés du CYP3A peuvent abaisser l'exposition à l'olaparib lorsqu'ils sont administrés en concomitance.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si un inducteur modéré du CYP3A ne peut être évité, il est possible que LYNPARZA soit moins efficace.
Interactions pharmacocinétiques (médicaments dont l'exposition peut être altérée par l'olaparib)			
Substrats du CYP2B6 (p. ex. bupropion et éfavirenz)	T	L'olaparib induit le CYP2B6 <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut diminuer l'exposition à des substrats du CYP2B6 administrés en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante. Les patients doivent être surveillés de près.
Substrats du CYP3A (p. ex. simvastatine, cyclosporine, cisapride, alcaloïdes de l'ergot, fentanyl, midazolam, pimozide, sirolimus, tacrolimus, quétiapine)	T/EC	L'olaparib devrait être un faible inhibiteur du CYP3A <i>in vivo</i> ; il pourrait augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A en inhibant l'enzyme lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante étant donné que l'exposition aux substrats pourrait augmenter. Les patients doivent être surveillés de près (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Substrats des transporteurs d'influx hépatique OATP1B1, OCT1 (p. ex. bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines, valsartan, metformine)	T	L'olaparib inhibe l'OATP1B1 et l'OCT1 <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut augmenter l'exposition à des substrats de ces transporteurs lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante en particulier en association avec une statine. Les patients doivent être surveillés de près.

Tableau 17 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats des transporteurs d'influx rénaux OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K (p. ex. amantadine, cimétidine, furosémide, méthotrexate, metformine, cisplatine)	T	L'olaparib inhibe l'OCT2, l'OAT3, la MATE1 et la MATE2K <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut augmenter l'exposition à des substrats de ces transporteurs lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante. Les patients doivent être surveillés de près.
Substrats du CYP2C9 (p. ex. contraceptifs hormonaux)	T	On ne peut pas écarter la possibilité que l'olaparib réduise l'exposition aux substrats du CYP2C9 en induisant cet enzyme.	Certains contraceptifs hormonaux pourraient être moins efficaces s'ils sont administrés avec de l'olaparib. Envisager de recourir à une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement. Les femmes atteintes d'un cancer hormonodépendant doivent envisager d'utiliser deux méthodes de contraception non hormonale (voir 7.1.1 Femmes enceintes)
Interactions pharmacodynamiques			
Agents anticancéreux myélosuppresseurs, y compris les agents provoquant des lésions à l'ADN	EC	Potentialisation et prolongation de la toxicité myélosuppressive.	La dose de LYNPARZA en monothérapie ne convient pas à l'association avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = données théoriques/modélisation pharmacocinétique physiologique
 Acronymes : MDR1 = protéine de multirésistance aux médicaments 1; OATP1B1 = transporteur d'anions organiques 1; OCT1 ou OCT2 = transporteur de cations organiques 1 ou 2; OAT3 = transporteur d'anions organiques 3, MATE1 ou MATE2K = protéine d'expulsion de multiples médicaments et des toxines 1 ou 2.
 Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration avec de la nourriture a ralenti la vitesse d'absorption de l'olaparib (T_{max} médian retardé de 2,5 heures et C_{max} moyenne réduite d'environ 21 %), mais n'a pas eu d'effet significatif sur son degré d'absorption (rapport des ASC des traitements : 1,08; IC à 90 % : 1,01 à 1,16). Par conséquent, il faut prendre LYNPARZA sans égard à la prise de nourriture. Voir 4.4 Administration.

Les pamplemousses, les caramboles, les grenades et les oranges de Séville ou le jus de ces fruits sont connus pour leur effet inhibiteur sur le CYP3A et peuvent augmenter la concentration plasmatique d'olaparib. Il faut éviter ces fruits pendant le traitement par LYNPARZA.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur du CYP3A, peut réduire l'exposition à l'olaparib et doit être évitée.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur sélectif de poly(ADP-ribose) polymérase humaine (PARP), y compris de la PARP1, de la PARP2 et de la PARP3. Les PARP jouent un rôle dans les fonctions cellulaires normales, comme la transcription et la réparation de l'ADN. L'olaparib inhibe la croissance de certaines lignées cellulaires tumorales *in vitro* et diminue la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes de cancer humain chez la souris en monothérapie ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Une cytotoxicité et une activité antitumorale accrues ont été observées après le traitement par l'olaparib de lignées cellulaires et de modèles tumoraux murins déficients en protéines, dont la protéine *BRCA*, intervenant dans la réparation des lésions de l'ADN par recombinaison homologue, et ces activités présentaient une corrélation avec la réponse aux sels de platine. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité de l'olaparib résulte de lésions de l'ADN dues à l'inhibition de l'activité enzymatique de la PARP et de la formation accrue de complexes PARP-ADN, ce qui entraîne la mort des cellules cancéreuses.

10.2 Pharmacodynamie

Effet sur l'intervalle QT

L'olaparib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la repolarisation cardiaque (évaluée par l'effet sur l'intervalle QT) après plusieurs administrations d'olaparib en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour chez 109 patients.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'une dose unique d'olaparib en comprimés à raison de 300 mg (deux comprimés à 150 mg) se caractérise au tableau 18 par une clairance plasmatique apparente d'environ 7 L/h, un volume apparent de distribution d'environ 158 L et une demi-vie terminale de 15 heures. Après l'administration de multiples doses, un taux d'accumulation (calculé selon l'ASC) de 1,8 a été observé et la pharmacocinétique semblait dépendre du temps dans une faible mesure.

Tableau 18 Paramètres pharmacocinétiques de LYNPARZA (en comprimés) chez des personnes présentant des tumeurs solides de stade avancé

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^a	t_{max} (h) ^c	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^a	CL/F (L/h) ^b	Vd/F (L) ^b
Moyenne après une dose unique de 300 mg (E-T ou CVG en %), n	7,3 (34), 102	1,5 (0,5 – 6), 102	15 (8,2), 100	47 (59), 100	~7,4 (3,9), 100	~158 (136), 100

^a Pour la C_{max} et l'ASC, la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique en pourcentage) est présentée.

^b Pour la $t_{1/2}$, la moyenne arithmétique de la CL/F et du Vd/F (écart type) est présentée.

^c Pour le t_{max} , la médiane (fourchette) est présentée.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'olaparib est inconnue. Après l'administration d'une dose orale unique de la préparation d'olaparib en comprimés (2 x 150 mg), l'absorption est rapide, la concentration plasmatique maximale médiane étant généralement atteinte 1,5 heure après l'administration.

L'administration avec de la nourriture a ralenti la vitesse d'absorption de l'olaparib (T_{max} médian retardé de 2,5 heures et C_{max} moyenne réduite d'environ 21 %), mais n'a pas eu d'effet significatif sur son degré d'absorption (rapport des ASC des traitements : 1,08; IC à 90 % : 1,01 à 1,16). Par conséquent, il faut prendre LYNPARZA sans égard à la prise de nourriture (voir 4.4 Administration).

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (ASC) après l'administration du comprimé à 300 mg deux fois par jour était de 77 % supérieure à celle obtenue après l'administration de la capsule à 400 mg deux fois par jour. Les moyennes géométriques de l'ASC et de la C_{max} de l'olaparib après l'administration d'un seul comprimé à 300 mg étaient respectivement de 42,1 mcg*h/mL (n = 204) et de 5,8 mcg/mL (n = 204), et les moyennes géométriques de l'ASC et de la C_{max} à l'état d'équilibre après l'administration de comprimés à 300 mg deux fois par jour étaient respectivement de 49,0 mcg*h/mL (n = 227) et de 7,7 mcg/mL (n = 227). La pharmacocinétique de l'olaparib change avec le temps, de sorte que la clairance à l'état d'équilibre avait diminué de 15 % après de multiples administrations.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* est d'environ 82 % à 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, une concentration correspondant environ à la C_{max} .

In vitro, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines dépend de la dose; la fraction liée se monte à environ 91 % à 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et diminue à 82 % à 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et à 70 % à 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dans des solutions de protéines purifiées, la fraction liée à l'albumine est d'environ 56 %, indépendamment de la concentration de l'olaparib. Dans la même épreuve, à 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la fraction liée à l'alpha-1-glycoprotéine acide est de 29 % et cette proportion a tendance à diminuer à des concentrations plus élevées.

Métabolisme

In vitro, les CYP3A4/5 se sont révélés être les enzymes principalement responsables du métabolisme de l'olaparib.

Après l'administration orale d'olaparib-¹⁴C aux patientes, l'olaparib inchangé représente la majorité de la radioactivité circulant dans le plasma (70 %) et la composante principale dans l'urine et les fèces (15 % et 6 % de la dose, respectivement). L'olaparib subit un important métabolisme, la principale cible étant les anneaux de pipérazine et de fluorobenzyle. La majeure partie du métabolisme est attribuable à des réactions d'oxydation, et un certain nombre des produits subissent une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison ultérieure. Jusqu'à 20, 37 et 20 métabolites ont été détectés dans le plasma, les urines et les fèces, respectivement; la majorité d'entre eux représentait < 1 % de la substance administrée. Une fraction pipérazine-3-ol à anneau ouvert et deux métabolites mono-oxygénés (~10 % chacun) représentaient les principaux composants dans la circulation, tandis que l'un des métabolites mono-oxygénés était également le principal métabolite dans les excréta (6 % et 5 % de la radioactivité urinaire et fécale, respectivement).

In vitro, l'olaparib n'a produit que peu ou pas d'inhibition de l'UGT1A4, de l'UGT1A9, de l'UGT2B7 ou des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1, et on ne s'attend pas à ce qu'il produise une inhibition d'importance clinique de l'une de ces enzymes du CYP en fonction du temps. L'olaparib inhibe l'UGT1A1 *in vitro*; cependant, les simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique portent à croire que cette inhibition n'est pas importante sur le plan clinique. *In vitro*, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp et inhibe ce dernier (IC₅₀ = 76 µM); toutefois, il est peu probable que cela soit pertinent sur le plan clinique. On ne peut pas écarter la possibilité que l'olaparib induise l'activité du CYP2C9 ou du CYP2C19. Par conséquent, l'administration d'olaparib avec des substrats de ces enzymes peut entraîner une diminution de l'exposition à ces substrats.

L'olaparib a provoqué une hausse légère de l'ARNm du CYP1A2 sans augmentation apparente de l'activité enzymatique, ce qui porterait à croire que tout effet clinique sera mineur.

In vitro, les données montrent aussi que l'olaparib n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT1, de la BCRP ou de la MRP2, qu'il est un faible inhibiteur de la BCRP et qu'il n'est pas un inhibiteur de l'OATP1B3, de l'OAT1 ou de la MRP2.

Élimination

Après une dose unique d'olaparib-¹⁴C par voie orale, environ 86 % de la radioactivité ont été récupérés dans un délai de 7 jours de collecte, environ 44 % dans les urines et environ 42 % dans les fèces. La majeure partie de la substance a été excrétée sous forme de métabolites.

Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents** : Aucune étude n'a été réalisée pour examiner la pharmacocinétique de l'olaparib chez l'enfant et l'adolescent.
- **Âge, poids corporel ou origine ethnique** : Dans des analyses pharmacocinétiques de populations, l'âge, le sexe, le poids corporel et la race du patient (patients de race blanche ou d'origine asiatique) n'étaient pas des covariables importantes.

- **Insuffisance hépatique** : Lors d'une étude de pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'olaparib (sous forme de comprimés) par voie orale en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'ASC moyenne était plus élevée de 15 % et la C_{max} moyenne de 13 %, et en présence d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne était plus élevée de 8 % et la C_{max} moyenne était moins élevée de 13 % comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique de LYNPARZA n'est requis chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'emploi de LYNPARZA n'a pas été évalué en présence d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

- **Insuffisance rénale** : Lors d'une étude de pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'olaparib (sous forme de comprimés) par voie orale en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 51 à 80 mL/min), l'ASC moyenne était plus élevée de 24 % et la C_{max} moyenne, de 15 % comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement posologique de LYNPARZA n'est requis chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère.

Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de LYNPARZA par voie orale en présence d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 31 à 50 mL/min), l'ASC moyenne était plus élevée de 44 % et la C_{max} moyenne, de 26 % comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Une réduction de la dose de LYNPARZA est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

LYNPARZA n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (clairance de la créatinine \leq 30 mL/min).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver LYNPARZA (olaparib) à une température entre 2 et 30 °C dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il ne faut pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur le flacon après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

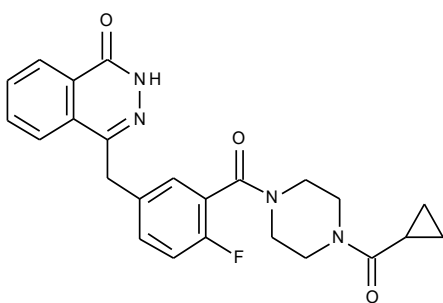
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : olaparib

Nom chimique : 4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)pipérazine-1-yl]carbonyl}-4-fluorophényl)méthyl]phthalazine-1(2H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ 434,46

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'olaparib est une poudre cristalline qui est classée comme faiblement soluble. Le point de fusion (défini comme la température à laquelle commence la fusion) de l'olaparib est de 199 à 206 °C, selon la mesure par analyse calorimétrique différentielle à balayage. Le coefficient de partage octanol/eau à un pH de 7,4 (log D) est de 1,49. L'olaparib est achiral.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une *mgBRCA* et comportant un risque élevé (OlympiA)

Tableau 19 Résumé de certaines caractéristiques démographiques et des patients au début de l'étude OlympiA (ensemble d'analyse intégral)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D081CC00006 (OlympiA)	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (1:1), à double insu dans des groupes parallèles et comparaison avec un placebo	300 mg de LYNPARZA (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour ou un placebo pendant 1 an Porteurs de tumeur RH positive : hormonothérapie concomitante suivant les lignes directrices cliniques en vigueur	<u>LYNPARZA</u> n = 921 <u>Placebo</u> n = 915	<u>LYNPARZA</u> 43,0 ans (22 – 77 ans) <u>Placebo</u> 43,6 ans (24 – 78 ans)	<u>LYNPARZA</u> Femmes : n = 919 Hommes : n = 2 <u>Placebo</u> Femmes : n = 911 Hommes : n = 4

L'efficacité de LYNPARZA a été évaluée dans le cadre de l'étude OlympiA (D081CC00006), une étude multicentrique de phase III menée avec répartition aléatoire et à double insu dans des groupes parallèles de patients atteints de cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant des mutations germinales de *BRCA* et comportant un risque élevé; ces patients avaient reçu un traitement local de référence et terminé une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. À la suite du dépistage effectué localement de mutations germinales de *BRCA* effectué localement, les patients admis ont fourni un échantillon pour qu'un laboratoire central confirme rétrospectivement le statut mutationnel de *BRCA* au moyen du test BRACAnalysis® de Myriad. Suivant une répartition aléatoire dans un rapport de 1 pour 1, des patients ont reçu LYNPARZA en comprimés, à raison de 300 mg deux fois par jour (n = 921), et d'autres, un placebo (n = 915). Le traitement a été poursuivi pendant 1 an, ou jusqu'à la réapparition de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables, selon la première de ces éventualités à survenir. Les patients dont la tumeur était RH positive (récepteur des estrogènes [RE] et/ou de la progestérone [RP]) ont également reçu une hormonothérapie (87 % des sujets recevant LYNPARZA et 92 % des sujets témoins). Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Les antécédents d'emploi de sels de platine dans le cadre du traitement d'un autre cancer (p. ex. de l'ovaire) ou du traitement adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein étaient autorisés. Les cas de cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé étaient définis comme suit :

- chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (d'un cancer du sein triple négatif ou RH positif) : présence dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques prélevés de cellules cancéreuses infiltrantes résiduelles (réponse complète non pathologique) au moment de la chirurgie. De plus, en cas de cancer du sein RH positif, score de ≥ 3 fondé sur le stade clinique préthérapeutique et le stade pathologique post-thérapeutique, l'expression des RE et le grade histologique (voir le tableau 20).

Tableau 20 Cancer du sein au stade précoce : conditions d'admission à l'étude fondées sur le stade, l'expression de récepteurs hormonaux et le grade*

Stade/caractéristique		Points
Stade clinique (préthérapeutique)	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Stade pathologique (post-thérapeutique)	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Expression des RH	RE positif	0
	RE négatif	1
Grade nucléaire	1 ou 2	0
	3	1

* Les patients atteints d'un cancer du sein RH positif devaient obtenir un score total ≥ 3 pour être admis.

- chez les patients ayant des antécédents de chimiothérapie adjuvante : les patients atteints d'un CSTN devaient afficher un envahissement des ganglions lymphatiques ou une tumeur primitive ≥ 2 cm sans atteinte des ganglions; en présence d'un cancer RH positif et HER2 négatif, atteinte de ≥ 4 ganglions lymphatiques confirmée à l'examen pathologique.

À la répartition aléatoire, la stratification des patients a reposé sur l'expression des RH établie localement (RE et/ou RP positif et HER2 négatif ou CSTN), le type de chimiothérapie reçue (néoadjuvante ou adjuvante) et les antécédents d'emploi de sels de platine dans le traitement du cancer du sein (oui/non).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients au début de l'étude OlympiA sont résumées ci-dessous.

Tableau 21 Résumé de certaines caractéristiques démographiques et des patients au début de l'étude OlympiA (ensemble d'analyse intégral)

	Nombre (%) de patients		
	Ensemble d'analyse intégral		
	LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 921)	Placebo (n = 915)	Total (N = 1836)
Âge (années)			
Moyenne (É-T)	43,0 (9,82)	43,6 (10,12)	43,3 (9,97)
Médiane (plage)	42,0 (22 et 77)	43,0 (24 et 78)	42,0 (22 et 78)

Tableau 21 Résumé de certaines caractéristiques démographiques et des patients au début de l'étude OlympiA (ensemble d'analyse intégral)

	Nombre (%) de patients		
	Ensemble d'analyse intégral		
	LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 921)	Placebo (n = 915)	Total (N = 1836)
Groupe d'âge (années), n (%)			
< 30	51 (5,5)	59 (6,4)	110 (6,0)
≥ 30 à 39	333 (36,2)	306 (33,4)	639 (34,8)
≥ 40 à 49	315 (34,2)	308 (33,7)	623 (33,9)
≥ 50 à 59	166 (18,0)	172 (18,8)	338 (18,4)
≥ 60 à 69	48 (5,2)	66 (7,2)	114 (6,2)
≥ 70	8 (0,9)	4 (0,4)	12 (0,7)
Sexe, n (%)			
Féminin	919 (99,8)	911 (99,6)	1830 (99,7)
Masculin	2 (0,2)	4 (0,4)	6 (0,3)
Race, n (%)			
Blanche	626 (68,0)	599 (65,5)	1225 (66,7)
Asiatique	259 (28,1)	272 (29,7)	531 (28,9)
Noire/Afro-Américaine	19 (2,1)	29 (3,2)	48 (2,6)
Autre	17 (1,8)	15 (1,6)	32 (1,7)
Expression de récepteurs hormonaux			
CSTN ^a	753 (81,8)	758 (82,8)	1511 (82,3)
RE et/ou RP positif, HER2 négatif	168 (18,2)	157 (17,2)	325 (17,7)
Antécédents d'emploi de sels de platine			
Non	674 (73,2)	677 (74,0)	1351 (73,6)
Oui	247 (26,8)	238 (26,0)	485 (26,4)
Antécédents de chimiothérapie			
Adjuvante	461 (50,1)	455 (49,7)	916 (49,9)
Néoadjuvante	460 (49,9)	460 (50,3)	920 (50,1)
Antécédents de chimiothérapie selon l'expression de récepteurs hormonaux			
Adjuvante, CSTN	397 (43,1)	390 (42,6)	787 (42,9)
Adjuvante, RE et/ou RP positif, HER2 négatif	64 (6,9)	65 (7,1)	129 (7,0)
Néoadjuvante, CSTN ^a	356 (38,7)	368 (40,2)	724 (39,4)

Tableau 21 Résumé de certaines caractéristiques démographiques et des patients au début de l'étude OlympiA (ensemble d'analyse intégral)

	Nombre (%) de patients		
	Ensemble d'analyse intégral		
	LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 921)	Placebo (n = 915)	Total (N = 1836)
Néoadjuvante, RE et/ou RP positif, HER2 négatif	104 (11,3)	92 (10,1)	196 (10,7)
Statut mutationnel initial de <i>BRCA</i>			
Mutation de <i>BRCA1</i>	656 (71,2)	669 (73,1)	1325 (72,2)
Mutation de <i>BRCA2</i>	260 (28,2)	238 (26,0)	498 (27,1)
Mutation de <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	2 (0,2)	5 (0,5)	7 (0,4)
Sans mutation germinale de <i>BRCA</i>	2 (0,2)	3 (0,3)	5 (0,3)
Donnée manquante	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Antécédents de chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante contre le cancer du sein primitif			
Schéma incluant anthracycline et taxane	871 (94,6)	849 (92,8)	1720 (93,7)
Schéma incluant anthracycline (sans taxane)	7 (0,8)	13 (1,4)	20 (1,1)
Schéma incluant taxane (sans anthracycline)	43 (4,7)	52 (5,7)	95 (5,2)
Donnée manquante	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Statut ménopausique			
En préménopause	572 (62,1)	553 (60,4)	1125 (61,3)
En postménopause	347 (37,7)	358 (39,1)	705 (38,4)
Hommes	2 (0,2)	4 (0,4)	6 (0,3)
Indice fonctionnel de l'ECOG			
(0) Activité normale	824 (89,5)	804 (87,9)	1628 (88,7)
(1) Activité restreinte	97 (10,5)	111 (12,1)	208 (11,3)

a Après la répartition aléatoire, on a constaté que, chez 2 patients (que l'on croyait atteints de CSTN), on n'avait pas confirmé que la tumeur était HER2 négative.

f.p.j. = fois par jour; *BRCA* = gène de prédisposition au cancer du sein; RE = récepteur des œstrogènes; HER2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; N = nombre total de patients; RP = récepteur de la progestérone; É-T = écart-type; CSTN = cancer du sein triple négatif;

Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie infiltrante (SSMi), c'est-à-dire le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la date de la première récurrence de la maladie, la récurrence désignant par définition la réapparition loco-régionale, à distance ou contralatérale du cancer du sein infiltrant, l'apparition d'un deuxième cancer primitif infiltrant ailleurs que dans un sein ou le décès toutes causes. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la survie

globale (SG), la survie sans maladie à distance (SSMd : temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'apparition de signes d'une première récurrence à distance du cancer du sein). Les définitions de la SSMi et de la SSMd sont conformes aux critères STEEP (*Standardised Definitions for Efficacy End Points*).

Résultats de l'étude

L'étude a permis d'observer une amélioration de la SSMi et de la SSMd significativement plus importante sur les plans statistique et clinique chez les patients qui recevaient LYNPARZA plutôt que le placebo. À l'analyse provisoire de l'ensemble d'analyse intégral (fin de collecte des données [FCD] : 27 mars 2020), les données sur la SSMi et la SSMd étaient fragmentaires à 15,5 % et 13 % respectivement, la durée médiane du suivi étant de 2,3 ans dans le groupe recevant LYNPARZA et de 2,5 ans dans le groupe placebo. À la deuxième analyse intermédiaire prédéfinie de la SG, on a observé une amélioration statistiquement significative de la SG dans le groupe recevant LYNPARZA comparativement au groupe placebo (maturité à 10 %; FCD : 12 juillet 2021).

Les données sur l'efficacité issues de l'ensemble d'analyse intégral sont présentées au tableau 22, à la figure 1, à la figure 2 et à la figure 3.

Tableau 22 Résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une *mgBRCA* et comportant un risque élevé (étude OlympiA)

	Comprimés LYNPARZA, 300 mg 2 f.p.j. (n = 921)	Placebo (n = 915)
SSMi (maturité de 15,5 %) ^a		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
RRI (IC à 99,5 %) ^b	0,58 (0,41 à 0,82)	
Valeur p (bilatérale) ^c	0,0000073	
Fréquence des événements sur 3 ans (IC à 95 %) ^d	86 (83 à 88)	77 (74 à 80)
SSMd (maturité de 13 %) ^a		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
RRI (IC à 99,5 %) ^b	0,57 (0,39 à 0,83)	
Valeur p (bilatérale) ^c	0,0000257	
Fréquence des événements sur 3 ans (IC à 95 %) ^d	88 (85 à 90)	80 (77 à 83)
SG provisoire (maturité de 10 %) ^a		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
RRI (IC à 98,5 %) ^b	0,68 (0,47 à 0,97)	
Valeur p (bilatérale) ^c	0,0091	
Fréquence des événements sur 3 ans (IC à 95 %) ^d	93 (91 à 94)	89 (87 à 91)
Fréquence des événements sur 4 ans (IC à 95 %) ^d	90 (87 à 92)	86 (84 à 89)

a FCD : 27 mars 2020 (SSMi et SSMd); FCD : 12 juillet 2021 (SG)

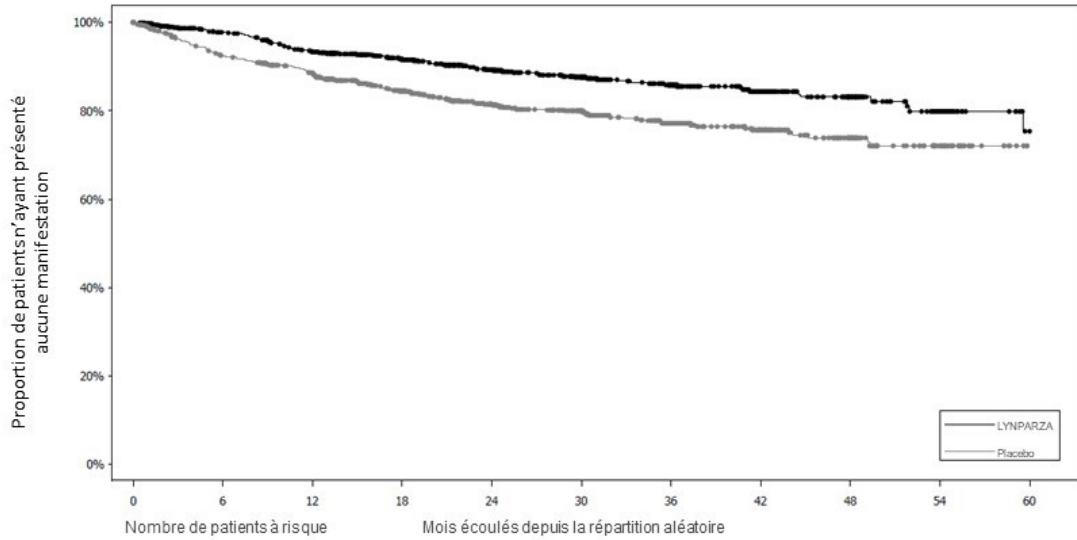
b D'après le modèle des hasards proportionnels de Cox avec stratification.

c Valeur p fondée sur le test de Mantel-Haenzel avec stratification.

d Calcul des pourcentages fondé sur la méthode d'estimation de Kaplan-Meier et calcul des IC à 95 %, sur la formule de Greenwood.

f.p.j., = fois par jour; IC = intervalle de confiance; SSMd = survie sans maladie à distance; SSMi = survie sans maladie infiltrante; SG = survie globale.

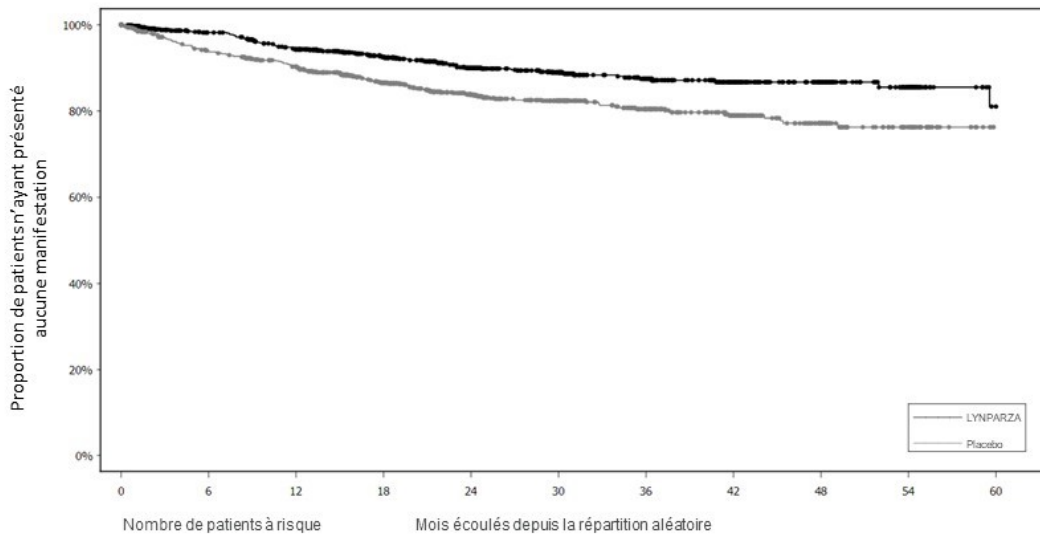
Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSMi chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une mgBRCA et comportant un risque élevé (étude OlympiA)¹



LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
Placebo	915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

¹FCD : 27 mars 2020

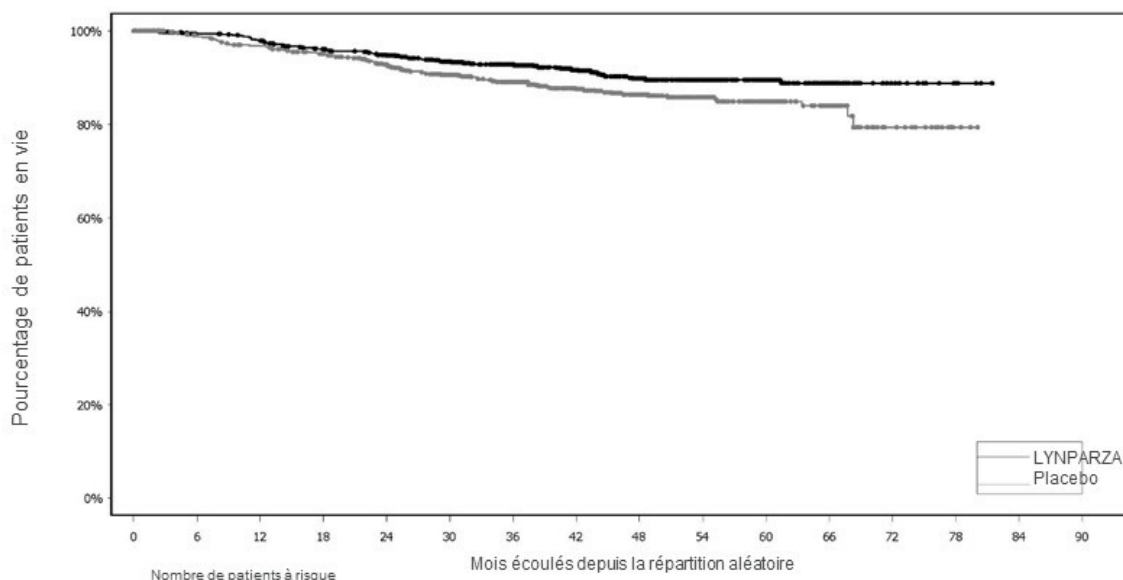
Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SSMd chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une mgBRCA et comportant un risque élevé (étude OlympiA)¹



LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	921	823	744	612	479	364	279	187	110	56	16
Placebo	915	817	742	594	461	359	263	179	105	52	14

¹FCD : 27 mars 2020

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce HER2 négatif exprimant une mgBRCA et comportant un risque élevé (étude OlympiA)¹



LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

¹FCD : 12 juillet 2021

L'effet bénéfique sur la SSMi a été observé dans tous les sous-groupes de patients stratifiés suivant l'expression des RH (RE et/ou RP positif : RRI de 0,70; IC à 95 % de 0,38 à 1,27; CSTN : RRI de 0,56; IC à 95 % de 0,43 à 0,73), le type de chimiothérapie reçu auparavant (néoadjuvante : RRI de 0,56; IC à 95 % de 0,41 à 0,75; adjuvante : RRI de 0,60; IC à 95 % de 0,39 à 0,90) et les antécédents d'emploi de sels de platine (Oui : RRI de 0,77; IC à 95 % de 0,49 à 1,21; Non : RRI de 0,52; IC à 95 % de 0,39 à 0,69).

Traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif porteur de mgBRCA (OlympiAD)

L'innocuité et l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif porteur de mgBRCA ont été étudiées dans le cadre d'un essai multicentrique de phase III en mode ouvert à répartition aléatoire et contrôlé par traitement actif appelé OlympiAD (étude D0819C00003). Au total, 302 personnes ont été réparties au hasard dans un rapport de 2:1 pour recevoir LYNPARZA à raison de 300 mg (2 comprimés à 150 mg) deux fois par jour ou le produit de comparaison actif (la chimiothérapie choisie par le médecin : capécitabine, éribuline ou vinorelbine à la dose standard [voir le tableau 23] jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'utilisation antérieure d'une chimiothérapie pour une maladie métastatique (oui vs non), l'expression des récepteurs hormonaux (à récepteurs hormonaux positifs vs triple négatif) et l'utilisation antérieure d'une chimiothérapie à base de sels de platine (oui vs non). La mutation germinale (mgBRCA) a été confirmée à l'aide du test de Myriad pour mgBRCA.

Toutes les personnes avaient reçu un traitement antérieur par une anthracycline (à moins de contre-indication) et un taxane en traitement néoadjuvant, ou pour le traitement d'une maladie métastatique. Les personnes atteintes d'une maladie à récepteurs hormonaux positifs devaient avoir reçu au moins une hormonothérapie (adjuvante ou pour une maladie métastatique) et vu leur maladie progresser ou avoir une maladie que le médecin traitant considérait comme inappropriée pour une hormonothérapie. Les personnes qui avaient déjà reçu un traitement à base de sels de platine ne devaient présenter aucune indication de progression de la maladie durant ce traitement. Aucun traitement antérieur par un inhibiteur de PARP n'était autorisé. Les personnes ne pouvaient pas avoir reçu plus de 2 cycles antérieurs d'une chimiothérapie cytotoxique pour la maladie métastatique.

Tableau 23 Résumé du plan des essais cliniques auprès de personnes porteuses de *mgBRCA* atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D0819C00003 (OlympiAD)	Étude de phase III en mode ouvert à répartition aléatoire (2:1) et contrôlée par traitement actif portant sur LYNPARZA en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour pour le traitement de personnes porteuses de <i>mgBRCA</i> atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif	300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour	<u>LYNPARZA</u> n = 205 <u>Chimiothérapie choisie par le médecin^a</u> n = 97	<u>LYNPARZA</u> 45,0 ans (22 – 76 ans) <u>Chimiothérapie choisie par le médecin^a</u> 45,9 ans (24 – 68 ans)	<u>LYNPARZA</u> Femmes : n = 200 Hommes : n = 5 <u>Chimiothérapie choisie par le médecin^a</u> Femmes : n = 95 Hommes : n = 2

^a La chimiothérapie choisie par le médecin était soit la capécitabine (dose quotidienne par voie orale de 2500 mg/m², divisée en 2 doses pendant 14 jours, répétée tous les 21 jours), l'éribuline (dose par voie i.v. de 1,4 mg/m² au jour 1 et au jour 8, répétée tous les 21 jours) ou la vinorelbine (dose par voie i.v. de 30 mg/m² au jour 1 et au jour 8, répétée tous les 21 jours).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des personnes étaient généralement bien équilibrées dans les différents groupes de traitement de l'étude OlympiAD et sont résumées ci-dessous.

Tableau 24 Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques initiales (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude OlympiAD

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 205)	Chimiothérapie choisie par le médecin ^a (n = 97)
Données démographiques		
Âge (années)		
Moyenne (É-T)	45,0 (10,9)	45,9 (10,3)
Médiane (plage)	44,0 (22 – 76)	45,0 (24 – 68)
Groupe d'âge (années), n (%)		
< 50	138 (67,3)	63 (64,9)
≥ 50 à < 65	56 (27,3)	30 (30,9)
≥ 65	11 (5,4)	4 (4,1)
Sexe, n (%)		
Femmes	200 (97,6)	95 (97,9)
Hommes	5 (2,4)	2 (2,1)
Race, n (%)		
Blanche	134 (65,4)	63 (64,9)
Asiatique	66 (32,2)	28 (28,9)
Noire/Afro-américaine	1 (0,5)	4 (4,1)
Autre	4 (2,0)	2 (2,1)
Caractéristiques de la maladie		
Statut fonctionnel ECOG, n (%)		
Grade 0	148 (72,2)	62 (63,9)
Grade 1	57 (27,8)	35 (36,1)
Statut mutationnel du gène <i>BRCA</i> germinal		
<i>BRCA1</i>	114 (55,6)	50 (51,5)
<i>BRCA2</i>	84 (41,0)	45 (46,4)
<i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	4 (2,0)	0
Manquant ^b	3 (1,5)	2 (2,1)
Au moment de la répartition aléatoire, le cancer du sein était-il en progression?		
Oui	159 (77,6)	73 (75,3)
Maladie métastatique de novo^c		
Oui	26 (12,7)	12 (12,4)

Tableau 24 Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques initiales (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude OlympiAD

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 205)	Chimiothérapie choisie par le médecin^a (n = 97)
Hormonothérapie antérieure		
Pour une maladie métastatique	68 (33,2)	30 (30,9)
Pour une maladie localisée (adjuvant et/ou néoadjuvant)	80 (39,0)	36 (37,1)
Facteurs de stratification (données du SVRI)		
A reçu des chimiothérapies antérieures pour un cancer du sein métastatique ^d , n (%)		
Non	59 (28,8)	28 (28,9)
Oui	146 (71,2)	69 (71,1)
Expression des RE et des RP ^e , n (%)		
RE et/ou RP positif	103 (50,2)	49 (50,5)
RE et/ou RP négatif	102 (49,8)	48 (49,5)
Chimiothérapie à base de sels de platine pour le cancer du sein, n (%) ^f		
Oui	60 (29,3)	26 (26,8)

a La chimiothérapie choisie par le médecin était soit la capécitabine, l'éribuline ou la vinorelbine.

b Chez les personnes dont le statut mutationnel de BRCA manquait, la présence d'une mutation n'a pas été confirmée au moyen du test CDx de Myriad pour BRCAg. L'analyse par un laboratoire local ou agréé CLIA a permis d'établir que les 3 cas du groupe recevant LYNPARZA étaient BRCA1; dans le groupe recevant la chimiothérapie choisie par le médecin, 1 personne était BRCA1 et 1 personne, BRCA2.

c Maladie métastatique au moment du diagnostic initial de cancer du sein.

d Selon les données du cahier d'observation électronique, 68 personnes du groupe recevant LYNPARZA et 31 personnes recevant la chimiothérapie choisie par le médecin n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieurement pour un cancer du sein métastatique.

e Selon les données du cahier d'observation électronique, 102 personnes du groupe recevant LYNPARZA et 47 personnes recevant la chimiothérapie choisie par le médecin avaient un cancer RE et/ou RP positif. L'expression des RP n'a pas été évaluée chez la personne E2806008, mais elle a été affectée au sous-groupe RE- et RP- pour la répartition aléatoire. Elle a été exclue des sommaires des données du cahier d'observation électronique.

f Selon les données du cahier d'observation électronique, 55 personnes du groupe recevant LYNPARZA et 21 personnes recevant la chimiothérapie choisie par le médecin avaient déjà reçu une chimiothérapie à base de sels de platine pour un cancer du sein.

2 f.p.j. = deux fois par jour; BRCA = *breast cancer susceptibility gene* (gène de prédisposition au cancer du sein); CDx = Companion diagnostic; CLIA = Clinical laboratory improvement amendments; ECOG = Eastern cooperative oncology group; RE = récepteur des œstrogènes; BRCAg = gène BRCA germlinal; SRVI = système de réponse vocale interactif; RP = récepteur de la progestérone; ÉT = écart type.

Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'étude OlympiAD était la survie sans progression (SSP) évaluée par examen central indépendant avec insu (ECII) selon les critères RECIST 1.1. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'intervalle avant la deuxième progression ou le décès (SSP2), la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO). La réponse a été évaluée à partir de la répartition aléatoire toutes les 6 semaines pendant les 24 premières semaines puis toutes les 12 semaines par la suite, jusqu'à la progression de la maladie. Un résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité est présenté au tableau 25 et à la figure 4.

L'étude a atteint son objectif principal en montrant une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SSP sous LYNPARZA par rapport au traitement de comparaison, le rapport des risques instantanés (RRI) s'établissant à 0,58 (IC à 95 % : 0,43 à 0,80; p = 0,0009; médiane de 7,0 mois [IC à 95 % : 5,68 à 8,31] sous LYNPARZA vs 4,2 mois [IC à 95 % : 2,79 à 4,27] avec le traitement de comparaison). Une analyse de sensibilité réalisée en utilisant la SSP évaluée par le chercheur concordait.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP2 a également été observée, le RRI s'établissant à 0,57 (IC à 95 % : 0,40 à 0,83; p = 0,0033; médiane de 13,2 mois sous LYNPARZA vs 9,3 mois avec le traitement de comparaison). Le délai médian d'apparition de la réponse était de 47 jours sous LYNPARZA vs 45 jours avec le traitement de comparaison. La durée médiane de la réponse a été de 6,4 mois (IC à 95 % : 5,0 à 7,2) sous LYNPARZA et de 7,1 mois (IC à 95 % : 3,2 à 12,2) avec le traitement de comparaison. Les données sur la SG atteignaient une maturité de 64 % dans l'ensemble d'analyse intégral au moment de l'analyse finale de la SG (fin de collecte de données, 25 septembre 2017), le suivi médian des personnes dont les données ont été censurées s'établissant à 25,3 mois sous LYNPARZA vs 26,3 mois dans le groupe recevant le traitement de comparaison (RRI : 0,90; IC à 95 % : 0,66 à 1,23; p = 0,5131; médiane de 19,3 mois sous LYNPARZA vs 17,1 mois dans le groupe témoin).

Des résultats uniformes ont été observés dans les sous-groupes de patientes.

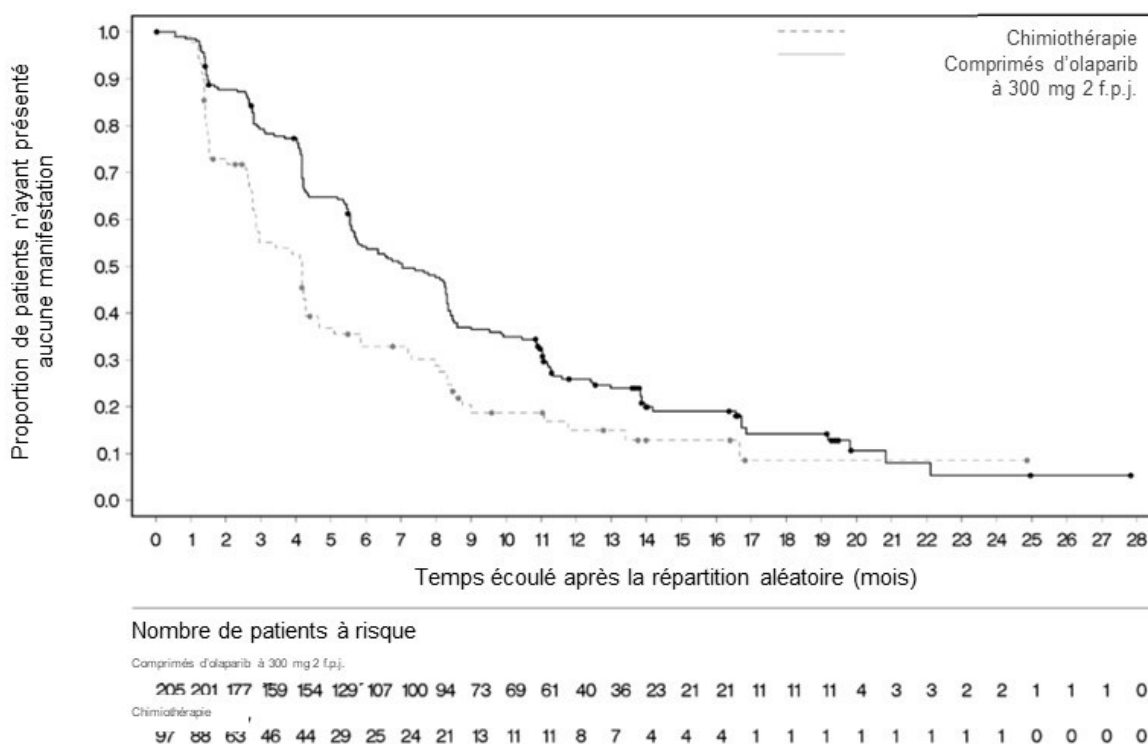
Tableau 25 Résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez toutes les personnes porteuses de mgBRCA atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif dans l'étude OlympiAD

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	Chimiothérapie choisie par le médecin ^a
SSP (maturité de 77 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de personnes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Médiane du temps écoulé (mois)	7,0	4,2
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %)	5,7 à 8,3	2,8 à 4,3
RRI (IC à 95 %)	0,58 (0,43 à 0,80)	
Valeur p (bilatérale)	p = 0,0009	
SG finale (maturité de 64 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de personnes (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
Médiane du temps écoulé (mois)	19,3	17,1
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %)	17,2 à 21,6	13,9 à 21,9
RRI (IC à 95 %)	0,90 (0,66 à 1,23)	

Valeur p (bilatérale)	p = 0,5131	
TRO		
Nombre de personnes ayant une réponse objective : Nombre total de personnes ayant une maladie mesurable (%) ^c	100/167 (60)	19/66 (29)
IC à 95 %	52,0 à 67,4	18,3 à 41,3

- a La chimiothérapie choisie par le médecin était soit la capécitabine, l'éribuline ou la vinorelbine.
b Environ un dixième des personnes du groupe ayant reçu le traitement choisi par le médecin (8/97; 8,2 %) ont reçu un traitement subséquent par un inhibiteur de PARP.
c Le taux de réponse complète était de 9 % pour LYNPARZA par comparaison à 2 % pour le groupe recevant la chimiothérapie.
- 2 f.p.j. = deux fois par jour; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; TRO = taux de réponse objective; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Figure 4 **Survie sans progression chez les personnes porteuses de *mgBRCA* atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif dans l'étude OlympiAD**



Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé et porteur d'un gène *BRCA* muté (SOLO1)

L'efficacité de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire sévère de haut grade ou endométrioïde (stade FIGO III-IV) porteuses d'un gène *BRCA* muté et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine a été évaluée dans un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (SOLO1). Pour cet essai, 391 patientes qui étaient en réponse (réponse complète [RC] ou partielle [RP]) après la fin d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine

ont été réparties au hasard pour recevoir, dans un rapport de 2:1, LYNPARZA (n = 260) ou un placebo (n = 131). Les patientes ont été stratifiées en fonction de la réponse à la chimiothérapie de première intention à base de sels de platine (RC ou RP). Le traitement a été poursuivi pendant 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. Pour les patientes qui sont demeurées en réponse clinique complète (c.-à-d. qui ne présentaient pas de signes radiologiques de maladie), la durée maximale du traitement était de 2 ans; toutefois, les patientes présentant des signes que la maladie était stable (c.-à-d. qui ne présentaient pas de signes de progression de la maladie) pouvaient continuer de recevoir LYNPARZA au-delà de 2 ans.

Les patientes porteuses de mutations de *BRCA* ont été identifiées par l'analyse de la lignée germinale dans un centre d'analyse local ou central (c.-à-d. le test Integrated BRCAAnalysis® de Myriad, le test BRCAAnalysis CDx® de Myriad, le test de BGI en Chine) ou à partir d'un échantillon tumoral à l'aide d'un test effectué dans un laboratoire local. Chez toutes les patientes, la présence d'un gène *BRCA* muté a été confirmée lorsque cela était possible, au moyen du test Integrated BRCAAnalysis® de Myriad, du test BRCAAnalysis CDx® de Myriad ou du test pour essai clinique FoundationOne CDx^{MC} de Foundation Medicine.

Tableau 26 Plan de l'étude SOLO1 (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D0818C00001 (Étude SOLO1)	Étude de phase III à répartition aléatoire (2:1), à double insu, contrôlée par placebo visant à évaluer l'olaparib en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué et porteur de <i>BRCA</i> muté	300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour	LYNPARZA n = 260 Placebo n = 131	LYNPARZA = 53,6 ans Placebo = 53,4 ans	Féminin

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes de l'étude SOLO1 sont résumées ci-dessous.

Tableau 27 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes (ensemble d'analyse intégral) pour l'étude SOLO1 (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 260)	Placebo (n = 131)
Données démographiques		
Âge (années)		
Moyenne (É-T)	53,6 (9,4)	53,4 (9,8)
Médiane (plage)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)
Groupe d'âge (années), n (%)		
< 50	94 (36,2)	48 (36,6)
≥ 50 à < 65	131 (50,4)	64 (48,9)
≥ 65	35 (13,5)	19 (14,5)
Race, n (%)		
Blanche	214 (82,3)	106 (80,9)
Asiatique	39 (15,0)	20 (15,3)
Noire/afro-américaine	2 (0,8)	2 (1,5)
Autre	5 (1,9)	3 (2,4)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latino-américaine	11 (4,2)	7 (5,3)
Caractéristiques de la maladie		
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	200 (76,9)	105 (80,2)
(1) Activité restreinte	60 (23,1)	25 (19,1)
Inconnu	0	1 (0,8)
Type histologique, n (%)		
Séveux	245 (94,2)	130 (99,2)
Endométrioïde	9 (3,5)	0
Mixte, épithélial	5 (1,9)	1 (0,8)
Autre	1 (0,4)	0
Séveux, papillifère	1 (0,4)	0
Caractéristiques de la tumeur		
Siège de la tumeur primitive, n (%)		
Ovaire	220 (84,6)	113 (86,3)
Trompes de Fallope	22 (8,5)	11 (8,4)
Péritonéal primitif	15 (5,8)	7 (5,3)
Autre	3 (1,2)	0
Statut mutationnel de <i>BRCA</i>		
mg <i>BRCA</i>	258 (99,2)	131 (100,0)
ms <i>BRCA</i>	2 (0,8)	0
Réponse à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine		
Selon la répartition aléatoire, n (%)		
Réponse complète	213 (81,9)	107 (81,7)
Réponse partielle	47 (18,1)	24 (18,3)
Antécédents de chirurgie de réduction tumorale		
Réduction tumorale d'emblée	161 (61,9)	85 (64,9)
Réduction tumorale d'intervalle	94 (36,2)	43 (32,8)
Maladie résiduelle macroscopique	55 (21,2)	29 (22,1)
Absence de maladie résiduelle macroscopique	199 (76,5)	98 (74,8)

2 f.p.j. = deux fois par jour; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mg*BRCA* = mutation germinale de *BRCA*; ms*BRCA* = mutation somatique de *BRCA*; É-T = écart type

Résultats de l'étude

L'étude visait à comparer l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) en traitement d'entretien (300 mg [2 comprimés à 150 mg] deux fois par jour) à celle d'un placebo chez 391 patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ou endométrioïde (stade FIGO III-IV) porteur d'un gène *BRCA* muté.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la progression évaluée par le chercheur au moyen des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 modifiés, ou le décès. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la seconde progression ou le décès (SSP2), la survie globale (SG), le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent ou le décès (IPTS) et la qualité de vie (QdV) liée à la santé. Les tumeurs ont été évaluées au départ et toutes les 12 semaines pendant 3 ans puis toutes les 24 semaines par la suite par rapport à la date de la répartition aléatoire jusqu'à la progression radiologique objective de la maladie. Un résumé des résultats de l'évaluation de l'efficacité est présenté au tableau 28 et à la figure 5.

L'étude a atteint son objectif principal en montrant une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la SSP évaluée par le chercheur sous LYNPARZA comparativement au placebo; ces résultats correspondaient à ceux de l'analyse de sensibilité de la SSP utilisant un examen radiologique indépendant à l'insu réalisé dans un laboratoire central. Les données de l'évaluation intermédiaire de la SG n'étaient pas complètes, des manifestations survenant chez 21 % des patients, ce qui incitait à croire que le traitement par LYNPARZA n'a pas été moins bénéfique pour les patientes. Une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSP2 a également été observée, ce qui indique que les bienfaits obtenus avec LYNPARZA étaient toujours évidents même durant les traitements subséquents (voir le tableau 28). L'intervalle entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent ou le décès (IPTS) a révélé un RRI de 0,30 (IC à 95 % : 0,22 à 0,40, $p < 0,0001$ [non contrôlé pour la multiplicité], médiane de 51,8 mois dans le groupe sous LYNPARZA vs 15,1 mois dans le groupe recevant le placebo).

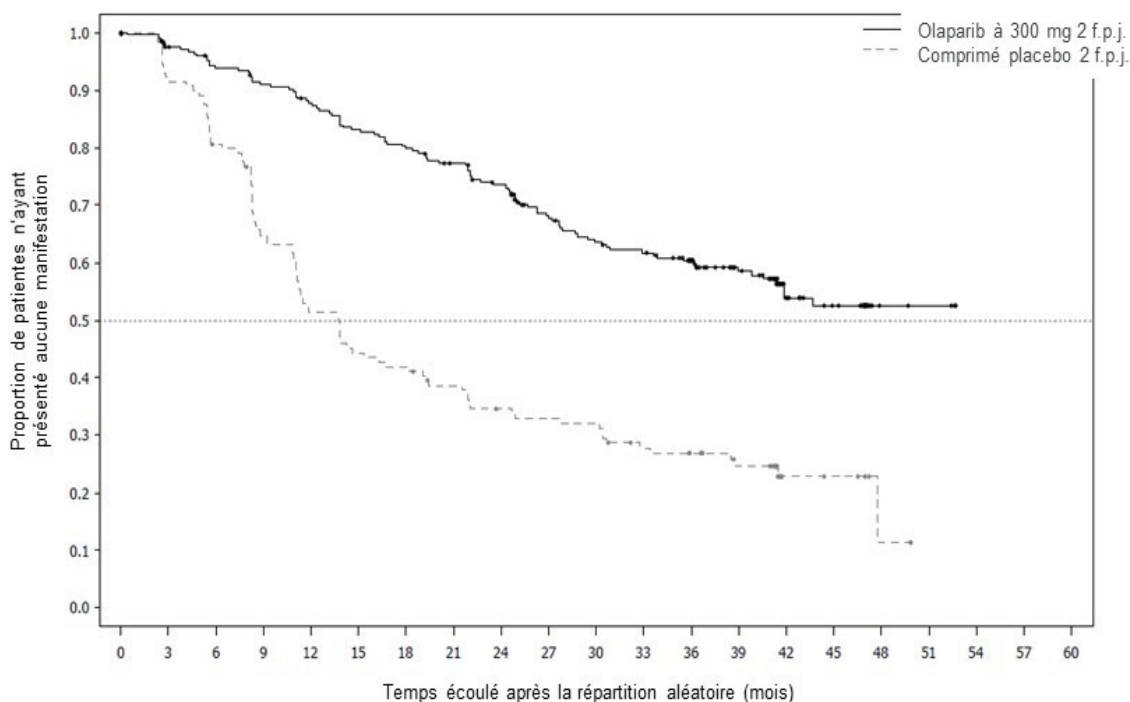
Tableau 28 Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et porteur d'un gène *BRCA* muté dans l'étude SOLO1 (comprimé)

	LYNPARZA comprimés à 300 mg 2 f.p.j.	Placebo
SSP (maturité de 51 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73) ^a
Médiane du temps écoulé (mois)	NA	13,8
RRI (IC à 95 %) ^b	0,30 (0,23 à 0,41)	
Valeur p (bilatérale)	$p < 0,0001$	
SSP2 (maturité de 31 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Médiane du temps écoulé (mois)	NA	41,9
RRI (IC à 95 %) ^b	0,50 (0,35 à 0,72)	
Valeur p (bilatérale)	$p = 0,0002$	

a Sur les 94 patientes du groupe placebo qui ont reçu un traitement subséquent, 49 (52 %) ont reçu un inhibiteur de PARP.

b Une valeur < 1 favorise LYNPARZA. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox comprenant la réponse à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (RC ou RP) à titre de covariable.
f.p.j. = fois par jour; NA = non atteint; IC = intervalle de confiance

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et porteuses d'un gène BRCA muté^{a,b} dans l'étude SOLO1 (comprimé)



Nombre de patientes à risque

Olaparib à 300 mg 2 f.p.j.

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

Comprimé placebo 2 f.p.j.

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

^a Maturité de 51 % - Évaluation par le chercheur

^b La proportion de patientes survivant sans progression à 24 et 36 mois était de 74 % et 60 % dans le groupe sous olaparib vs 35 % et 27 % dans le groupe recevant le placebo; la durée médiane de suivi était de 41 mois dans les deux groupes.

Le traitement par LYNPARZA n'a pas eu d'effet négatif sur les résultats rapportés par les patientes ou sur la qualité de vie liée à la santé selon la mesure de l'indice des résultats de l'essai (IRE) de l'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer de l'ovaire FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*).

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine (SOLO2, Study 19, OPINION)

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et porteur d'un gène BRCA muté (SOLO2)

SOLO2

L'efficacité de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine a été évaluée dans un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo mené chez des patientes atteintes d'une maladie récidivante et sensible aux sels de platine et porteuse d'un gène *BRCA* muté (étude SOLO2). Des patientes atteintes d'un cancer récidivant et sensible aux sels de platine qui présentaient une réponse après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine et dont la maladie avait récidivé plus de 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine ont été recrutées pour l'étude SOLO2. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu un traitement antérieur par LYNPARZA ou par un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par le bevacizumab, sauf dans le cadre du schéma thérapeutique précédant immédiatement la répartition aléatoire. Les patientes porteuses de mutations de *BRCA* ont été identifiées par l'analyse de la lignée germinale dans le sang dans un centre d'analyse local ou à l'aide du test intégré BRCAAnalysis® de Myriad dans un laboratoire agréé par le programme CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*), ou à partir d'un échantillon tumoral à l'aide d'un test effectué dans un laboratoire local ou par Foundation Medicine.

Tableau 29 Plan de l'étude SOLO2 (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D0816C00002 (Étude SOLO2)	Étude de phase III à répartition aléatoire (2:1), à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'olaparib en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et porteur d'un gène <i>BRCA</i> muté	300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour	LYNPARZA n = 196 Placebo n = 99	LYNPARZA = 57,0 ans Placebo = 56,6 ans	Féminin

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes de l'étude SOLO2 sont résumées ci-dessous.

Tableau 30 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude SOLO2 (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 196)	Placebo (n = 99)
Données démographiques		
Âge (années)		
Moyenne (É-T)	57,0 (9,2)	56,6 (8,9)
Médiane (plage)	56,0 (28-83)	56,0 (39-78)
Groupe d'âge (années), n (%)		
< 50	38 (19,4)	25 (25,3)
≥ 50 à < 65	118 (60,2)	52 (52,5)
≥ 65	40 (20,4)	22 (22,2)
Race		
Blanche	173 (88,3)	91 (91,9)
Noire/afro-américaine	1 (0,5)	0
Asiatique	22 (11,2)	7 (7,1)

Tableau 30 **Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude SOLO2 (comprimé)**

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 196)	Placebo (n = 99)
Autre	0	1 (1,0)
Origine ethnique, n (%)		
Hispanique ou latino-américaine	10 (5,1)	1 (1,0)
Caractéristiques de la maladie		
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	162 (82,7)	77 (77,8)
(1) Activité restreinte	32 (16,3)	22 (22,2)
(2) Alitée < 50 % du temps	0	0
Inconnu	2 (1,0)	0
Type histologique, n (%)		
Séreux	183 (93,4)	86 (86,9)
Endométrioïde	9 (4,6)	8 (8,1)
Mixte, épithélial	3 (1,5)	4 (4,0)
Autre	0	1 (1,0)
Séreux, papillifère, endométrioïde	0	1 (1,0)
Manquant	1 (0,5)	0
Caractéristiques de la tumeur		
Siège de la tumeur primitive, n (%)		
Ovaire	162 (82,7)	86 (86,9)
Trompes de Fallope	13 (6,6)	4 (4,0)
Péritonéal primitif	18 (9,2)	9 (9,1)
Autre	2 (1,0)	0
Manquant	1 (0,5)	0
Traitements antérieurs		
Réponse à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (notée lors de la répartition aléatoire par SRVI), n (%) ^a		
RP	105 (53,6)	52 (52,5)
RC	91 (46,4)	47 (47,5)
Intervalle avant l'évolution de la maladie durant l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine avant le recrutement (noté lors de la répartition aléatoire par SRVI), n (%) ^b		
> 6 à ≤ 12 mois	79 (40,3)	40 (40,4)
> 12 mois	117 (59,7)	59 (59,6)
Nombre de chimiothérapies antérieures n (%)		
2	108 (55,1)	60 (60,6)
3	54 (27,6)	21 (21,2)
4 ou plus	33 (16,8)	18 (18,2)
Médiane (plage)	2,0 (2-7)	2,0 (2 à 13)
Nombre de chimiothérapies à base de sels de platine antérieures, n (%)		
2	110 (56,1)	62 (62,6)
3	60 (30,6)	20 (20,2)
4 ou plus	25 (12,8)	17 (17,2)
Médiane (plage)	2,0 (2-7)	2,0 (2 à 7)

a Réponse objective : RC = absence de lésion cible et autre au début de l'étude; RP = présence de lésions cibles et/ou autres au début de l'étude. Note : il s'agit ici de la réponse au dernier schéma aux sels de platine reçu avant le traitement à l'étude.

b Sensibilité aux sels de platine = intervalle avant la progression après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Remarque : Cette notion renvoie à l'avant-dernier schéma à base de sels de platine et non à celui qui vient de prendre fin.

2 f.p.j. = deux fois par jour; RC = réponse complète; RÉC = rapport d'étude clinique; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; EAI = ensemble d'analyse intégral; SRVI = système de réponse vocale interactif; RP = réponse partielle; É-T = écart type

Résultats de l'étude

L'étude visait à comparer l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) en traitement d'entretien (300 mg [2 comprimés à 150 mg] deux fois par jour) poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, à celle d'un placebo chez 295 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux ou endométrioïde de haut grade récidivant et sensible aux sels de platine (répartition aléatoire de 2:1 : 196 patientes sous LYNPARZA et 99 patientes sous placebo) qui présentaient une réponse (RC ou RP) après avoir reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Toutes les patientes étaient porteuses d'une mutation germinale du gène *BRCA* (*mgBRCA*) au départ.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST 1.1 évalués par le chercheur. La survie globale (SG) était un critère d'évaluation de l'efficacité secondaire. Un résumé des résultats de l'évaluation de l'efficacité est présenté au tableau 31 et à la figure 6.

L'étude a atteint son objectif principal en montrant une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP évaluée par le chercheur sous LYNPARZA comparativement au placebo, le RRI s'établissant à 0,30. L'évaluation de la SSP par le chercheur a été corroborée par un examen radiologique indépendant réalisé dans un laboratoire central (RRI : 0,25; IC à 95 % : 0,18 à 0,35; $p < 0,0001$; médiane de 30,2 mois dans le groupe traité par LYNPARZA vs 5,5 mois dans le groupe recevant le placebo). Après 2 ans, 43 % des patientes traitées par LYNPARZA ne présentaient aucune progression contre 15 % seulement de celles qui recevaient le placebo. À l'analyse finale des données de la SG (fin de collecte des données, 3 février 2020), le RRI n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

Tableau 31 Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine porteuses de *mgBRCA* dans l'étude SOLO2 (comprimé)

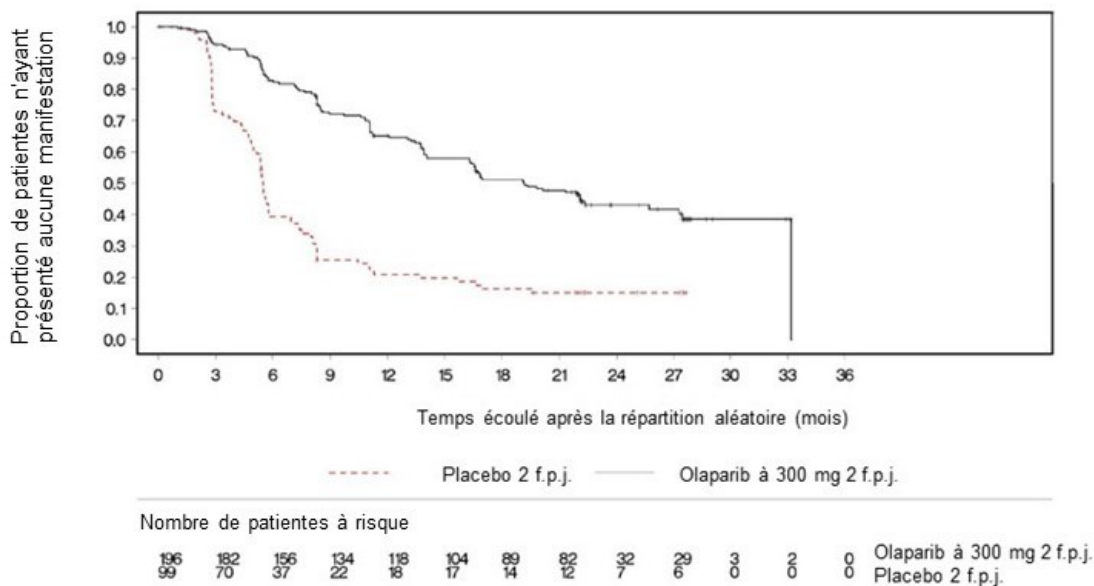
	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	Placebo
SSP (maturité de 63 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Médiane du temps écoulé (mois)	19,1	5,5
RRI (IC à 95 %) ^a	0,30 (0,22 à 0,41)	
Valeur p (bilatérale)	p < 0,0001	
SG finale (maturité de 61 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	116:196 (59)	65:99 (66) ^b
Médiane du temps écoulé, IC à 95 % (mois)	51,7 (41,5 à 59,1)	38,8 (31,4 à 48,6)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,74 (0,554 à 1,00)	
Valeur p (bilatérale)	p = 0,0537	

^a RRI = rapport des risques instantanés. Une valeur < 1 favorise LYNPARZA. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox comprenant la réponse à une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (RC ou RP) et l'intervalle avant la progression de la maladie (> 6 à 12 mois et > 12 mois) durant l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine à titre de covariables.

^b 38 patientes sur 99 (38 %) des patientes recevant le placebo ont reçu un inhibiteur de PARP ultérieurement.

f.p.j. = fois par jour; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; IC = intervalle de confiance

Figure 6 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteuses de *mgBRCA*, récidivant et sensible aux sels de platine^a pour l'étude SOLO2 (comprimé)



^a Maturité de 63 % - Évaluation par le chercheur

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'intervalle entre la répartition aléatoire et la deuxième progression ou le décès ([SSP2], RRI de 0,50; IC à 95 % : 0,34 à 0,72; $p = 0,0002$, médiane non atteinte dans le groupe traité par LYNPARZA vs 18,4 mois dans le groupe recevant le placebo) et l'intervalle entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent ou le décès ([IPTS], RRI de 0,37; IC à 95 % : 0,28 à 0,48; valeur nominale de $p < 0,0001$; médiane de 27,4 mois dans le groupe traité par LYNPARZA vs 7,2 mois dans le groupe recevant le placebo).

Le traitement par LYNPARZA n'a pas eu d'effet négatif sur les résultats rapportés par les patientes ou sur la qualité de vie liée à la santé selon la mesure de l'indice des résultats de l'essai (IRT) de l'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer de l'ovaire FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*).

L'administration de LYNPARZA en traitement d'entretien pour une population de patientes atteintes d'une maladie porteuse de BRCA muté s'appuie sur les données d'un essai à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo de phase II (étude 19).

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et porteur de BRCA de type sauvage (étude 19, OPINION)

Étude 19

L'efficacité de LYNPARZA (capsules d'olaparib) dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine porteur de *BRCA* muté ou de *BRCA* de type sauvage a été évaluée dans un essai de phase II à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo mené chez des

patientes atteintes d'une maladie récidivante et sensible aux sels de platine (étude 19). Des patientes atteintes d'un cancer récidivant et sensible aux sels de platine qui présentaient une réponse après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine et dont la maladie avait récidivé plus de 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine ont été recrutées pour l'étude 19. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu un traitement antérieur par LYNPARZA ou par un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par le bevacizumab, sauf dans le cadre du schéma thérapeutique précédant immédiatement la répartition aléatoire. Les patientes porteuses de mutations de *BRCA* ont été identifiées par l'analyse de la lignée germinale dans le sang dans un centre d'analyse local ou à l'aide du test intégré BRACAnalysis® de Myriad dans un laboratoire agréé par le programme CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*), ou à partir d'un échantillon tumoral à l'aide d'un test effectué dans un laboratoire local ou par Foundation Medicine.

Tableau 32 Plan de l'étude 19 (capsule)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (page)	Sexe
D0810C00019 (Étude 19)	Étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo sur le traitement d'entretien par l'olaparib comparativement au placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade récidivant et sensible aux sels de platine	400 mg (8 capsules de 50 mg) par voie orale 2 fois par jour	Tous les patientes : LYNPARZA n = 136 Placebo n = 129 Patientes porteuses de <i>BRCA</i> muté : LYNPARZA n = 74 Placebo n = 62 Patientes porteuses de <i>BRCA</i> de type sauvage : LYNPARZA n = 57 Placebo n = 61	LYNPARZA = 58,9 ans Placebo = 58,5 ans	Féminin

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes étaient généralement bien équilibrées dans les différents groupes de traitement dans l'étude 19 et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes dans la population globale et le sous-groupe porteur d'une mutation de *BRCA* (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude 19 (capsule)

	Toutes les patientes		<i>BRCA</i> muté		<i>BRCA</i> de type sauvage	
	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 136	Placebo n = 129	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 74	Placebo n = 62	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 57	Placebo n = 61
Données démographiques						
Âge (années)						
Moyenne (écart type)	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)	60,8 (11,69)	62,1 (7,82)
Médiane (plage)	58,0 (21 à 89)	59,0 (33 à 84)	57,5 (38 à 89)	55,0 (33 à 84)	62,0 (21 à 80)	63,0 (49 à 79)
Groupe d'âge, n (%)						
< 50 ans	30 (22,1)	20 (15,5)	19 (25,7)	16 (25,8)	10 (17,5)	1 (1,6)
≥ 50 ans à < 65 ans	61 (44,9)	74 (57,4)	38 (51,4)	35 (56,5)	20 (35,1)	37 (60,7)
≥ 65 ans	45 (33,1)	35 (27,1)	17 (23,0)	11 (17,7)	27 (47,4)	23 (37,7)
Race, n (%)						
Blanche	130 (95,6)	126 (97,7)	70 (94,6)	61 (98,4)	55 (96,5)	59 (96,7)
Noire ou Afro-américaine	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,7)	0	0	1 (1,6)
Asiatique	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Autre	2 (1,5)	0	1 (1,4)	0	1 (1,8)	0
Caractéristiques de la maladie						
IF ECOG, n (%)						
(0) Activité normale	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (83,8)	45 (72,6)	45 (78,9)	45 (73,8)
(1) Activité restreinte	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (14,9)	15 (24,2)	10 (17,5)	14 (23,0)
(2) Alitée ≤ 50 % du temps	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Inconnu	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,6)
Caractéristiques de la tumeur						
Siège de la tumeur primitive						
Ovaire	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (87,8)	54 (87,1)	50 (87,7)	49 (80,3)

Tableau 33 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes dans la population globale et le sous-groupe porteur d'une mutation de *BRCA* (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude 19 (capsule)

	Toutes les patientes		<i>BRCA</i> muté		<i>BRCA</i> de type sauvage	
	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 136	Placebo n = 129	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 74	Placebo n = 62	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j. n = 57	Placebo n = 61
Trompes de Fallope	3 (2,2)	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,2)	2 (3,5)	1 (1,6)
Péritonéal primitif	14 (10,3)	16 (12,4)	8 (10,8)	6 (9,7)	5 (8,8)	10 (16,4)
Autre	0	1 (0,8) ^a	0	0	0	1 (1,6)
Grade tumoral						
Bien différenciée (G1)	0	0	0	0	0	0
Modérément différenciée (G2)	36 (26,5)	34 (26,4)	17 (23,0)	15 (24,2)	15 (26,3)	16 (26,2)
Faiblement différenciée (G3)	97 (71,3)	89 (69,0)	55 (74,3)	46 (74,2)	41 (71,9)	41 (67,2)
Indifférenciée (G4)	2 (1,5)	4 (3,1)	1 (1,4)	0	1 (1,8)	4 (6,6)
Non évaluable (GX)	1 (0,7)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)	0	0
Nombre de chimiothérapies antérieures						
Moyenne	3,1	2,9	3,3	3,0	2,8	2,7
Médiane (plage)	3 (2 à 11)	3 (2 à 8)	3 (2 à 11)	3 (2 à 8)	2 (2 à 8)	2 (2 à 8)
Nombre de chimiothérapies antérieures à base de sels de platine						
Moyenne	2,6	2,5	2,8	2,5	2,5	2,4
Médiane (plage)	2 (2 à 7)	2 (2 à 8)	2 (2 à 7)	2 (2 à 6)	2 (2 à 5)	2 (1 à 5)

BRCAm = gène de prédisposition au cancer du sein muté; IF ECOG = indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; N = nombre total de patientes.

Le sous-groupe *BRCAm* comprend des patientes porteuses de mutations germinales ou somatiques de *BRCA*.

Résultats de l'étude

L'étude visait à comparer l'efficacité d'un traitement d'entretien par LYNPARZA (capsules d'olaparib) (400 mg [8 capsules de 50 mg deux fois par jour]) poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, à celle d'un placebo chez 265 patientes (136 sous LYNPARZA et 129 sous placebo) ayant une sensibilité aux sels de platine et présentant une réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) après avoir reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.0 évalués par le chercheur. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG) et le taux de maîtrise de la maladie (TMM).

Un résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez toutes les patientes sans égard au statut mutationnel de *BRCA* et chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine porteur de *BRCA* muté ou de *BRCA* de type sauvage dans l'étude 19 est présenté au tableau 34, à la figure 7 et à la figure 8. L'étude a atteint son objectif principal en montrant une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP sous LYNPARZA comparativement au placebo, le RRI s'établissant à 0,35. Lors de l'analyse finale de la SG à une maturité de 79 %, le RRI comparant LYNPARZA au placebo était de 0,73.

Dans le groupe traité par LYNPARZA, 23,5 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant ≥ 2 ans et 13,2 %, pendant ≥ 5 ans. Dans le groupe recevant le placebo, 3,9 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant ≥ 2 ans et 0,8 %, pendant ≥ 5 ans. L'IPTS et l'IDTS étaient également plus longs chez les patientes traitées par LYNPARZA.

Tableau 34 Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'ensemble de la population et dans les sous-groupes formés selon le statut mutationnel de *BRCA* dans l'étude 19 (capsule)

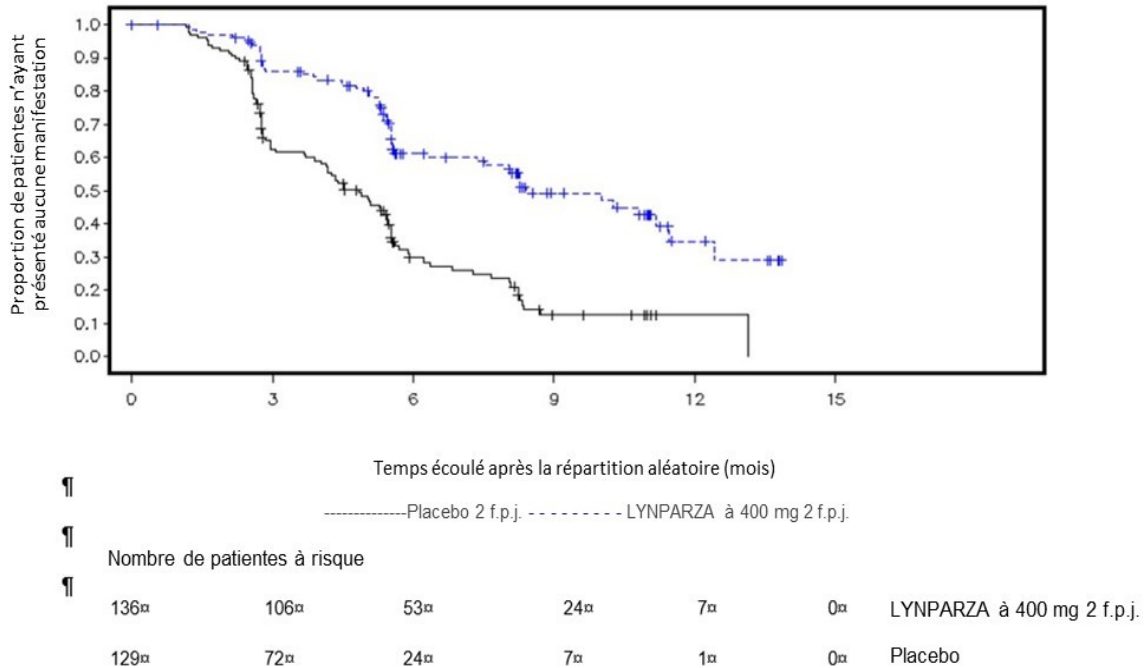
	Toutes les patientes		<i>BRCA</i> muté		<i>BRCA</i> de type sauvage	
	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j.	Placebo	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j.	Placebo	Capsules LYNPARZA à 400 mg 2 f.p.j.	Placebo
SSP						
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Médiane du temps écoulé (mois)	8,4	4,8	11,2	4,3	7,4	5,5
RRI (IC à 95 %) ^a	0,35 (0,25 à 0,49)		0,18 (0,10 à 0,31)		0,54 (0,34 à 0,85)	
Valeur p (bilatérale)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	
SG						
Nombre d'événements : Nombre total de patientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b	45:57 (79)	57:61 (93)
Médiane du temps écoulé (mois)	29,8	27,8	34,9	30,2	24,5	26,6
RRI (IC à 95 %) ^a	0,73 (0,55 à 0,95)		0,62 (0,42 à 0,93)		0,84 (0,57 à 1,25)	
Valeur p* (bilatérale)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	

Aucune stratégie n'a été mise en œuvre pour les évaluations multiples dans les analyses des sous-groupes.

^a RRI = rapport des risques instantanés. Une valeur < 1 favorise LYNPARZA. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox comportant les facteurs suivants : le traitement, l'origine ethnique, la sensibilité aux sels de platine et la réponse à un traitement final à base de sels de platine à titre de covariables.

^b Environ un quart des patientes ayant reçu le placebo dans le sous-groupe porteur d'un *BRCA* muté (14/62; 22,6 %) ont reçu un traitement subséquent par un inhibiteur de PARP.
 f.p.j., = fois par jour; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; FCD = fin de collecte des données; IC = intervalle de confiance.
 FCD (SSP, 30 juin 2010; SG, 9 mai 2016)

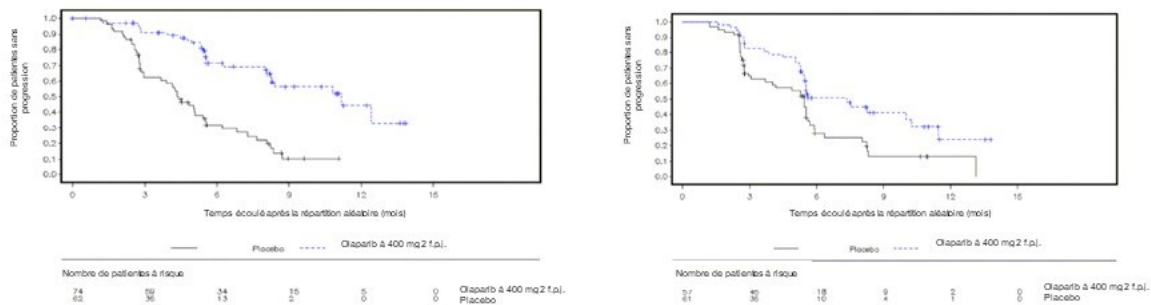
Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'ensemble d'analyse intégral^a pour l'étude 19 (capsule)



^a (Maturité de 58 % - Évaluation par le chercheur) FCD : 30 juin 2010

Figure 8 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'ensemble d'analyse intégral (*BRCA* muté et *BRCA* de type sauvage)^a pour l'étude 19 (capsule)

***BRCA* muté** ***BRCA* de type sauvage**



^a (Maturité de 58 % - Évaluation par le chercheur) FCD : 30 juin 2010

Dans l'ensemble de la population, après 24 semaines, le TMM était respectivement de 53 % et de 25 % chez les patientes des groupes recevant LYNPARZA et le placebo.

OPINION

Tableau 35 Plan de l'étude OPINION (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D0816C00020 (OPINION)	Étude de phase IIIb, multicentrique, en mode ouvert et comptant un seul groupe sur le traitement d'entretien avec un seul agent, LYNPARZA, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade récidivant et sensible aux sels de platine sans mutation germinale de <i>BRCA</i>	300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour	n = 279	Moyenne : 64,0 ans Plage : 40-85 ans	Féminin

OPINION était une étude multicentrique et comptant un seul groupe visant à évaluer l'olaparib (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ou endométrioïde récidivant et sensible aux sels de platine ayant reçu au moins 2 chimiothérapies à base de sels de platine et ne présentant pas une mutation germinale délétère ou présumée délétère connue de *BRCA*. Des patientes chez qui la maladie présentait une réponse (réponse complète ou réponse partielle) après une chimiothérapie à base de sels de platine ont été recrutées. Au total, 279 patientes ont été inscrites et ont reçu un traitement par l'olaparib jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Selon la confirmation reçue d'un laboratoire central, 90,7 % des patientes étaient sans mutation germinale de *BRCA*, 2,2 % présentaient une mutation germinale de *BRCA* et 7,2 % n'avaient pas obtenu de résultat révélant une mutation germinale de *BRCA*. De plus, 9,7 % avaient été identifiées comme ayant une mutation somatique de *BRCA* et 13,3 %, comme ayant un statut (mutationnel) inconnu.

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par le chercheur en fonction de la version 1.1 des critères RECIST modifiés. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SG.

Lorsqu'utilisé en traitement d'entretien, l'olaparib s'est révélé actif sur le plan clinique chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine sans mutation germinale de *BRCA*. Lors de l'analyse finale de la survie globale, les données liées à la SG avaient atteint une maturité de 52,3 %.

Résultats de l'étude

Un résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine sans mutation germinale de *BRCA* dans l'étude OPINION est présenté au tableau 36.

Tableau 36 Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine sans mutation germinale de *BRCA* dans l'étude OPINION (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j.
SSP (maturité de 75 %) (FCD : 2 octobre 2020)	
Nombre d'événements / nombre total de patientes (%)	210 / 279 (75,3)
SSP médiane (IC à 95 %)ª (mois)	9,2 (7,6 à 10,9)
SG (maturité de 52,3 %) (FCD : 17 septembre 2021)	
Nombre d'événements / nombre total de patientes (%)	146 : 279 (52,3)
SG médiane (IC à 95 %)ª (mois)	32,7 (29,5 à 35,3)

ª Calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Les intervalles de confiance pour la SSP médiane et la SG médiane ont été calculés au moyen de la méthode de Brookmeyer-Crowley.

f.p.j. : fois par jour; SSP : survie sans progression; SG : survie globale; FCD : fin de collecte des données; IC : intervalle de confiance.

Traitement d'entretien de l'adénocarcinome métastatique du pancréas porteur de mgBRCA (POLO)

L'innocuité et l'efficacité de LYNPARZA dans le traitement d'entretien des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs de mg*BRCA* et dont la maladie n'a pas progressé après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine ont été évaluées dans un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (étude D081FC00001, ou étude POLO). Au total, 154 patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 3:2 pour recevoir LYNPARZA à raison de 300 mg (2 comprimés à 150 mg) deux fois par jour (n = 92) ou un placebo (n = 62). Aucune limite supérieure n'était fixée quant à la durée de la chimiothérapie reçue. Après 16 semaines de chimiothérapie à base de sels de platine administrée de façon continue, il était possible de cesser en tout temps l'administration des sels de platine en cas d'effets toxiques, tout en poursuivant l'administration des autres agents; les patients étaient admissibles à la répartition aléatoire s'ils n'avaient présenté aucun signe de progression de la maladie à quelque moment que ce soit durant la chimiothérapie. À l'exception de l'alopécie, de la neuropathie périphérique de grade 3 et du taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dL, tous les effets toxiques causés par un traitement anticancéreux antérieur devaient s'être atténués au moins jusqu'au grade 1 des CTCAE. Le traitement par LYNPARZA s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Les patients porteurs de mutations germinales de *BRCA* ont été repérés à partir des résultats d'une analyse réalisée antérieurement dans un laboratoire local ou d'une analyse réalisée dans un laboratoire central à l'aide d'un test BRACAnalysis® ou BRACAnalysis CDx® de Myriad.

Lorsque cela était possible, le statut mutationnel des gènes *BRCA* de tous les patients établi à partir d'une analyse effectuée localement a été confirmé à l'aide d'un test BRACAnalysis® ou BRACAnalysis CDx® de Myriad.

Tableau 37 Plan de l'étude POLO (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D081FC00001 (Étude POLO)	Étude de phase III à répartition aléatoire (3:2), à double insu, contrôlée par placebo visant à évaluer LYNPARZA en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour dans le traitement d'entretien des patients porteurs de <i>mgBRCA</i> atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas	300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour	LYNPARZA n = 92 Placebo n = 62	LYNPARZA = 58 ans Placebo = 56 ans	Féminin et masculin

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients de l'étude POLO sont résumées ci-dessous.

Tableau 38 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patients (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude POLO (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. (n = 92)	Placebo (n = 62)
Données démographiques		
Âge (ans)		
Moyenne (E-T)	58,2 (10,3)	56,4 (9,1)
Médiane (plage)	57,0 (37-84)	57,0 (36-75)
Sexe, n (%)		
Masculin	53 (57,6)	31 (50,0)
Féminin	39 (42,4)	31 (50,0)
Groupe d'âge (ans), n (%)		
< 55	35 (38,0)	27 (43,5)
≥ 55 à < 65	29 (31,5)	22 (35,5)
≥ 65	28 (30,4)	13 (21,0)
Race, n (%)		
Blanche	82 (89,1)	59 (95,2)

Tableau 38 Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patients (ensemble d'analyse intégral) dans l'étude POLO (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. (n = 92)	Placebo (n = 62)
Asiatique	4 (4,3)	2 (3,2)
Noire/afro-américaine	5 (5,4)	0
Amérindienne, autochtone de l'Alaska ou autre	1 (1,1)	1 (1,6)
Caractéristiques de la maladie		
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	65 (70,7)	38 (61,3)
(1) Activité restreinte	25 (27,2)	23 (37,1)
Inconnu	2 (2,2)	1 (1,6)
Type histologique (au moment du diagnostic), n (%)		
Adénocarcinome (sans autre précision)	53 (57,6)	37 (59,7)
Adénocarcinome acinaire	0	4 (6,5)
Adénocarcinome papillaire	0	1 (1,6)
Adénocarcinome solide mucineux	0	1 (1,6)
Adénocarcinome pancréatique	38 (41,3)	17 (27,4)
Normal	0	1 (1,6)
Inconnu	1 (1,1)	1 (1,6)
Étendue de la maladie au début de l'étude		
Maladie métastatique ^a	87 (94,6)	55 (88,7)
Chimiothérapie antérieure contre le même cancer		
Chimiothérapie antérieure ^b		
Variante de FOLFIRINOX	79 (85,9)	50 (80,6)
Gemcitabine/cisplatine	2 (2,2)	3 (4,8)
Autre	10 (10,9)	8 (12,9)
Inconnue	1 (1,1)	1 (1,6)
Type de chimiothérapie antérieure		
Bithérapie	15 (16,3)	10 (16,1)
Trithérapie	73 (79,3)	46 (74,2)
Autre	3 (3,3)	5 (8,1)
Inconnu	1 (1,1)	1 (1,6)
Durée du traitement de 1 ^{re} intention avant la répartition aléatoire		
≤ 6 mois	61 (66,3)	40 (64,5)
> 6 mois	30 (32,6)	21 (33,9)
Inconnue	1 (1,1)	1 (1,6)
Meilleure réponse au traitement de 1 ^{re} intention		
Maladie stable	45 (48,9)	31 (50,0)
Réponse partielle/réponse complète	46 (50,0)	30 (48,4)
Inconnue	1 (1,1)	1 (1,6)

^a Les sièges des métastases au début de l'étude ont été évalués après la réponse à la chimiothérapie de première intention et avant le début du traitement à l'étude. Les données présentées comprennent les sièges de la maladie pour lesquels le cancer a été rapporté comme étant métastatique, ou métastatique et localement avancé.

^b Quatre-vingt-seize pour cent (96 %) des patients ont été répartis aléatoirement dans les 8 semaines suivant l'administration de la dernière dose de la chimiothérapie à base de sels de platine. L'intervalle médian entre la mise en route de la chimiothérapie de première intention à base de sels de platine et la répartition aléatoire a été de 5,8 mois (plage : 3,4 à 33,4 mois).

f.p.j. = fois par jour; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; E-T = écart type; mgBRCA = mutation germinale de BRCA

Résultats de l'étude

L'étude visait à comparer l'efficacité de LYNPARZA en traitement d'entretien (300 mg [2 comprimés à 150 mg] deux fois par jour) à celle d'un placebo chez 154 patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas et porteurs de mgBRCA.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), définie comme l'intervalle entre la répartition aléatoire et la progression de la maladie évaluée par ECII selon les critères RECIST 1.1 modifiés ou le décès. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la survie globale (SG), l'intervalle entre la répartition aléatoire et la seconde progression ou le décès (SSP2), l'intervalle entre la répartition aléatoire et le premier traitement subséquent (IPTs), l'intervalle entre la répartition aléatoire et l'abandon du traitement ou le décès (IAT), le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DDR), le taux de réponse, le délai de réponse et la qualité de vie (QdV) liée à la santé. Les tumeurs ont été évaluées au départ et toutes les 8 semaines pendant 40 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite par rapport à la date de la répartition aléatoire, jusqu'à la progression radiologique objective de la maladie. Pour les patients dont les données ont été censurées, le suivi médian aux fins de la SSP s'établissait à 9,1 mois sous LYNPARZA et à 3,8 mois sous placebo, et le suivi médian aux fins de la SG s'établissait à 31,3 mois sous LYNPARZA et à 23,9 mois sous placebo. Un résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité est présenté au tableau 39 et à la figure 9.

L'étude a révélé une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSP sous LYNPARZA par rapport au placebo, le RRI s'établissant à 0,53 (IC à 95 % : 0,35 à 0,82; $p = 0,0038$; médiane de 7,4 mois sous LYNPARZA vs 3,8 mois sous placebo). Une analyse de sensibilité de la SSP évaluée par le chercheur (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,34 à 0,78; $p = 0,0017$; médiane de 6,3 mois sous LYNPARZA vs 3,7 mois sous placebo) concordait avec l'analyse de la SSP effectuée par ECII.

Au moment de l'analyse de la SSP, la DDR médiane a été plus longue dans le groupe sous LYNPARZA (24,9 mois) que dans le groupe placebo (3,7 mois), tout comme le délai médian d'apparition de la réponse (5,4 mois sous LYNPARZA vs 3,6 mois sous placebo). Au moment de l'analyse finale de la SG (fin de collecte des données, 21 juillet 2020), le RRI de la SSP2 (maturité de 60 %, non contrôlé pour la multiplicité) était de 0,66 (IC à 95 % : 0,43 à 1,02; valeur p nominale = 0,0613) avec une différence de la médiane de 7,6 mois en faveur de LYNPARZA (médiane de 16,9 mois sous LYNPARZA vs 9,3 mois sous placebo). Une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de l'IPTS et de l'IAT a été observée chez les patients traités par LYNPARZA. Au moment de l'analyse finale de la SG (maturité de 70 %), le RRI de la SG n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Le pourcentage de patients survivants et faisant l'objet d'un suivi était de 28 % dans le groupe traité par LYNPARZA et de 18 % dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 39 Résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patients porteurs de *mgBRCA* atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas dans l'étude POLO (comprimé)

	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j.	Placebo
SSP (maturité de 68 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patients (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Médiane du temps écoulé (mois)	7,4	3,8
RRI (IC à 95 %) ^{a,b}	0,53 (0,35 à 0,82)	
Valeur p (bilatérale)	p = 0,0038	
SG finale (maturité de 70 %)		
Nombre d'événements : Nombre total de patients (%)	61:92 (66)	47:62 (76) ^c
Médiane du temps écoulé (mois)	19,0	19,2
RRI (IC à 95 %) ^{b,c}	0,83 (0,56 à 1,22)	
Valeur p (bilatérale)	p = 0,3487	
TRO		
Nombre de patients ayant une réponse objective : Nombre total de patients ayant une maladie mesurable au départ (%)	18:78 (23,1)	6:52 (11,5)
Réponse complète (%)	2 (2,6)	0
Réponse partielle (%)	16 (20,5)	6 (11,5)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	2,30 (0,89 à 6,76)	
Valeur p* (bilatérale)	p = 0,1028	

^a Une valeur < 1 favorise LYNPARZA.

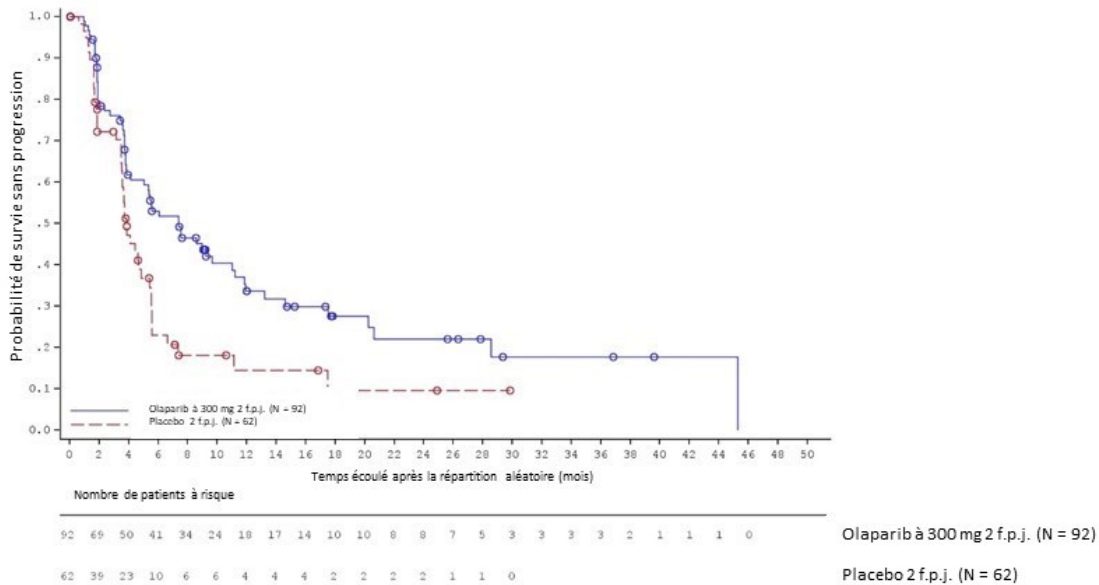
^b L'analyse a été effectuée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel.

^c Six patients (6,5 %) du groupe sous olaparib a reçu un inhibiteur de PARP ultérieurement, et 16 des patients (26 %) du groupe sous placebo ont reçu un inhibiteur de PARP au cours d'un cycle de traitement ultérieur.

* Non contrôlé pour la multiplicité.

f.p.j. = fois par jour; IC = intervalle de confiance; NC = non calculable; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

Figure 9 Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez des patients porteurs de *mgBRCA* atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas^{a,b} dans l'étude POLO (comprimé)



^a Maturité de 68 % – Évaluation par ECII

^b Les proportions de patients survivant sans progression à 12, 24 et 36 mois étaient de 34 %, 28 % et 22 % dans le groupe sous LYNPARZA et de 15 %, 10 % et 10 % dans le groupe recevant le placebo.

Les données relatives à la QdV liée à la santé rapportées par les patients n'ont révélé aucune différence cliniquement significative dans l'évaluation globale de la QdV liée à la santé entre les groupes durant la période de traitement, étant donné que le traitement par LYNPARZA n'a pas eu d'effet négatif sur la QdV liée à la santé comparativement au placebo.

Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) présentant des mutations dans un gène de la voie de RRH (PROfound)

L'efficacité de LYNPARZA (comprimés d'olaparib) dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm), porteurs d'une mutation (germinale et/ou somatique) d'un gène de la voie de réparation par recombinaison homologue (RRH) à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal (NAH, enzalutamide ou acétate d'abiratéron) a été évaluée dans l'étude PROfound, un essai multicentrique de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire. Au total, 387 patients dont la maladie avait progressé pendant un traitement antérieur par un NAH et qui présentaient une mutation tumorale dans l'un des 15 gènes intervenant dans la voie de RRH ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 (256 recevant LYNPARZA et 131 recevant le NAH choisi par le chercheur).

Les patients ont été répartis dans deux cohortes en fonction du statut mutationnel des gènes de la voie de RRH. Les patients présentant des mutations dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM* ont été randomisés dans la cohorte A (245 patients : 162 sous LYNPARZA et 83 recevant le NAH choisi par le chercheur); les patients présentant des mutations touchant l'un de 12 autres gènes intervenant dans la voie de RRH (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* ou *RAD54L*) ont été randomisés dans la cohorte B (142 patients : 94 sous LYNPARZA et 48 recevant le NAH choisi par le chercheur). Les patients présentant des mutations dans les deux groupes de gènes (*BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM* plus l'un des 12 autres gènes de la voie de RRH) ont été randomisés dans la cohorte A. Les patients ont été stratifiés en fonction de l'utilisation antérieure de taxanes et de signes probants d'une maladie mesurable. Tous les patients recevaient un analogue de la GnRH ou avaient subi une orchectomie bilatérale. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. Les patients affectés au traitement de comparaison ont eu la possibilité de passer à LYNPARZA en cas de progression radiologique confirmée par un ECII.

Les patients présentant des mutations dans un gène de la voie de RRH ont été identifiés à l'aide d'échantillons de tissu de cancer de la prostate qui avaient été testés dans un laboratoire central. L'analyse des gènes de la voie de RRH effectuée pour cet essai clinique a été réalisée dans un laboratoire certifié CLIA (*CLIA HRR Clinical Trial Assay*) ou à partir d'une nouvelle analyse des données d'un test antérieur sur du tissu de cancer de la prostate.

Tableau 40 Plan de l'étude PROfound (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D081DC00007 (étude PROfound)	Étude multicentrique de phase III en mode ouvert et à répartition aléatoire (2:1) visant à évaluer l'olaparib à 300 mg 2 fois par jour sous forme de comprimé comme traitement des patients atteints d'un CPRCm présentant une mutation d'un gène de la voie de RRH	300 mg (2 comprimés de 150 mg) par voie orale 2 fois par jour	LYNPARZA Cohorte A : n = 162 Cohorte A+B : n = 256 NAH choisi par le chercheur (abiratérone ou enzalutamide) Cohorte A : n = 83 Cohorte A+B : n = 131	LYNPARZA; Cohorte A : 68,0 ans (47-86) Cohorte A+B : 68,5 ans (47-91) NAH choisi par le chercheur; Cohorte A : 68,1 ans (49-86) Cohorte A+B : 68,9 ans (49-87)	Masculin

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients de l'étude PROfound sont résumées au tableau 41.

Tableau 41 Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques des patients de l'ensemble de la population de l'étude PROfound au départ (ensemble d'analyse intégral)

	Cohorte A		Cohorte A+B	
	LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. n = 162	NAH choisi par le chercheur n = 83	LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. n = 256	NAH choisi par le chercheur n = 131
Données démographiques				
Âge (années)				
Moyenne (écart type)	68,0	68,1	68,5 (8,44)	68,9 (7,58)
Médiane (plage)	68,0	67,0	69,0 (47; 91)	69,0 (49; 87)
Groupe d'âge, n %				
< 65 ans	54 (33,3)	23 (27,7)	82 (32,0)	34 (26,0)
≥ 65 ans	108 (66,7)	60 (72,3)	174 (68,0)	97 (74,0)
Race, n (%)				
Blanche	109 (67,3)	55 (66,3)	163 (63,7)	85 (64,9)
Noire ou afro-américaine	2 (1,2)	1 (1,2)	7 (2,7)	1 (0,8)
Asiatique	43 (26,5)	19 (22,9)	69 (27,0)	36 (27,5)
Autre	1 (0,6)	1 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,8)
Caractéristiques de la maladie				
IF ECOG, n (%)				
(0) Activité normale	84 (51,9)	34 (41,0)	131 (51,2)	55 (42,0)
(1) Activité restreinte	67 (41,4)	46 (55,4)	112 (43,8)	71 (54,2)
(2) Alité ≤ 50 % du temps	11 (6,8)	3 (3,6)	13 (5,1)	4 (3,1)
Inconnu	0	0	0	1 (0,8)
Douleur au départ ^a				
0 à < 2	83 (51,2)	37 (44,6)	125 (48,8)	57 (43,5)
2 à 3	17 (10,5)	9 (10,8)	31 (12,1)	13 (9,9)
> 3	56 (34,6)	34 (41,0)	93 (36,3)	56 (42,7)
Inconnu	6 (3,7)	3 (3,6)	7 (2,7)	5 (3,8)
Taux d'ASP au départ (µg/L)				
Médiane	62,180	112,920	68,220	106,490
Plage	0,20; 7240,74	1,85; 7115,00	0,20; 7240,74	1,85; 7115,00
Caractéristiques de la tumeur				

	Cohorte A		Cohorte A+B	
	LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. n = 162	NAH choisi par le chercheur n = 83	LYNPARZA 300 mg 2 f.p.j. n = 256	NAH choisi par le chercheur n = 131
Maladie mesurable au départ				
Oui (%)	95 (58,6)	46 (55,4)	149 (58,2)	72 (55,0)
Non (%)	67 (41,4)	37 (44,6)	107 (41,8)	59 (45,0)
Foyers cancéreux au départ				
Prostate	27 (16,7)	12 (14,5)	41 (16,0)	21 (16,0)
Ganglions lymphatiques locorégionaux	35 (21,6)	17 (20,5)	54 (21,1)	31 (23,7)
Ganglions lymphatiques à distance	59 (36,4)	35 (42,2)	99 (38,7)	51 (38,9)
Os	140 (86,4)	73 (88,0)	218 (85,2)	113 (86,3)
Voie respiratoire	30 (18,5)	11 (13,3)	43 (16,8)	15 (11,5)
Foie	18 (11,1)	13 (15,7)	25 (9,8)	18 (13,7)
Autres foyers à distance	34 (21,0)	15 (18,1)	57 (22,2)	31 (23,7)
Traitements antérieurs				
Traitement local antérieur à visée curative				
Oui	71 (43,8)	31 (37,3)	105 (41,0)	57 (43,5)
Non	91 (56,2)	52 (62,7)	151 (59,0)	74 (56,5)
NAH antérieur				
Enzalutamide	67 (41,4)	40 (48,2)	103 (40,2)	54 (41,2)
Abiratérone	61 (37,7)	29 (34,9)	97 (37,9)	54 (41,2)
Enzalutamide et abiratérone	32 (19,8)	14 (16,9)	51 (19,9)	23 (17,6)
Pas de NAH antérieur ^b	2 (1,2)	0 (0)	5 (2,0)	0 (0)
Taxane antérieur				
Oui	106 (65,4)	52 (62,7)	170 (66,4)	84 (64,1)
Non	56 (34,6)	31 (37,3)	86 (33,6)	47 (35,9)

^a Évaluation de la douleur fondée sur le « la pire douleur ressentie » (question n° 3) du *Brief Pain Inventory – Short Form* (questionnaire concis de la douleur – version abrégée) (BPI-SF). Les scores vont d'un minimum de -10 (aucune douleur) à un maximum de 10 (pire douleur imaginable). Les scores au départ sont la moyenne des scores consignés durant 7 jours dans le journal du patient (minimum de 4 jours) : 0-1, peu ou pas ressenti de douleur; 2-3, douleur légère; > 3, douleur modérée ou intense

^b Tous les patients avaient déjà reçu un NAH, mais les données ne se trouvaient pas dans le cahier d'observations électronique (eCRF) au verrouillage de la base de données.

Résultats de l'étude

Dans cette étude, l'efficacité du traitement par LYNPARZA (olaparib) (300 mg [2 comprimés de 150 mg] 2 fois par jour) a été comparée à celle du NAH choisi antérieurement par le chercheur (enzalutamide ou acétate d'abiratéron) chez des patients atteints d'un CPRCm et porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiographique (SSPr) dans la cohorte A, déterminée par un ECII au moyen des critères RECIST 1.1 (tissus mous) et de ceux du Groupe de travail sur le cancer de la prostate (PCWG3) (os). Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (TRO) confirmé par un ECII (cohorte A), la SSPr déterminée par un ECII (cohorte A+B), le temps écoulé avant l'intensification de la douleur (TTPP : *time to pain progression*) (cohorte A) et la survie globale (SG) (cohorte A). Le TTPP est défini comme une aggravation d'au moins 2 points par rapport à la valeur de départ du score de la douleur dans la version abrégée du questionnaire concis sur la douleur (*Brief Pain Inventory-Short Form* [BPI-SF]), la pire douleur imaginable (question 3) ou le début ou l'augmentation de l'utilisation d'opioïdes.

Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSPr déterminée par un ECII pour la cohorte B et le TRO confirmé par un ECII, la SG et le TTPP pour la cohorte B et la cohorte A+B.

L'étude a révélé que LYNPARZA procurait une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSPr évaluée par un ECII par rapport au traitement de comparaison dans la cohorte A et aussi dans la cohorte A+B.

Dans la cohorte A, une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante du TRO a été confirmée par examen radiologique selon l'ECII chez les patients présentant une maladie mesurable au départ dans le groupe LYNPARZA par rapport au groupe recevant le traitement de comparaison, et une amélioration du TRO confirmée par examen radiologique a été notée dans la cohorte A+B. Dans la cohorte A, on a observé un allongement statistiquement significatif et cliniquement important du TTPP dans le groupe LYNPARZA comparativement au groupe recevant le NAH choisi par le chercheur, et les résultats de la cohorte A+B étaient semblables à ceux de la cohorte A.

L'analyse finale de la SG (maturité de 60 %) a révélé une amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients randomisés pour recevoir LYNPARZA par comparaison aux patients du groupe recevant le NAH choisi par le chercheur dans la cohorte A. Dans la cohorte A, 56 des 83 patients (67,5 %) dans le groupe recevant le NAH choisi par le chercheur ont reçu un traitement subséquent par LYNPARZA.

Tableau 42 Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité dans la cohorte A et la cohorte A+B dans l'étude PROfound

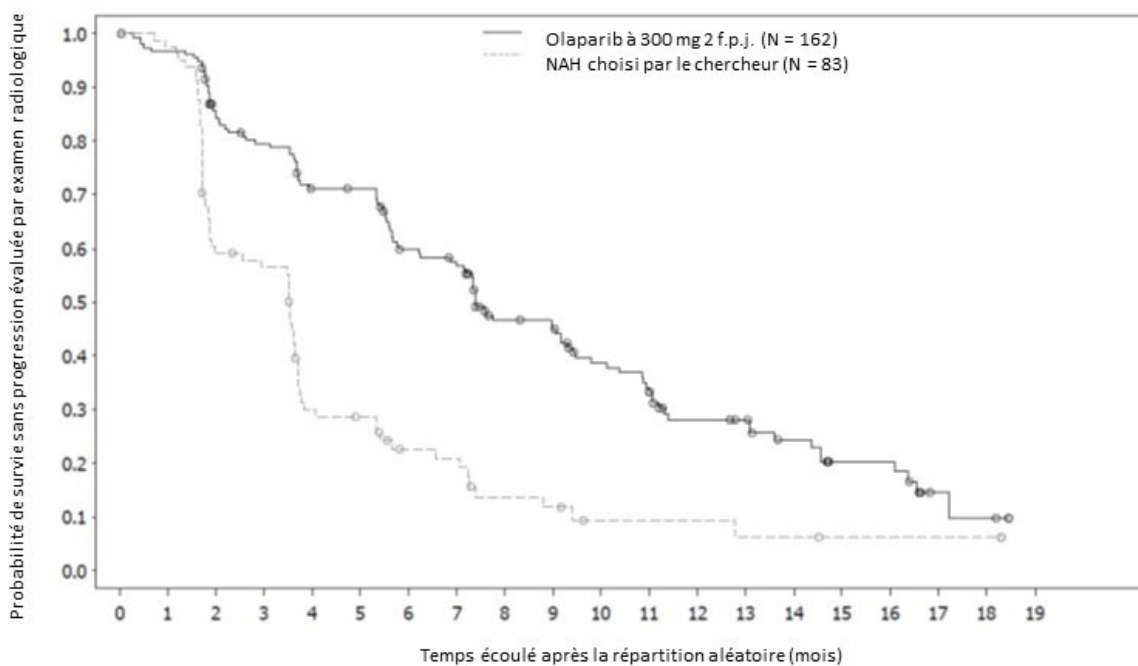
	Cohorte A		Cohorte A+B	
	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 162)	NAH choisi par le chercheur (n = 83)	Comprimés LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. (n = 256)	NAH choisi par le chercheur (n = 131)
SSP par ECII^{a,b,h}				
Nombre d'événements : Nombre total de patients (%)	106:162 (65) ^c	68:83 (82) ^c	180:256 (70) ^c	99:131 (76) ^c
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %) (mois)	7,4 (6,2 à 9,3)	3,6 (1,9 à 3,7)	5,8 (5,5 à 7,4)	3,5 (2,2 à 3,7)
RRI (IC à 95 %) ^d	0,34 (0,25 à 0,47)		0,49 (0,38 à 0,63)	
Valeur p (bilatérale) ^e	< 0,0001		< 0,0001	
TRO confirmé par ECII^h				
Nombre de patients ayant une réponse objective : Nombre total de patients ayant une maladie mesurable au départ (%)	28:84 (33)	1:43 (2)	30:138 (22)	3:67 (5)
RRA (IC à 95 %)	20,86 (4,18 à 379,18)		5,93 (2,01 à 25,40)	
Valeur p (bilatérale)	< 0,0001		0,0006	
SG finaleⁱ				
Nombre d'événements : Nombre total de patients (%)	91:162 (56)	57:83 (69)	160:256 (63)	88:131 (67)
SG médiane (IC à 95 %) [mois]	19,1 (17,4 à 23,4)	14,7 (11,9 à 18,8)	17,3 (15,5 à 18,6)	14,0 (11,5 à 17,1)
RRI (IC à 95 %)	0,69 (0,50 à 0,97)		0,79 (0,61 à 1,03)	
Valeur p (bilatérale) [nominale] ^a	0,0175		0,0515 ^f	
Temps écoulé avant l'intensification de la douleur (TTPP : <i>time to pain progression</i>)^{g,h}				
Nombre d'événements : Nombre total de patients (%)	21:162 (13)	14:83 (17)	32:256 (13) ^f	16:131 (12) ^f
Médiane (IC à 95 %) [mois]	NA (NA à NA)	9,9 (5,4 à NA)	NA (NA à NA)	NA (NA à NA)
RRI (IC à 95 %)	0,44 (0,22 à 0,91)		0,64 (0,35 à 1,21) ^f	
Valeur p (bilatérale)	0,0192		0,1490 ^f	
<p>a Test pour la multiplicité : SSPr (cohorte A), SSPr (cohorte A+B), TRO (cohorte A), TTPP (cohorte A) et SG (cohorte A). La stratégie de multiplicité pour le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires était la suivante : après avoir atteint la signification statistique avec le critère d'évaluation principal de la SSPr dans la cohorte A, les tests de chacun des critères d'évaluation secondaires – TRO (cohorte A), SSPr (cohorte A+B), TTPP (cohorte A) et SG (cohorte A) – ont été effectués de manière séquentielle.</p> <p>b Cohorte A – L'analyse de sensibilité de la SSPr évaluée par le chercheur (RRI = 0,24, IC à 95 % : 0,17 à 0,34, p < 0,0001 [valeur nominale] et la SSPr médiane de 9,8 mois pour l'olaparib et de 3,6 mois pour le NAH choisi par le chercheur, respectivement) concordait avec l'analyse de la SSPr par un ECII. Cohorte A+B – L'analyse de sensibilité de la SSPr évaluée par le chercheur (RRI = 0,36, IC à 95 % : 0,27 à 0,47, p < 0,0001 [valeur nominale] et la SSPr médiane de 7,5 mois</p>				

pour l'olaparib et de 3,5 mois pour le NAH choisi par le chercheur, respectivement) concordaient avec l'analyse de la SSPr par un ECII.

- c SSPr, maturité de 71 % (cohorte A), maturité de 72 % (cohorte A+B)
- d Les RRI et les IC ont été calculés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'utilisation antérieure de taxanes et de la présence d'une maladie mesurable. L'approche Efron a été utilisée pour la prise en compte des égalités. Un RRI < 1 favorise l'olaparib.
- e L'analyse a été réalisée à l'aide du test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'utilisation antérieure de taxanes et de la présence d'une maladie mesurable, en utilisant la méthode de Breslow pour la prise en compte des égalités.
- f La multiplicité n'a pas été prise en compte.
- g Le temps écoulé avant l'intensification de la douleur a été défini comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première date d'une aggravation cliniquement importante (≥ 2 points d'augmentation par rapport au départ sur une échelle de 0 à 10) du score moyen de la pire douleur au BPI-SF [point 3] et/ou d'un début ou d'une augmentation de l'utilisation d'analgésiques opioïdes.
- h FCD : 4 juin 2019
- i FCD : 20 mars 2020

f.p.j. = fois par jour; ECII = examen central indépendant avec insu; IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés; NAH = nouvel agent hormonal; TRO = taux de réponse objective; SG = survie globale; SSPr = survie sans progression radiographique; TTPP = temps écoulé avant l'intensification de la douleur (TTPP : *time to pain progression*).

Figure 10 Cohorte A : Courbe de Kaplan-Meier de la SSPr (par ECII)



Nombre de patients à risque

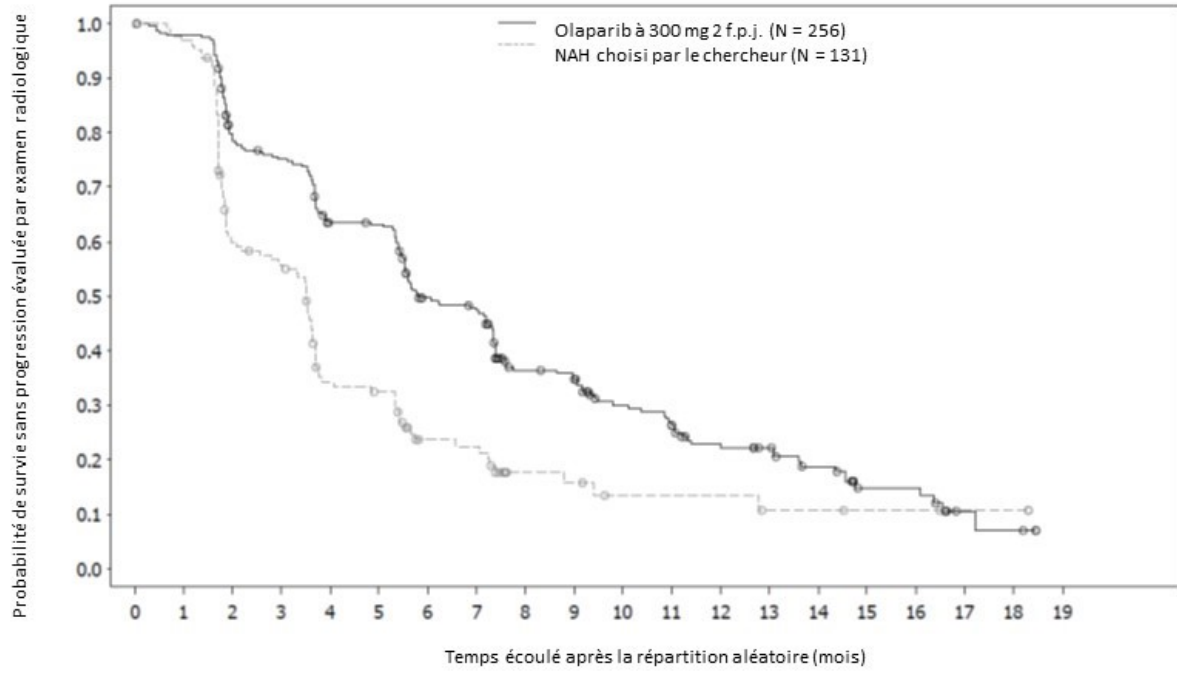
Olaparib à 300 mg 2 f.p.j.

162 149 126 116 102 101 82 77 56 53 42 37 26 24 18 11 11 3 2 0

NAH choisi par le chercheur

83 79 47 44 22 20 13 12 7 6 3 3 3 2 2 1 1 1 1 0

Figure 11 Cohorte A+B : Courbe de Kaplan-Meier de la SSPr (par ECII)



Nombre de patients à risque

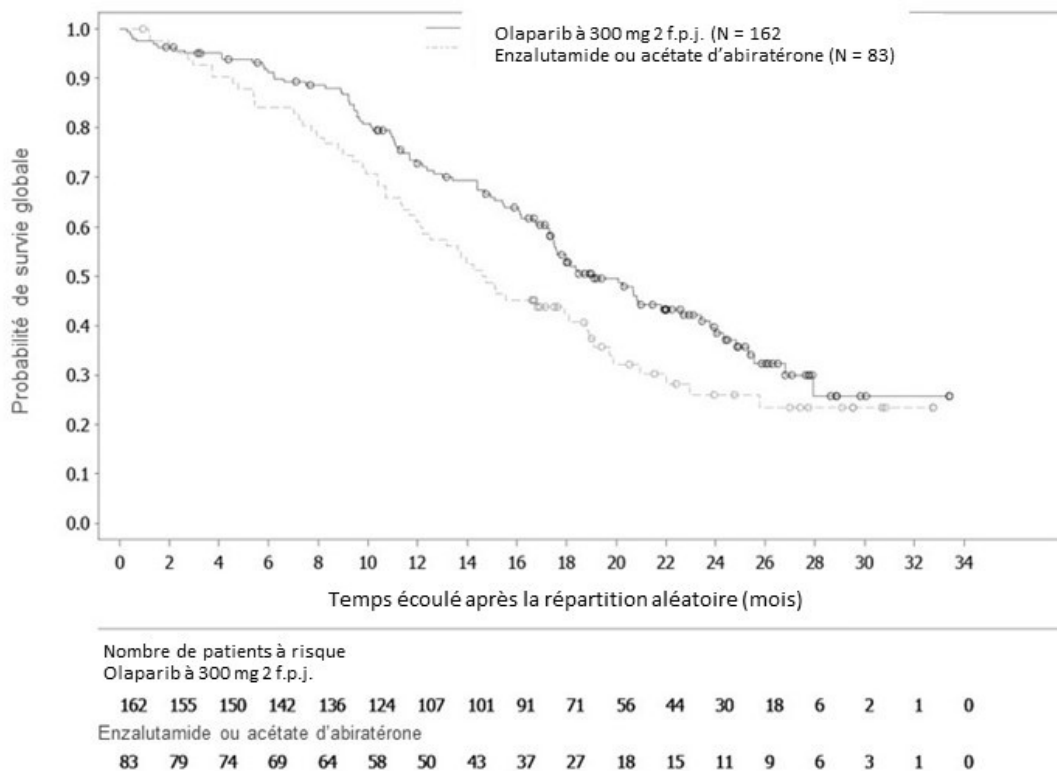
Olaparib à 300 mg 2 f.p.j.

256 239 188 176 145 143 106 100 67 63 48 43 31 28 21 11 11 3 2 0

NAH choisi par le chercheur

131 123 73 67 38 35 20 19 9 8 5 5 5 3 3 2 2 1 1 0

Figure 12 Cohorte A : Courbe de Kaplan-Meier de la SG



Dans l'étude PROfound, une réponse PSA50 a été rapportée chez 42,6 % des patients de la cohorte A traités par LYNPARZA et chez 30,5 % des patients de la cohorte A+B traités par LYNPARZA.

Dans la cohorte A, les bienfaits de LYNPARZA par rapport au NAH choisi par le chercheur se sont maintenus dans tous les sous-groupes prédéfinis. Dans la cohorte A+B, les bienfaits de LYNPARZA par rapport au NAH choisi par le chercheur se sont maintenus dans la majorité des sous-groupes prédéfinis. Les réductions cliniquement importantes du risque de progression radiologique de la maladie ou de décès chez les patients traités par LYNPARZA allaient de 39 % à 75 % dans la cohorte A et de 23 % à 88 % dans la cohorte A+B.

La fréquence des mutations dans la cohorte B a fait en sorte que la puissance statistique était insuffisante pour une analyse indépendante des résultats. L'analyse exploratoire de la cohorte B a révélé une tendance à l'amélioration de la SSPr (SSPr médiane de 4,8 mois dans le groupe LYNPARZA vs 3,3 mois dans le groupe NAH choisi par le chercheur) et de la SG (SG médiane de 14,1 mois dans le groupe LYNPARZA vs 11,5 mois dans le groupe NAH choisi par le chercheur lors de l'analyse finale). Les TRO étaient respectivement de 3,7 % (2/54) et de 8,3 % (2/24) dans les groupes LYNPARZA à 300 mg 2 f.p.j. et NAH.

Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) en association avec l'abiratérone (PROpel)

L'efficacité de LYNPARZA en association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm) et porteurs de *BRCA* muté a été établie à l'aide de l'étude PROpel.

L'étude PROpel est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo qui visait à comparer l'efficacité de LYNPARZA (à 300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) en association avec l'abiratérone (à 1000 mg [2 comprimés de 500 mg] une fois par jour) à celle d'un placebo en association avec l'abiratérone dans le traitement des patients atteints d'un CPRCm. Les patients des deux groupes de traitement ont également reçu de la prednisone ou de la prednisolone à raison de 5 mg deux fois par jour. Avant le stade de CPRCm, le traitement par un NAH (sauf l'abiratérone) était autorisé, à condition qu'aucune progression, clinique ou radiologique, objectivée par la hausse du taux d'APS n'ait été observée pendant le traitement et que celui-ci ait été arrêté au moins 12 mois avant la répartition aléatoire. Le traitement par des antiandrogènes de première génération (p. ex. bicalutamide, nilutamide, flutamide) était également autorisé, à condition qu'il y ait eu une période d'élimination des médicaments de 4 semaines. Le traitement par le docétaxel pendant le traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de la prostate localisé et du cancer de la prostate hormonosensible et métastatique (CPHSm) était autorisé, à condition qu'aucun signe de progression de la maladie n'ait été observé pendant ou immédiatement après ce traitement. Tous les patients ont poursuivi le traitement par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou avaient subi une orchidectomie bilatérale.

Dans cette étude, 796 patients présentant un adénocarcinome de la prostate confirmé par analyse histologique ayant atteint le stade métastatique, tel que défini par la présence d'au moins une lésion métastatique documentée par scintigraphie osseuse ou par tomodensitométrie/examen d'IRM, ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 (399 patients sous olaparib/abiratérone pour 397 patients sous placebo/abiratérone). Les patients ont été stratifiés en fonction des métastases (osseuses uniquement, viscérales ou autres) et du traitement par docétaxel au stade de CPHSm (oui ou non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. L'indication liée à l'association olaparib/abiratérone était limitée aux patients atteints d'un CPRCm et porteurs de *BRCA* muté.

Tableau 43 Plan de l'étude PROpel (comprimé)

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D081SC00001 (étude PROpel)	Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire (1:1), à double insu et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'olaparib à 300 mg 2 fois par jour sous forme de comprimé en association avec de l'abiratéron à 1000 mg une fois par jour et de la prednisone à 5 mg deux fois par jour comme traitement des patients atteints d'un CPRCm	LYNPARZA à 300 mg (2 comprimés à 150 mg) par voie orale deux fois par jour Abiratéron à 1000 mg (2 comprimés à 500 mg) par voie orale une fois par jour Prednisone à 5 mg par voie orale, deux fois par jour	LYNPARZA + abiratéron n = 398 Placebo + abiratéron n = 396	LYNPARZA + abiratéron 68,0 ans (47 à 86) Placebo + abiratéron 68,1 ans (49 à 86)	Masculin

Tableau 44 Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques des patients de l'ensemble de la population de l'étude PROpel au départ (ensemble d'analyse intégral)

	LYNPARZA + abiratéron n = 399	Placebo + abiratéron n = 397
Données démographiques		
Âge (années)		
Moyenne (écart-type)	68,5 (8,50)	69,8 (7,93)
Médiane (plage)	69,0 (43-91)	70,0 (46-88)
Groupe d'âge, n %		
< 65 ans	130 (32,6)	97 (24,4)
≥ 65 ans	269 (67,4)	300 (75,6)
Race, n (%)		
Blanche	282 (70,7)	275 (69,3)
Noire ou afro-américaine	14 (3,5)	11 (2,8)
Asiatique	66 (16,5)	72 (18,1)
Autre/Manquant	37 (9,3)	39 (9,8)
Caractéristiques de la maladie		

	LYNPARZA + abiraténone n = 399	Placebo + abiraténone n = 397
IF ECOG, n (%)		
(0) Activité normale	286 (71,7)	272 (68,5)
(1) Activité restreinte	112 (28,1)	124 (31,2)
Inconnu	1 (0,3)	1 (0,3)
Douleur au départ ^a , n (%)		
0 (aucune douleur)	133 (33,3)	137 (34,5)
0 - < 4 (douleur légère)	151 (37,8)	173 (43,6)
4 - < 6 (douleur modérée)	53 (13,3)	36 (9,1)
≥ 6 (douleur grave)	32 (8,0)	28 (7,1)
Manquant	30 (7,5)	23 (5,8)
Caractéristiques de la tumeur		
Type histologique, n (%)		
Adénocarcinome	398 (99,7)	397 (100)
Autre	1 (0,3)	0
Score de Gleason total, n (%)		
≤ 7	121 (30,3)	134 (33,8)
8 à 10	265 (66,4)	258 (65,0)
Données manquantes	13 (3,3)	5 (1,3)
Métastases à distance au moment du diagnostic, n (%)		
M0	115 (28,8)	132 (33,2)
MX	26 (6,5)	22 (5,5)
M1	257 (64,4)	242 (61,0)
Données manquantes	1 (0,3)	1 (0,3)
Type de progression du cancer de la prostate, n (%)		
Hausse du taux d'APS	172 (43,1)	173 (43,6)
Progression radiologique	92 (23,1)	73 (18,4)
Les deux types de progression	134 (33,6)	150 (37,8)
Données manquantes	1 (0,3)	1 (0,3)
Traitement antérieur		
Traitement antérieur par le docétaxel pendant le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer de la prostate localisé ou du CPHSm, n (%) ^b		
Oui	97 (24,3)	98 (24,7)
Non	302 (75,7)	299 (75,3)
Traitement antérieur par des antiandrogènes de deuxième génération avant le diagnostic de CPRCm, n (%)		

	LYNPARZA + abiratérone n = 399	Placebo + abiratérone n = 397
Oui	1 (0,3)	0
Enzalutamide	1 (0,3)	0
Non	398 (99,7)	397 (100)
Traitement local antérieur à visée curative du cancer de la prostate, n (%)		
Oui	134 (33,6)	144 (36,3)
Non	265 (66,4)	253 (63,7)

^a Score à la question n° 3 du questionnaire BPI-SF : le score de douleur au départ est fondé sur la réponse du patient à la question n° 3 du questionnaire BPI-SF (la pire douleur ressentie) à laquelle il aura répondu au moins une fois au cours de la période de référence de sept jours et représente une moyenne.

^b Tant qu'aucun signe d'échec ou de progression de la maladie n'était détecté pendant ou immédiatement après le traitement par le docétaxel.

^c Défini par la présence d'une mutation délétère ou présumée délétère d'un gène de la voie de RRH.

^d Défini par l'absence de mutation délétère ou présumée délétère d'un gène de la voie de RRH.

^e Échec du dépistage/échantillon non analysé.

BPI-SF = version abrégée du questionnaire concis sur la douleur; CDx = test diagnostique complémentaire; RSE = rapport d'étude clinique; ADNtc = ADN tumoral circulant; ECOG = Eastern cooperative oncology group; RRH = réparation par recombinaison homologue; SIRW = systèmes interactifs de réponse en ligne; CPRCm = cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique; CPHSm = cancer de la prostate hormonosensible et métastatique; n = nombre total de patients; APS = antigène prostatique spécifique.

Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal était la SSPr, définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la progression selon l'évaluation du chercheur fondée sur les critères RECIST 1.1 (atteinte des tissus mous) et PCWG-3 (atteinte osseuse). Le principal critère d'efficacité secondaire était la survie globale (SG). Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSP2, l'IPTS et la QdV liée à la santé.

Le critère d'évaluation principal prédéfini de l'étude PROpel a été satisfait. Toutefois, il existe des incertitudes concernant le bienfait clinique chez les patients atteints d'un CPRCm qui ne présentent pas une mutation de *BRCA*. Une amélioration de la SSPr a été observée dans le groupe LYNPARZA/abiratérone par rapport au groupe placebo/abiratérone chez les patients atteints d'un CPRCm et porteurs de *BRCA* muté. Il y a eu des améliorations relatives à la SSP2 et à l'IPTS dans le groupe LYNPARZA/abiratérone par rapport au groupe placebo/abiratérone. Au moment de l'analyse finale, la SG révélait une maturité de 48 % (381/796) (voir le tableau 45) et celle-ci a montré une amélioration dans le groupe LYNPARZA/abiratérone par rapport au groupe placebo/abiratérone chez les patients atteints d'un CPRCm qui présentaient une mutation de *BRCA*.

Tableau 45 Résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients atteints d'un CPRCm dans l'étude PROpel

	Tous les patients		Patients porteurs de <i>BRCA</i> muté ^a	
	LYNPARZA + abiratérone N = 399	Placebo + abiratérone N = 397	LYNPARZA + abiratérone N = 47	Placebo + abiratérone N = 38
SSPr (selon l'évaluation du chercheur; maturité de 49 %) ^{b,h}				
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	168/399 (42,1)	226/397 (56,9)	14/47 (29,8)	28/38 (73,7)
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %) (mois) ^c	24,8 (20,5 à 27,6)	16,6 (13,9 à 19,2)	NA (NA à NA)	8,4 (5,5 à 14,8)
RRI (IC à 95 %)	0,66 (0,54 à 0,81) ^d		0,23 (0,12 à 0,43) ^e	
Valeur p	< 0,0001 ^f		N/A	
SG finale (maturité de 48 %) ^{b,h}				
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	176/399 (44,1)	205/397 (51,6)	13/47 (27,7)	25/38 (65,8)
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %) (mois) ^c	42,1 (38,4 à NA)	34,7 (31,0 à 39,3)	NA (NA à NA)	23,0 (17,8 à 34,2)
RRI (IC à 95 %)	0,81 (0,67 à 1,00) ^d		0,29 (0,14 à 0,56) ^e	
Valeur p	p = 0,0544 ^f		N/A	
SSP2 (maturité de 21 %) ^{b,h}				
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	70/399 (17,5)	94/397 (23,7)	8/47 (17,0)	14/38 (36,8)
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %) (mois) ^c	NA (NA à NA)	NA (NA à NA)	NA (NA à NA)	23,6 (17,8 à NA)
RRI (IC à 95 %)	0,69 (0,51 à 0,94) ^d		0,34 (0,14 à 0,79) ^e	
Valeur p	p = 0,0184 ^{f,g}		N/A	
IPTS (maturité de 51 %) ^{b,h}				
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	183/399 (45,9)	221/397 (55,7)	18/47 (38,3)	26/38 (68,4)
Médiane du temps écoulé (IC à 95 %) (mois) ^c	25,0 (22,2 à NA)	19,9 (17,1 à 22,0)	NA (NA à NA)	14,8 (10,2 à 16,2)
RRI (IC à 95 %)	0,74 (0,61 à 0,90) ^d		0,36 (0,19 à 0,65) ^e	
Valeur p	p = 0,0040 ^{f,g}		N/A	

^a Détection de la mutation de *BRCA* par ADNtc et/ou analyse tissulaire.

^b La maturité des données correspond à la population de patients selon l'intention de traiter (IDT).

^c Calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

^d Les RRI et les IC ont été calculés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction des variables sélectionnées dans la stratégie de regroupement primaire : présence de métastases, traitement d'un

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Chez le rat, l'administration quotidienne répétée d'olaparib par voie orale à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour pendant 1 mois ou à 15 (chez les femelles) ou 30 (chez les mâles) mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 mois a été associée à des réductions du poids corporel, du gain de poids corporel et/ou de la consommation de nourriture. Dans les études chez le rat, ces doses ont été associées à des expositions totales moyennes environ 7 à 27 fois inférieures à celles atteintes en clinique. Chez le chien, l'administration d'olaparib par voie orale à raison de 50 mg/kg/jour durant une période allant jusqu'à sept jours a été associée à des signes cliniques indésirables, à des pertes de poids corporel et à de l'inappétence, et a nécessité l'euthanasie prématurée d'un chien le jour 5. L'exposition totale moyenne à l'olaparib chez ces chiens était environ 3 à 8 fois inférieure à celle obtenue chez l'humain à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour. À la lumière de ces observations, des doses d'olaparib moins élevées ont été sélectionnées pour les études sur l'administration de doses répétées de 1 mois (2,5, 5 et 15 mg/kg/jour) et de 6 mois (1, 3 et 10 mg/kg/jour) chez le chien. Ces doses d'olaparib ont été bien tolérées et n'ont entraîné aucun effet négatif sur la consommation de nourriture ou le poids corporel, et elles ont été associées à des expositions totales moyennes environ 5 à 11 fois inférieures à celles observées à la dose clinique (300 mg deux fois par jour).

Dans ces deux espèces, le principal organe cible de la toxicité après une période d'administrations répétées allant jusqu'à six mois était la moelle osseuse, les effets toxiques se manifestant par des changements des paramètres hématologiques périphériques, bien que l'exposition à l'état d'équilibre aux doses d'olaparib les plus élevées utilisées dans les études déterminantes sur la toxicité d'administrations répétées de un et de six mois chez le rat et le chien ait été nettement inférieure à celle atteinte chez les humains à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour.

Chez le rat, une baisse des paramètres érythrocytaires et du nombre de globules blancs, de neutrophiles et/ou de lymphocytes et une augmentation ou une diminution du nombre de réticulocytes et de plaquettes ont été observées. Ces changements étaient généralement de faible gravité, bien que des baisses plus marquées du nombre de réticulocytes et de plaquettes aient été observées aux doses élevées de 100 ou de 200 mg/kg/jour utilisées dans l'étude de sept jours. Chez le rat, les changements hématologiques sont associés à des augmentations des populations de cellules érythropoïétiques et/ou myélopoïétiques dans la moelle osseuse et à une augmentation de l'hématopoïèse splénique, à de la pigmentation hépatocyttaire (hémossidérine) et/ou à l'atrophie du thymus. Les changements étaient plus remarquables chez les rats femelles en raison de l'exposition générale plus élevée chez ce sexe. L'exposition moyenne totale à l'olaparib après l'administration une fois par jour pendant 7 jours à raison de 100 ou de 200 mg/kg/jour chez le rat était environ la même que l'exposition clinique à raison de 300 mg deux fois par jour. Le renversement complet des changements liés au composé était évident chez les rats après l'arrêt du traitement.

Chez le chien, des baisses des paramètres érythrocytaires et du nombre de globules blancs, de neutrophiles, de lymphocytes, de réticulocytes et/ou de plaquettes ont été observées après l'administration à raison de 15 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à un mois et étaient associées à une atrophie de la moelle osseuse et à une augmentation du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes dans le frottis de moelle osseuse. Des baisses du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes ont été observées après une période d'administration à raison de 10 mg/kg/jour pendant six mois chez le chien, mais elles n'étaient pas associées à des changements microscopiques dans la moelle osseuse. L'exposition totale moyenne chez le chien à ces doses était environ 5 à 11 fois moins élevée que celle atteinte chez l'humain à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour. Le renversement complet des changements de la moelle osseuse liés au composé et le renversement partiel des changements hématologiques ont été constatés après une période de rétablissement de 1 mois.

Des études sur des cellules de moelle osseuse provenant de donneurs humains et de rats ont également montré que l'exposition directe à l'olaparib peut avoir des effets toxiques sur les cellules de la moelle osseuse dans des essais *ex vivo*.

Les effets de l'olaparib sur la moelle osseuse et le sang périphérique pourraient être liés à la pharmacologie et au mode d'action de l'olaparib dans l'inhibition de la PARP-1 et de la PARP-2. La PARP-2 semble jouer un rôle clé dans la survie des cellules souches et progénitrices des lignées hématopoïétiques à l'état d'équilibre et dans la réponse au stress.

Cancérogénicité

Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été réalisée avec l'olaparib. Toutefois, l'absence de PARP dans des modèles murins génétiquement modifiés entraîne un risque accru de carcinogenèse spontanée et induite par rapport à des animaux exprimant la PARP de type sauvage. La signification de cette observation pour les patients n'est pas claire.

Génotoxicité

Dans les études de génotoxicité, l'olaparib n'a montré aucun pouvoir mutagène dans un test de réversion de mutations bactériennes (test d'Ames), mais s'est révélé clastogène *in vitro* dans un essai d'aberration chromosomique et a entraîné la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats après administration par voie orale pendant deux jours. Cet effet clastogène concorde avec l'instabilité génomique observée dans les études de pharmacologie primaire sur l'olaparib.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans les études sur la fertilité réalisées chez le rat à 0,05, 0,5 ou 15 mg/kg/jour, l'olaparib n'a produit aucun effet néfaste sur la fertilité des mâles ou des femelles. Toutefois, le traitement par l'olaparib a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales précoces lorsqu'il était administré à des rates adultes de 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles non traités) au jour 6 de la gestation à raison de 15 mg/kg/jour, une dose qui n'était pas associée à une toxicité maternelle importante. Dans cette étude, l'exposition moyenne totale à la dose la plus élevée était environ 14 fois moins élevée que celle obtenue chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 300 mg deux fois par jour.

Au cours d'une étude indépendante de la fertilité menée sur des souris, l'administration quotidienne d'une dose de 50 mg/kg d'olaparib par voie sous-cutanée (équivalant à une dose de 4 mg/kg chez l'humain) s'est traduite par une baisse du nombre de follicules primordiaux.

Dans les études sur le développement embryofœtal chez le rat, l'administration orale d'olaparib pendant l'organogenèse a provoqué une létalité embryofœtale aux doses de 5 mg/kg/jour et plus. L'exposition totale moyenne à cette dose était environ 63 fois moins élevée l'exposition clinique moyenne à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour. À une dose non toxique pour la mère de 0,5 mg/kg/jour, l'olaparib a provoqué une diminution de la survie embryofœtale précoce et du poids fœtal et une augmentation des anomalies majeures des yeux (anophtalmie, microphtalmie), des viscères fœtaux (plissements légèrement non uniformes du palais; un ou plusieurs lobes hépatiques supplémentaires; artère ombilicale du côté gauche; uretère légèrement dilaté; uretères entortillés et fréquence accrue d'uretères gravement dilatés), plusieurs anomalies et/ou variations squelettiques transitoires mineures (touchant les vertèbres cervicales, thoraciques et caudales ainsi que les sternèbres, les os des membres postérieurs) et des malformations des vertèbres et/ou des côtes (déplacement caudal de la frontière thoraco-lombaire). La concentration plasmatique totale moyenne de l'olaparib administré à raison de 0,5 mg/kg/jour était environ 360 fois moins élevée que celle obtenue à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour chez les patientes. À la dose plus faible de 0,05 mg/kg/jour, il y avait encore une fréquence accrue de malformations fœtales, y compris celles des yeux, du squelette et des uretères, de sorte qu'une DSENO sur le développement n'a pas été établie. La concentration plasmatique moyenne à la dose de 0,05 mg/kg/jour était environ 450 fois moins élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour.

Dans l'ensemble, le fait que l'exposition chez le rat ait été substantiellement moins élevée que chez les sujets humains à la dose clinique de 300 mg deux fois par jour indique que l'olaparib a la capacité de produire des effets néfastes sur le développement du fœtus à une exposition thérapeutique. Les effets sur la survie embryofœtale observés chez le rat sont considérés comme liés à l'inhibition de PARP par l'olaparib, étant donné que les souris double knockout déficientes en PARP-1 et en PARP-2 ne sont pas viables et meurent au début de la gastrulation. Ces observations montrent que l'expression de la PARP-1 et de la PARP-2 est essentielle aux premiers stades de l'embryogenèse.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 LYNPARZA®

Comprimés d'olaparib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **LYNPARZA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LYNPARZA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Seul un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer doit vous prescrire ce médicament.
- Le **syndrome myélodysplasique** ou la **leucémie myéloïde aiguë** sont des problèmes touchant la moelle osseuse. Vous pourriez avoir un nombre anormal de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes. Il s'agit de maladies graves qui peuvent entraîner la mort.
- La **pneumonite** est une inflammation des poumons. Les poumons ont alors de la difficulté à absorber l'oxygène et à expulser le gaz carbonique. Il s'agit d'une maladie grave qui peut entraîner la mort ou nécessiter un traitement en milieu hospitalier.
- LYNPARZA pourrait être nocif pour votre enfant à naître s'il est pris durant la grossesse.

Pourquoi utilise-t-on LYNPARZA?

Cancer du sein

- Cancer du sein HER2 négatif (ne surexprimant pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) qui ne s'est pas disséminé ailleurs dans le corps chez les adultes porteurs de mutations des gènes *BRCA*. LYNPARZA est administré après le traitement chirurgical. Les patientes doivent avoir reçu une chimiothérapie avant ou après la résection chirurgicale de la tumeur.
- Cancer du sein qui s'est propagé à l'extérieur du sein (métastases) chez les adultes présentant une mutation des gènes *BRCA* et ayant déjà reçu une chimiothérapie. Les patientes pourraient aussi avoir déjà reçu une hormonothérapie pour leur cancer du sein.

Cancer de l'ovaire

- Cancer de l'ovaire et certains autres cancers étroitement liés chez les adultes. Lorsque le cancer répond à une chimiothérapie qui contient des sels de platine, LYNPARZA aide à maintenir cette réponse.

Cancer de la prostate

- LYNPARZA est utilisé en association avec un autre médicament anticancéreux appelé abiratérone et un médicament stéroïdien, la prednisone ou la prednisolone. Cette association se veut un traitement du cancer de la prostate qui s'est propagé à l'extérieur de la prostate (métastases) chez les adultes présentant une mutation des gènes *BRCA* et chez qui il n'est pas recommandé de recourir à une chimiothérapie.
- Cancer de la prostate qui s'est propagé à l'extérieur de la prostate (métastases) chez les adultes présentant une mutation des gènes *BRCA* ou *ATM*. Le cancer de la prostate ne répond plus aux médicaments ni au traitement chirurgical qui abaissent la testostérone. Les patients doivent déjà avoir reçu certains nouveaux traitements hormonaux.

Cancer du pancréas

- Cancer du pancréas qui s'est propagé à l'extérieur du pancréas (métastases) chez les adultes présentant une mutation des gènes *BRCA*. Lorsque le cancer ne s'est pas aggravé après une chimiothérapie qui contient des sels de platine, LYNPARZA aide à maintenir cette réponse.

Si vous avez des mutations (changements) dans vos gènes *BRCA*, vous présentez un risque plus élevé de développer certains types de cancer. S'il contient des mutations, le gène *ATM* est un autre gène qui peut augmenter vos chances de présenter certains types de cancer. On effectuera un test avant que vous commenciez à prendre LYNPARZA pour découvrir si vous avez une mutation dans vos gènes *BRCA* ou *ATM*.

Comment LYNPARZA agit-il?

LYNPARZA est un type de médicament appelé inhibiteur de PARP (poly[adénosine diphosphate-ribose] polymérase). Les inhibiteurs de PARP peuvent détruire les cellules cancéreuses qui ont des difficultés à réparer les lésions de leur ADN (gènes).

Chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer de l'ovaire et chez certains patients atteints d'un cancer du pancréas, d'un cancer de la prostate et de certains autres cancers étroitement liés, on observe des mutations des gènes tels que les gènes *BRCA* (cancer du sein) ou *ATM*. Dans le cas d'un cancer du sein ou d'un cancer du pancréas, LYNPARZA exerce son effet chez les patients ayant des mutations de *BRCA*. Dans le cas d'un cancer de l'ovaire et de certains autres cancers étroitement liés, LYNPARZA exerce son effet chez les patientes ayant ou non des mutations de *BRCA*. Dans le cas d'un cancer de la prostate, LYNPARZA exerce son effet chez les patients ayant des mutations des gènes *BRCA* ou *ATM*. Un test est utilisé pour découvrir si vous avez une mutation dans vos gènes *BRCA* ou *ATM*.

L'association de LYNPARZA à l'abiratérone (un inhibiteur de la voie du récepteur des androgènes) pourrait accroître ses effets anticancéreux sur les cellules du cancer de la prostate porteuses de gènes de réparation de l'ADN défectueux (p. ex. les gènes *BRCA*).

Quels sont les ingrédients de LYNPARZA?

Ingrédient médicamenteux : olaparib

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale, copovidone, hypromellose, oxyde de fer noir (comprimés à 150 mg seulement), oxyde de fer jaune, macrogol 400, mannitol, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane

LYNPARZA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 100 mg et 150 mg

N'utilisez pas LYNPARZA dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser LYNPARZA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez une maladie du rein modérée ou grave.
- Si vous avez une maladie du foie grave.
- Si vous avez des caillots dans vos vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde

Patientes :

- Si vous êtes enceinte ou encore apte à devenir enceinte et/ou à allaiter, il y a des mises en garde particulières dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de devenir enceinte lorsque vous prenez LYNPARZA, car LYNPARZA peut être nocif pour votre bébé à naître ou entraîner une interruption de grossesse. Vous devez utiliser deux méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez LYNPARZA.
- Continuez d'utiliser vos méthodes de contraception pendant 6 mois après la prise de la dernière dose de LYNPARZA. Si vous devenez enceinte lorsque vous prenez LYNPARZA, avisez votre professionnel de la santé immédiatement.
- On ne sait pas si LYNPARZA rend la contraception hormonale moins efficace. Si vous utilisez une méthode de contraception hormonale, dites-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait vous recommander d'utiliser une deuxième méthode de contraception non hormonale. Si votre cancer est hormonodépendant, le professionnel de la santé pourrait vous recommander d'utiliser deux méthodes de contraception non hormonale à la fois.
- **Pour les femmes qui peuvent devenir enceintes :** Vous devez subir un test de grossesse avant de commencer à prendre LYNPARZA, régulièrement pendant le traitement et durant 6 mois après la prise de la dernière dose.
- LYNPARZA pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitez pas lorsque vous prenez LYNPARZA ni pendant un mois après la prise de la dernière dose de LYNPARZA. Si vous prévoyez allaiter, informez-en votre professionnel de la santé.

Patients :

- Utilisez un condom pendant toute relation sexuelle avec une femme (même si elle est déjà enceinte). Il faut utiliser le condom :
 - pendant la prise de LYNPARZA, et
 - pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de LYNPARZA.
- Votre partenaire de sexe féminin doit également utiliser une méthode de contraception efficace.
- Il ne faut pas faire don de sperme pendant la prise de LYNPARZA et pendant 3 mois après avoir cessé la prise de LYNPARZA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à LYNPARZA. Si vous vous sentez étourdi, faible ou fatigué, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

Tests sanguins : LYNPARZA peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé analysera votre sang tous les mois pendant la première année du traitement et périodiquement par la suite. Il vous dira si les résultats sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent influencer sur la concentration de LYNPARZA dans votre organisme. De plus, LYNPARZA peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent. Les médicaments énumérés ici pourraient ne pas être les seuls à interagir avec LYNPARZA.

Les produits suivants pourraient interagir avec LYNPARZA :

- Itraconazole, fluconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques.
- Télithromycine, clarithromycine, érythromycine, ciprofloxacine – utilisées pour traiter les infections bactériennes.
- Ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir, névirapine, cobicistat, bocéprévir, télaprévir, étravirine, éfavirenz, amantadine – utilisés pour traiter les infections virales, principalement l'infection par le VIH.
- Rifampine, rifapentine, rifabutine – utilisées pour traiter les infections bactériennes, principalement la tuberculose.
- Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital – utilisés pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un produit à base de plantes médicinales utilisé principalement pour traiter la dépression.
- Bupropion – principalement utilisé pour la dépression et l'abandon du tabac.
- Diltiazem, furosémide, valsartan, vérapamil – utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou l'hypertension (tension artérielle élevée).
- Bosentan – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Statines, p. ex. simvastatine – utilisées pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang.
- Glibenclamide, metformine, répaglinide – utilisés pour traiter le diabète.
- Alcaloïdes de l'ergot – utilisés pour traiter la migraine et les maux de tête.
- Fentanyl – utilisé pour traiter la douleur cancéreuse.
- Pimozide, quétiapine – utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale.
- Cisapride, cimétidine – utilisés pour traiter les problèmes d'estomac.
- Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – utilisés pour inhiber le système immunitaire.
- Cisplatine – utilisé pour traiter le cancer.
- Méthotrexate – utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.
- Modafinil – utilisé pour traiter un trouble du sommeil appelé narcolepsie.
- Midazolam – utilisé pour provoquer le sommeil et la somnolence.

Il ne faut pas manger ni boire des produits ou des jus contenant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade ou des oranges de Séville lorsque vous prenez LYNPARZA, car ils peuvent influencer sur la façon dont ce médicament agit.

Comment utiliser LYNPARZA?

- Prenez toujours LYNPARZA en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Avalez les comprimés LYNPARZA entiers. Il NE faut PAS mâcher, écraser, dissoudre ou diviser les comprimés, car cela peut changer la vitesse à laquelle le médicament est absorbé dans l'organisme.
- Prenez LYNPARZA à peu près à la même heure le matin et le soir.
- LYNPARZA peut être pris avec ou sans aliments.
- Si vous prenez LYNPARZA pour le cancer de la prostate :
 - Vous devez recevoir un traitement par un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (Gn-RH) en même temps, sauf si vous avez subi une opération pour réduire votre taux de testostérone.
- Si vous prenez LYNPARZA pour traiter un cancer du sein au stade précoce et que la tumeur exprime des récepteurs hormonaux (RH positive), vous devez continuer de suivre une hormonothérapie tant que vous recevez LYNPARZA.
- Ne prenez jamais plus de 4 comprimés par jour.
- Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment il faut commencer à prendre LYNPARZA après avoir terminé votre traitement de chimiothérapie.
- Votre professionnel de la santé décidera de la durée de votre traitement par LYNPARZA.

Dose quotidienne totale recommandée :

Dose quotidienne pour adultes – 600 mg : Prendre 2 comprimés à 150 mg deux fois par jour.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre ou réduire votre dose. Cette situation pourrait survenir si vous :

- avez des problèmes de rein;
- prenez des médicaments qui pourraient interagir avec LYNPARZA;
- présentez certains effets secondaires lorsque vous prenez LYNPARZA.

Prise de LYNPARZA avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone :

Dose quotidienne pour adultes d'abiratérone : 1000 mg une fois par jour.

Dose quotidienne pour adultes de prednisone ou de prednisolone : 5 mg deux fois par jour.

Consultez les monographies de l'abiratérone, de la prednisone et de la prednisolone pour des renseignements complets sur ces produits.

Doses quotidiennes totales réduites :

Dose quotidienne pour adultes – 500 mg : Prendre 1 comprimé à 150 mg et 1 comprimé à 100 mg deux fois par jour.

Dose quotidienne pour adultes – 400 mg : Prendre 2 comprimés à 100 mg deux fois par jour.

Dose quotidienne pour adultes – 300 mg : Prendre 1 comprimé à 150 mg deux fois par jour.

Dose quotidienne pour adultes – 200 mg : Prendre 1 comprimé à 100 mg deux fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LYNPARZA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre LYNPARZA, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose (deux doses en même temps) pour compenser les comprimés oubliés.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LYNPARZA?

Lorsque vous prenez ou recevez LYNPARZA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Altération du goût des aliments
- Constipation
- Toux
- Étourdissements
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Fièvre
- Maux de tête
- Troubles digestifs ou brûlures d'estomac
- Démangeaisons sur une peau rougie et enflée (dermatite)
- Perte d'appétit
- Douleur dans la région de l'estomac sous les côtes
- Éruption cutanée
- Essoufflement

Il est fréquent d'avoir des nausées et des vomissements au début du traitement. Ces effets secondaires peuvent s'atténuer avec le temps. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les mesures à prendre pour traiter ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : Essoufflement, grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie ou faiblesse.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Neutropénie ou leucopénie (faible nombre de globules blancs – neutrophiles et leucocytes) : Fièvre ou infection, fatigue, douleurs musculaires et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		✓	
Nausées et vomissements : Sensation de malaise général. Se sentir malade ou vomir.	✓		
Infection des voies urinaires (infection dans le système urinaire, y compris les reins, l'uretère, la vessie et l'urètre) : Douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine nauséabonde, urine trouble.		✓	
FRÉQUENT			
Stomatite (ulcères dans la bouche, inflammation de la bouche) ou inflammation des muqueuses (inflammation des surfaces humides de l'organisme) : Rougeur, douleur ou enflure aux endroits suivants – bouche, lèvres, gencives, nez ou yeux. Possibilité d'ulcères.	✓		
Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aiguë (groupe de maladies caractérisées par la production d'un grand nombre de cellules sanguines anormales) : Fièvre, infection, tendance aux ecchymoses («bleus») ou aux saignements, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles.			✓
Cystite (inflammation de la vessie) : Envie urgente d'uriner plus souvent, douleur ou inconfort en urinant, urine trouble, foncée ou nauséabonde, sang dans l'urine.	✓		
Lymphopénie (faible nombre de globules blancs – lymphocytes) : Prédilection aux infections.		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : Toux pouvant s'accompagner de production de mucosités, fièvre, frissons, essoufflement, respiration laborieuse et douloureuse, nausées, vomissements ou diarrhée, douleur		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
thoracique à la respiration ou à la toux et confusion.			
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : Essoufflement, douleur thoracique, en particulier à l'inspiration, respiration plus rapide que la normale ou battements cardiaques plus rapides que la normale et crachats de sang.			✓
Thrombose (caillot dans un vaisseau sanguin) : Enflure et douleur dans une partie du corps, habituellement dans une jambe (thrombose veineuse).			✓
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Diarrhée : Grave, au moins 3 selles molles ou liquides par jour.	✓		
Pneumonite (inflammation des poumons) : Apparition ou aggravation d'un essoufflement, toux, respiration sifflante ou fièvre.			✓
RARE			
Œdème de Quincke (enflure du tissu sous la peau ou d'autres tissus corporels).		✓	
Érythème noueux (inflammation douloureuse dans une partie de la couche graisseuse de la peau) : Bosses rouges et douloureuses habituellement dans les jambes.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hépatotoxicité (problèmes au foie) : Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée.			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez entre 2 et 30 °C.
- Conservez dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de l'humidité.
- N'utilisez pas les comprimés LYNPARZA après la date limite indiquée sur le flacon après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur LYNPARZA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

LYNPARZA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2024

Dernière révision : 27 septembre 2024

