

Product Name	olaparib
Active substance	olaparib
Indication and conditions of use	<p>Treatment of patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA1 or BRCA2 mutation and who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting for TNBC or HER2-/ HR+ breast cancer unsuitable for further anti-hormonal therapy.</p> <p>The recommended dose of olaparib is 300 mg (two 150 mg tablets) taken twice daily (about 12 hours apart), with or without food, for a total daily dose of 600 mg. Patients will continue with olaparib until objective disease progression (determined by the Treating Physician) as long as in the Treating Physician's opinion they are benefiting from treatment, they do not meet any other discontinuation criteria or they don't request to be withdrawn from the programme.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Upon request of the prescribing physician and the consent of the patient, the responsible physician of <i>AstraZeneca</i> will evaluate the eligibility and respond (approval or rejection) within 5 working days. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>For inclusion in the programme, patients should fulfil the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues</li> <li>2. Provision of informed consent prior to any programme-specific procedures</li> <li>3. Patient is <math>\geq 18</math> years of age</li> <li>4. Patient has a documented deleterious or suspected deleterious germline mutation in BRCA1 or BRCA2 that is determined by a validated test in the blood sample</li> <li>5. Histologically or cytologically confirmed HER2 negative breast cancer with evidence of metastatic disease. Patients can have either TNBC (defined as oestrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) negative [immunohistochemistry nuclear staining &lt;1%] and HER2 negative [immunohistochemistry 0, 1+ or 2+ and/or <i>in situ</i> hybridization non-amplified with ratio less than 2.0]) or oestrogen receptor / progesterone receptor positive breast cancer as long as they are HER2 negative.</li> <li>6. Olaparib will be used as monotherapy</li> </ol>

	<p>7. The patient has received treatment with an anthracycline (eg, doxorubicin, epirubicin) unless contraindicated and a taxane (eg, paclitaxel, docetaxel) in either an adjuvant (may include neoadjuvant) or metastatic treatment setting.</p> <p>8. No more than 2 prior cytotoxic chemotherapy regimens in the metastatic setting. Previous course of therapy has to be completed and patient has progressive disease</p> <p>9. If the patient received prior platinum treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– There was no disease progression while on platinum therapy (if given in the metastatic setting)</li> <li>– It has been longer than 12 months after completion of the last dose of platinum containing chemotherapy (if given in the neoadjuvant/adjuvant setting)</li> </ul> <p>Note: The currently available evidence does not allow to definitively conclude that patients with prior platinum therapy benefit more from the treatment with olaparib than from a standard chemotherapy option (capecitabine, eribulin or vinorelbine).</p> <p>10. If the patient has ER/PgR+ disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patient has disease that the treating physician believed to be inappropriate for endocrine therapy</li> <li>– Patient have progressed on available anti-hormonal therapies as per clinical guidelines, previous course of therapy has to be completed</li> </ul> <p>11. Patients must have normal organ and bone marrow function measured within 28 days prior to administration of programme treatment as defined below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Haemoglobin <math>\geq 10.0</math> g/dL (<math>\geq 6.2</math> mmol/L; <math>\geq 100</math> g/L)</li> <li>– Absolute neutrophil count (ANC) <math>\geq 1.5 \times 10^9</math> L (<math>\geq 1500/\text{mm}^3</math>)</li> <li>– Platelet count <math>\geq 100 \times 10^9</math>/L (<math>\geq 100,000/\text{mm}^3</math>)</li> <li>– Total bilirubin <math>\leq 1.5</math> x institutional upper limit of normal (ULN)</li> <li>– Aspartate aminotransferase (AST) (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)) / Alanine aminotransferase (ALT) (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)) <math>\leq 2.5</math> x institutional upper limit of normal unless liver metastases are present in</li> </ul>
--	--

	<p>which case they must be <math>\leq 5x</math> ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients must have creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault equation of <math>\geq 51</math> mL/min:</li> </ul> <p>Estimated creatinine clearance = <math>\frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight (kg)}}{(x F)^a}</math></p> <p style="text-align: right;">serum creatinine (mg/dL) x 72</p> <p style="text-align: right;"><sup>a</sup> where F=0.85 for females.</p> <p>12. If female, postmenopausal or has evidence of non-childbearing status</p> <p>*Postmenopausal is defined as meeting at least 1 of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Age <math>\geq 60</math> years</li> </ul> <p>Amenorrhic for 1 year or more following cessation of exogenous hormonal treatments</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) and plasma oestradiol levels in the post menopausal range for women under 50</li> <li>– Radiation-induced oophorectomy with last menses <math>&gt;1</math> year ago</li> <li>– Chemotherapy-induced menopause with <math>&gt;1</math> year interval since last menses</li> <li>– Surgical sterilisation (bilateral oophorectomy or hysterectomy)</li> </ul> <p>13. Female patients of childbearing potential and their partners, who are sexually active, must agree to the use of two highly effective forms of contraception in combination throughout this programme and for at least 1 month after last dose of olaparib</p> <p>14. Male patients must use a condom during treatment and for 3 months after the last dose of olaparib when having sexual intercourse with a pregnant woman or with a woman of childbearing potential</p> <p>15. For women of childbearing potential: there is a confirmed negative pregnancy test prior to start of olaparib treatment</p> <p>Patients should not enter the programme if any of the following exclusion criteria are fulfilled.</p>
--	--

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient has a known hypersensitivity to olaparib, or any of the excipients of the product</li> <li>2. Patients with myelodysplastic syndrome (MDS)/acute myeloid leukaemia (AML) or with features suggestive of MDS/AML</li> <li>3. Patient has concomitant use of known strong CYP3A inhibitors (e.g. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, boosted protease inhibitors, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) or moderate CYP3A inhibitors (ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil)</li> <li>4. Patient has concomitant use of known strong (e.g. phenobarbital, enzalutamide, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine and St John's Wort ) or moderate CYP3A inducers (e.g. bosentan, efavirenz, modafinil)</li> <li>5. Patient is breast feeding</li> <li>6. Any concurrent chemotherapy, immunotherapy, biologic or hormonal therapy for cancer treatment. Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer-related conditions (e.g., hormone replacement therapy) is acceptable.</li> <li>7. Patients with HER2-positive disease (3+ by IHC or ISH amplified <math>\geq 2.0</math>)</li> <li>8. Any previous treatment with a PARP inhibitor</li> <li>9. Patients with second primary cancer; exceptions: adequately treated non-melanoma skin cancer, curatively treated in situ cancer of the cervix, ductal carcinoma in situ, stage 1 grade 1 endometrial carcinoma, or other solid tumours including lymphomas (without bone marrow involvement) curatively treated with no evidence of disease for <math>\geq 5</math> years prior to study entry</li> </ol>
--	--

Duration of the program	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and batches for this program are produced and available.</p> <p>Olaparib will be provided free of charge on an individual patient basis following the criteria stated in this program from date of approval of the program until:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the product will be commercially available and reimbursed in Belgium for this type of cancer or</li> <li>• AstraZeneca decides to terminate enrolment of new patients in the programme</li> <li>• in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment</li> <li>• the treating physician believes it is in the patient's best interest to stop the therapy.</li> <li>• the patient wants to discontinue the therapy</li> </ul>
Conditions of distribution	<p>Patients will receive olaparib at no cost during patients' participation in the program.</p> <p>Olaparib will only be made available by NV AstraZeneca SA upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the patient access form by this treating physician. The initiation and conduct of the treatment with olaparib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working.</p>
Responsible of the program	<p>NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 48 11 eapolympiad.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p><b>For practical questions related to the Early Access Program (EAP):</b> Clinigen Group Customer Services (external service provider responsible for drug supply) MedicineAccess@clinigengroup.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. In case the unused medication is destroyed under the physician's responsibility, a proof of the destruction will be requested by NV AstraZeneca SA. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The physician should report any adverse event to:  
Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA  
+32 (0)2 370 41 21  
PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com

**Very common side effects (affects more than 1 in 10 patients):**

Feeling sick (nausea)

Being sick (vomiting)

Tiredness/weakness

Indigestion/heartburn (dyspepsia)

Loss of appetite

Headache

Change in taste of foods (dysgeusia)

Dizziness

Diarrhea. Your doctor may prescribe a medicine to treat this. If it gets severe, tell your doctor straight away.

**Common side effects: (affects 1 to 10 in 100 patients)**

Sore mouth (stomatitis)

Pain in the stomach area under the ribs (upper abdominal pain)

**The following side effects are very commonly shown in blood tests:**

Decrease in the number of red blood cells (anaemia) which can be associated with symptoms of shortness of breath, fatigue, pale skin or fast heartbeat.

Decrease in the number of white blood cells that protect from infection (neutropenia) which can be associated with symptoms of fever or infection.

Decrease in the number of white blood cells that support the immune system (lymphopenia) which can be associated with increased susceptibility to infection.

Increase in blood creatinine seen from a laboratory test showing how your kidneys are working.

Mean cell volume elevation (an increase in size of red blood cells): This will be monitored by the laboratory safety tests that will be done in this programme because this doesn't normally have any symptoms.

Decrease in the number of platelets in blood (thrombocytopenia) which can be associated with symptoms of bruising or bleeding for longer if injured.

**Other side effects**

Other side effects have been seen in previous studies, but it is not yet known if these were related to olaparib, or if they were unrelated events possibly

due to the patient's cancer or other cause.

**Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia:** These side effects have been reported in a small number of patients treated with olaparib in previous studies and the majority of cases have been fatal. It is not known if olaparib caused myelodysplastic syndrome and/or acute myeloid leukaemia in these patients as they had other possible causes, in particular they had received extensive previous chemotherapy. Your doctor will monitor your blood cell levels during the programme and may decide you need to have further tests, which may include a bone marrow sample or a blood sample.

- Myelodysplastic syndrome is a pre-cancerous condition where the bone marrow isn't as good at producing blood cells as it was before (red blood cells and/or white blood cells and/or platelets). This condition has the potential to transform into acute myeloid leukaemia
- Acute myeloid leukaemia is a cancer of the bone marrow where many abnormal and immature white blood cells (blast cells) are made while normal functioning blood cells are not made.

**Pneumonitis** (lung inflammation) has been reported in a small number of patients treated with olaparib in previous studies, and some reports have been fatal. It is not known if olaparib caused the pneumonitis in these patients as they had other possible causes such as lung cancer and/or metastases in the lungs, pre-existing lung disease, were smokers, or had been treated previously with chemotherapy or radiotherapy. If you experience any new or worsening symptoms of shortness of breath, cough and fever, you should contact your doctor as soon as you can.

Nom du médicament	olaparib
Nom de la substance active	olaparib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement des patients présentant des mutations germinales BRCA1 ou BRCA2 délétères ou que l'on suspecte être délétères et qui ont préalablement été traités par chimiothérapie dans le cadre néoadjuvant, adjuvant ou métastatique pour un cancer du sein triple négatif ou un cancer du sein HER2-/HR+ pour lequel un nouveau traitement antihormonal n'est pas approprié.</p> <p>La dose recommandée d'olaparib est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle), avec ou sans nourriture, équivalant à une dose quotidienne totale de 600 mg. Les patients continueront à prendre l'olaparib jusqu'à la progression objective de la maladie (déterminée par le médecin traitant) tant que le médecin traitant estime qu'ils tirent des avantages du traitement, qu'ils ne répondent à aucun autre critère d'abandon ou qu'ils ne demandent pas à être retirés du programme.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Sur demande du médecin prescripteur et avec le consentement du patient, le médecin responsable d'AstraZeneca évaluera l'éligibilité et répondra (approbation ou rejet) dans les 5 jours ouvrables. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille, dans les 2 ou 3 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.</p> <p>Pour être inclus dans le programme, les patients doivent répondre aux critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient ne peut pas être traité de façon satisfaisante avec les traitements approuvés et commercialement disponibles, conformément aux directives cliniques ou suite à des problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>2. Fournir un consentement éclairé avant toute procédure spécifique au programme.</li> <li>3. Le patient doit être âgé 18 ans ou plus.</li> <li>4. Le patient a une mutation germinale documentée délétère ou que l'on suppose délétère du gène BRCA1 ou BRCA2 qui est déterminée par un test validé d'un échantillon sanguin.</li> <li>5. Cancer du sein HER2 négatif confirmé par une évaluation histologique ou cytologique et avec preuve de maladie métastatique. Les patients peuvent avoir un cancer du sein TNBC (cancer du sein triple négatif) (défini comme négatif aux récepteurs d'œstrogènes et de la progestérone [immunohistochimie nucléaire &lt;1%] et HER2 négatif [immunohistochimie 0, 1+ ou 2+ et/ou</li> </ol>



	<p>hybridation in situ non amplifiée avec un ratio inférieur à 2,0]) ou un cancer du sein positif aux récepteurs d'œstrogènes (ER) / de la progestérone (PgR), tant qu'ils sont HER2 négatifs.</p> <p>6. L'olaparib sera utilisé en monothérapie.</p> <p>7. Le patient a reçu une anthracycline (ex : doxorubicine, épirubicine) sauf contre-indication et un taxane (ex : paclitaxel, docetaxel) dans un traitement adjuvant (peut inclure un néoadjuvant) ou un traitement métastatique.</p> <p>8. Pas plus de deux schémas chimiothérapeutiques cytotoxiques antérieurs dans le cadre métastatique. Le traitement antérieur doit avoir été entièrement complété et le patient présente une progression de la maladie.</p> <p>9. Si le patient a reçu un traitement antérieur au platine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Il n'y avait pas de progression de la maladie pendant le traitement au platine (si administré dans le cadre métastatique)</li> <li>– Plus de 12 mois se sont écoulés après l'achèvement de la dernière dose de chimiothérapie contenant du platine (s'il est administré dans le contexte néoadjuvant/adjuvant).</li> </ul> <p>Note: les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure définitivement que les patients ayant reçu un traitement antérieur au platine tirent un plus grand bénéfice du traitement avec olaparib qu'avec une chimiothérapie standard (capecitabine, eribuline or vinorelbine).</p> <p>10. Si le patient a une maladie ER/PgR + :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le patient a une maladie que le médecin traitant pense ne pas être appropriée pour une hormonothérapie.</li> <li>– Le patient a progressé sur les traitements antihormonaux disponibles, conformément aux directives cliniques ; le traitement antérieur doit avoir été entièrement complété.</li> </ul> <p>11. Les patients doivent avoir une fonction normale des organes et de la moelle osseuse évaluée dans les 28 jours précédant l'administration du traitement de programme tel que défini ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hémoglobine <math>\geq 10,0</math> g/dL (<math>\geq 6,2</math> mmol/L ; <math>\geq 100</math> g/L)</li> <li>– Nombre absolu de neutrophiles (CNA) <math>\geq 1,5 \times 10^9</math> L</li> </ul>
--	---

	<p>(<math>\geq 1\ 500/\text{mm}^3</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nombre de plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math> (<math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>)</li> <li>– Bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale institutionnelle (LSN)</li> <li>– Aspartate aminotransferase (AST) (transaminase sérique glutamique oxaloacétique [SGOT])/alanine aminotransférase (ALT) (sérum glutamique pyruvate transaminase [SGPT]) <math>\leq 2,5</math> fois la LSN sauf si des métastases hépatiques sont présentes, auquel cas elles doivent être <math>\leq 5</math> fois la LSN.</li> <li>– Les patients doivent avoir une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault <math>\geq 51\ \text{mL}/\text{min}</math> :</li> </ul> <p style="text-align: center;">Clairance de la créatinine estimée = <math>\frac{(140 - \text{âge} [\text{ans}]) \times \text{poids} (\text{kg}) \times (\text{x F})^a}{\text{créatinine sérique} (\text{mg}/\text{dL}) \times 72}</math></p> <p style="text-align: center;"><sup>a</sup> où F = 0,85 pour les femmes.</p> <p>12. Si la femme est ménopausée ou présente des signes de non-fécondité</p> <p>* La post-ménopause est définie comme répondant au moins à l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Être âgée de 60 ans ou plus.</li> </ul> <p>Aménorrhée pendant un an ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Concentrations d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'œstradiol plasmatique dans la plage post-ménopausale chez les femmes de moins de 50 ans.</li> <li>– Ovariectomie radio-induite avec les dernières menstruations il y a plus d'un an.</li> <li>– Ménopause induite par la chimiothérapie avec intervalle de plus d'un an depuis la dernière menstruation.</li> <li>– Stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale ou hystérectomie).</li> </ul> <p>13. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires, si sexuellement actifs, doivent accepter l'utilisation de deux méthodes contraceptives hautement efficaces utilisées en association pendant tout ce programme et pendant au moins un mois après la prise de la</p>
--	---

	<p>dernière dose d'olaparib.</p> <p>14. Les patients masculins doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant trois mois après la prise de la dernière dose d'olaparib lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer.</p> <p>15. Pour les femmes en âge de procréer : il existe un test de grossesse négatif confirmé avant le début du traitement par l'olaparib</p> <p>Les patients ne doivent pas participer au programme si l'un des critères d'exclusion suivants est rempli :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient a une hypersensibilité connue à l'olaparib ou à l'un des excipients du produit.</li> <li>2. Patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD)/leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou présentant des signes suggérant un SMD/LMA.</li> <li>3. Le patient utilise de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A connus (p. ex., itraconazole, télichromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase amplifiés, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil).</li> <li>4. Le patient utilise de façon concomitante des inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., phénobarbital, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine et millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. bosentan, éfavirenz, modafinil).</li> <li>5. La patiente allaite.</li> <li>6. Toute chimiothérapie concomitante, immunothérapie, thérapie biologique ou hormonale pour le traitement du cancer. L'utilisation concomitante d'hormonothérapie pour des affections non cancéreuses (p. ex., un traitement hormonal substitutif) est acceptable.</li> <li>7. Les patients avec une maladie HER2 positif (3+ par IHC ou HIS amplifiée <math>\geq 2.0</math>)</li> <li>8. Traitement antérieur avec un inhibiteur PARP</li> <li>9. Patients avec un second cancer primaire à l'exception de : cancer de la peau de type non-mélanome traité de façon adéquate, cancer in situ du col utérin traité de manière curative, carcinome canalaire in situ, carcinome de l'endomètre de stade 1 de grade 1, ou autres tumeurs solides, y compris les lymphomes (sans implication de la moelle osseuse) traités de manière curative sans aucune preuve de</li> </ol>
--	--

	maladie pendant $\geq 5$ ans avant l'entrée de l'étude
--	--

Durée du programme	<p>Ce programme commence dès qu'il est approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS) et les lots du médicament destinés à ce programme sont produits et disponibles.</p> <p>Olaparib sera fourni gratuitement sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme à partir de la date d'approbation du programme jusqu'à ce que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le produit soit disponible dans le commerce et remboursé en Belgique pour ce type de cancer ou</li> <li>• AstraZeneca décide de mettre fin à l'inclusion de nouveaux patients au programme</li> <li>• selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement</li> <li>• le médecin traitant estime qu'il est dans l'intérêt du patient d'arrêter le traitement.</li> <li>• le patient veuille arrêter la thérapie.</li> </ul>
Conditions de distribution	<p>Les patients recevront gratuitement l'olaparib lors de leur participation au programme.</p> <p>Olaparib ne sera mis à disposition par NV AstraZeneca SA qu'après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient conformément aux critères d'inclusion/exclusion, et une fois que le médecin responsable aura donné un avis positif sur l'admissibilité du patient à la demande individuelle du médecin traitant sur base du « patient access form » complété par ce médecin traitant. L'initiation et la conduite du traitement par l'olaparib pour un patient particulier tomberont sous la pleine et unique responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille, dans les 2 ou 3 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.</p> <p>Les patients auront accès au médicament uniquement à l'hôpital où le médecin prescripteur travaille.</p>
Responsable du programme	<p>NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 48 11 eapolympiad.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p><b>Pour des questions pratiques liées au Programme d'accès précoce (PAP) :</b> Service à la clientèle du groupe Clinigen (fournisseur de services externe responsable de l'approvisionnement en médicaments) MedicineAccess@clinigengroup.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié aussitôt que possible après l'arrêt de la participation du patient au programme médical d'urgence. Dans le cas où le médicament inutilisé serait détruit sous la responsabilité du médecin, NV AstraZeneca SA exigera une preuve de la destruction. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un programme médical d'urgence ne peut être utilisé</p>

	que pour ce patient particulier.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin doit signaler tout événement indésirable à : Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p><b>Effets indésirables très courants (touche plus d'un patient sur dix) :</b> Sensation d'être malade (nausées) Être malade (vomissements) Fatigue/faiblesse Indigestion/brûlures d'estomac (dyspepsie) Perte d'appétit Céphalée Changement dans le goût des aliments (dysgueusie) Vertiges Diarrhée. Votre médecin peut vous prescrire un médicament pour traiter cela. Si cela devient grave, parlez-en immédiatement à votre médecin.</p> <p><b>Effets indésirables les plus courants : (touche un à dix patients sur 100)</b> Bouche irritée (stomatite) Douleur dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale supérieure)</p> <p><b>Les effets indésirables suivants sont très fréquents dans les analyses sanguines :</b> Diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant être associé à des symptômes d'essoufflement, de fatigue, de pâleur de la peau ou de rythme cardiaque rapide. Diminution du nombre de globules blancs qui protègent contre l'infection (neutropénie) pouvant être associée à des symptômes de fièvre ou d'infection. Diminution de globules blancs qui soutiennent le système immunitaire (lymphopénie) pouvant être associé à une susceptibilité accrue à l'infection. Augmentation de la créatinine sanguine observée à partir d'un test de laboratoire évaluant votre fonction rénale. Augmentation du volume cellulaire moyen (augmentation de la taille des globules rouges) : Des tests de sécurité seront effectués en laboratoire dans le cadre de ce programme pour contrôler cette augmentation, car elle n'est normalement associée à aucun symptôme.</p>

Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombopénie) qui peut être associée à des symptômes d'ecchymose ou de saignement prolongé en cas de blessure.

**Autres effets indésirables :**

D'autres effets indésirables ont été observés dans des études antérieures, mais on ne sait pas encore si ceux-ci étaient liés à l'olaparib ou s'il s'agissait d'événements sans rapport pouvant être dus au cancer du patient ou à d'autres causes.

**Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë :** Ces effets indésirables ont été rapportés dans des études antérieures chez un petit nombre de patients traités par l'olaparib, et la majorité des cas ont été mortels. On ignore si l'olaparib a provoqué un syndrome myélodysplasique et/ou une leucémie myéloïde aiguë chez ces patients, car d'autres causes étaient possibles, entre autres ils avaient reçu antérieurement une chimiothérapie intensive. Votre médecin surveillera vos taux de cellules sanguines pendant le programme et pourrait décider d'effectuer d'autres tests, qui peuvent nécessiter un échantillon de moelle osseuse ou un échantillon de sang.

- Le syndrome myélodysplasique est un état précancéreux où la moelle osseuse n'est pas aussi efficace pour produire des cellules sanguines qu'auparavant (globules rouges et/ou blancs et/ou plaquettes). Cette condition peut potentiellement se transformer en leucémie myéloïde aiguë.
- La leucémie myéloïde aiguë est un cancer de la moelle osseuse où de nombreux globules blancs (cellules blastiques) anormaux et immatures sont fabriqués alors que les cellules sanguines normales ne sont pas fabriquées.

**Une pneumonite** (inflammation pulmonaire) a été rapportée dans des études antérieures chez un petit nombre de patients traités par l'olaparib, et certains cas ont été mortels. On ignore si l'olaparib a causé la pneumonite chez ces patients, car ils présentaient d'autres facteurs pouvant être des causes possibles, comme le cancer du poumon et/ou des métastases dans les poumons, des maladies pulmonaires préexistantes, étaient des fumeurs ou avaient déjà été traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Si vous présentez des symptômes nouveaux ou aggravants d'essoufflements, de toux et de fièvre, vous devez contacter votre médecin dès que possible.

Naam van het geneesmiddel	olaparib
Naam van de werkzame stof	olaparib
Indicaties en gebruiksvoorwaarden	<p>Behandeling van patiënten met een inactiverende of verwachte inactiverende BRCA 1 of 2 mutatie in de kiembaan en die eerder werden behandeld met chemotherapie in de neoadjuvant, adjuvant of metastatische setting voor triple negatieve of HER2-/HR+ borstkanker en die niet in aanmerking komen voor verdere anti-hormonale behandeling.</p> <p>De aanbevolen dosis olaparib is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) tweemaal daags (ongeveer 12 uur uit elkaar) in te nemen, al dan niet bij de maaltijd, wat overeenstemt met een totale dagelijkse dosis van 600 mg. De patiënten blijven olaparib innemen tot objectieve ziekteprogressie (bepaald door de behandelende arts), zolang zij naar het oordeel van de behandelende arts gebaat zijn bij de behandeling, niet aan enige andere stopzettingscriterium voldoen of niet verzoeken om uit het programma te stappen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Op verzoek van de voorschrijvende arts en met toestemming van de patiënt zal de verantwoordelijke arts van <i>AstraZeneca</i> beoordelen of de patiënt geschikt is om aan het programma deel te nemen en binnen de 5 werkdagen antwoorden (goedkeuring of afwijzing). Het geneesmiddel wordt afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is, binnen 2-3 werkdagen na goedkeuring van een eerste of hernieuwde aanvraag.</p> <p>Voor opname in het programma dienen patiënten aan de volgende criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In overeenstemming met de klinische richtlijnen of omwille van efficiëntie of veiligheidsredenen, kan de patiënt niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare behandelingen.</li> <li>2. Geïnformeerde toestemming moet gegeven worden voorafgaand aan enig programmaspecifieke procedure</li> <li>3. De patiënt is <math>\geq 18</math> jaar</li> <li>4. De patiënt heeft een gedocumenteerde inactiverende of verwachte inactiverende kiembaanmutatie in BRCA1 of BRCA2 die vastgesteld werd met een gevalideerde bloedtest.</li> <li>5. Histologisch of cytologisch bevestigde HER2-negatieve borstkanker met bewijs van metastatische ziekte. Patiënten kunnen ofwel TNBC (triple negatieve borstkanker) hebben, gedefinieerd als oestrogeenreceptor (ER)- en progesteronreceptor (PgR)-negatief (immunohistochemische nucleaire kleuring <math>&lt; 1\%</math>) en HER2-negatief (immunohistochemie 0, 1+ of 2+ en/of <i>in situ</i> hybridisatie niet-versterkt met een verhouding van minder dan 2,0) ofwel ER/PgR +</li> </ol>



	<p>borstkanker, zolang ze maar HER2-negatief zijn</p> <p>6. Olaparib zal worden gebruikt als monotherapie</p> <p>7. De patiënt heeft een anthracycline (bv. doxorubicin, epirubicin) tenzij gecontra-indiceerd en een taxaan (eg, paclitaxel, docetaxel) gekregen, hetzij in adjuvant (of ook neoadjuvant), hetzij in de metastatische behandelingssetting</p> <p>8. Maximaal 2 voorafgaande cytotoxische chemotherapiekuren in de metastatische setting. De voorgaande behandeling moet afgerond zijn en de patiënt heeft progressieve ziekte.</p> <p>9. Als de patiënt eerder een platinabehandeling heeft ondergaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Er was geen ziekteprogressie tijdens de platinatherapie (indien gegeven in de metastatische setting)</li> <li>- De laatste dosis platinahoudende chemotherapie is meer dan 12 maanden geleden toegediend (indien neoadjuvant/adjuvant gegeven)</li> </ul> <p style="padding-left: 40px;">Nota: Het huidige beschikbare bewijs laat niet toe om definitief te concluderen dat patiënten die eerder met platinum behandeld werden, meer voordeel hebben van de behandeling met olaparib dan van een standaard chemotherapie optie (capecitabine, eribulin of vinorelbine).</p> <p>10. Als de ziekte van de patiënt ER/PgR+ is:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij de patiënt is progressie opgetreden na beschikbare antihormonale behandeling volgens de klinische richtlijnen en de eerdere behandelingslijn werd volledig afgerond.</li> <li>- De patiënt heeft een ziekte die door de behandelende arts niet geschikt wordt geacht voor hormonale therapie.</li> </ul> <p>11. De patiënten moeten een normale orgaan- en beenmergfunctie hebben, gemeten binnen de 28 dagen voorafgaand aan de toediening van de programmabehandeling zoals hieronder gedefinieerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobine <math>\geq 10,0</math> g/dL (<math>\geq 6,2</math> mmol/L; <math>\geq 100</math> g/L)</li> <li>- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9</math>/L (<math>\geq 1500</math>/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Trombocytentelling <math>\geq 100 \times 10^9</math>/L (<math>\geq 100\ 000</math>/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Totaal bilirubine <math>\leq 1,5</math> x institutionele bovengrens van normaal</li> </ul>
--	---

	<p>(ULN)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspartaat-aminotransferase (AST) (voorheen serumglutamaatoxalaat-transaminase (SGOT)) / Alanine-aminotransferase (ALT) (voorheen serumglutamaatpyruvaat-transaminase (SGPT)) <math>\leq 2,5</math> x institutionele bovengrens van normaal, tenzij levermetastasen aanwezig zijn. In dat geval moeten de waarden <math>\leq 5</math> x ULN</li> <li>- De via de Cockcroft-Gaultvergelijking geschatte creatinineklaring van de patiënt moet <math>\geq 51</math> mL/min. zijn:</li> </ul> <p>Geschatte creatinineklaring =</p> $\frac{(140 - \text{leeftijd [in jaren]}) \times \text{gewicht (kg)} (\times F)^a}{\text{serumcreatinine (mg/dL)} \times 72}$ <p><sup>a</sup> waarbij F = 0,85 voor vrouwen.</p> <p>12. Vrouwen dienen postmenopauzaal of onvruchtbaar te zijn</p> <p>*Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als beantwoordend aan ten minste 1 van de volgende criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd <math>\geq 60</math> jaar</li> </ul> <p>Al 1 jaar of langer amenorroïsch na stopzetting van exogene hormonale behandelingen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en plasma-oestradiol concentraties in het postmenopauzale bereik bij vrouwen jonger dan 50 jaar</li> <li>- Door straling geïnduceerde ovariëctomie met laatste menses &gt; 1 jaar geleden</li> <li>- Door chemotherapie geïnduceerde menopauze met &gt; 1 jaar interval sinds laatste menses</li> <li>- Chirurgische sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie)</li> </ul> <p>13. Vruchtbare vrouwelijke patiënten en hun partners moeten, indien zij seksueel actief zijn, instemmen met het gebruik van een combinatie van twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden gedurende dit programma en tot minstens 1 maand na de laatste dosis olaparib.</p> <p>14. Mannelijke patiënten moeten bij geslachtsgemeenschap met een zwangere of vruchtbare vrouw steeds een condoom gebruiken</p>
--	--

	<p>gedurende de hele behandelingsperiode en nog tot 3 maanden na de laatste dosis olaparib</p> <p>15. Voor vruchtbare vrouwen moet er een bevestigde negatieve zwangerschapstest zijn voor aanvang van de behandeling met olaparib</p> <p>Patiënten mogen niet deelnemen aan het programma als aan één van de volgende uitsluitingscriteria wordt voldaan.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt heeft een gekende overgevoeligheid voor olaparib of een van de bestanddelen in het product.</li> <li>2. Patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) of met kenmerken die wijzen in de richting van MDS/AML</li> <li>3. De patiënt gebruikt gelijktijdig bekende sterke CYP3A-remmers (bv. itraconazol, telithromycine, claritromycine, versterkte proteaseremmers, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) of matige CYP3A-remmers (ciprofloxacine, erytromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil)</li> <li>4. De patiënt gebruikt gelijktijdig bekende sterke CYP3A-inductoren (bv. fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en sint-janskruid) of matige CYP3A-inductoren (bv. bosentan, efavirenz, modafinil)</li> <li>5. De patiënt geeft borstvoeding</li> <li>6. Elke gelijktijdige chemotherapie, immunotherapie, biologische of hormonale therapie in het kader van een kankerbehandeling. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor aandoeningen die geen verband houden met kanker (bv. hormoonvervangings therapie) is toegestaan.</li> <li>7. Patiënten met HER2-positieve ziekte (3+ obv IHC of geamplificeerd ISH <math>\geq 2.0</math>)</li> <li>8. Enige eerdere behandeling met een PARP inhibitor</li> <li>9. Patiënten met een tweede primaire kanker. Uitzonderingen: afdoend behandelde non-melanoma huidkanker, curatief behandelde in situ cervixkanker, ductaal carcinoma in situ, stage 1 graad 1 endometriumkanker of andere solide tumoren inclusief lymphomas (zonder aantasting van het beenmerg) die curatief werden behandeld en zonder evidentie van ziekte gedurende <math>\geq 5</math> jaar bij aanvang van de studie.</li> </ol>
--	--

<p>Duur van het programma</p>	<p>Dit programma start na goedkeuring door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS) en zodra de loten voor dit programma geproduceerd en beschikbaar zijn.</p> <p>Olaparib wordt volgens de in dit programma vermelde criteria gratis ter beschikking gesteld aan de patiënten op individuele basis, vanaf de datum van goedkeuring van het programma, en uiterlijk tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• het product in België in de handel verkrijgbaar is en terugbetaald wordt voor dit type kanker, of</li> <li>• AstraZeneca besluit de inclusie van nieuwe patiënten in het programma te beëindigen</li> <li>• de patiënt naar het klinische oordeel van de behandelende arts niet langer gebaat is bij verdere behandeling</li> <li>• de behandelende arts van mening is dat het in het belang van de patiënt is om de therapie te stoppen</li> <li>• de patiënt de therapie wil beëindigen</li> </ul>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>De patiënten ontvangen kosteloos olaparib gedurende hun deelname aan het programma.</p> <p>Olaparib zal door AstraZeneca nv alleen ter beschikking worden gesteld na ontvangst van een bevestiging dat de patiënt geschikt is om in het programma te worden opgenomen in overeenstemming met de in-/exclusiecriteria en nadat de verantwoordelijke arts een positief advies heeft gegeven over de deelname van de patiënt op basis van een individueel verzoek ingediend door de behandelende arts. De behandelende arts zal ook het 'patient access form' dienen in te vullen. Het opstarten en uitvoeren van de behandeling met olaparib voor een bepaalde patiënt valt volledig en uitsluitend onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>Het geneesmiddel wordt afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is binnen 2-3 werkdagen na goedkeuring van een eerste of hernieuwde aanvraag.</p> <p>De patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is.</p>
<p>Programmaverantwoordelijke</p>	<p>AstraZeneca nv +32 (0)2 370 48 11 eapolympiad.azbelgium@astrazeneca.com</p> <p><b>Voor praktische vragen met betrekking tot het programma voor vroege toegang (EAP):</b> Klantendienst van de Clinigen Group (externe dienstverlener verantwoordelijk voor de geneesmiddelenvoorziening) MedicineAccess@clinigengroup.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het medische-noodprogramma in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. In het geval dat de ongebruikte medicatie onder de verantwoordelijkheid van de arts wordt vernietigd, zal NV AstraZeneca SA een bewijs van vernietiging vragen De medicatie die wordt geleverd voor een</p>

	<p>individueel patiëntverzoek in het kader van het medische noodprogramma kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De arts dient elke ongewenst voorval te melden aan: Lokale eenheid Patiëntenveiligheid van AstraZeneca nv +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p><b>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten):</b> Zich ziek voelen (misselijkheid) Ziek zijn (braken) Vermoeidheid/zwakte Indigestie/brandend maagzuur (dyspepsie) Verlies van eetlust Hoofdpijn Verandering van de smaak van voedsel (dysgeusie) Duizeligheid Diarree. Uw arts kan eventueel een geneesmiddel voorschrijven om dit te behandelen. Licht uw arts onmiddellijk in als het ernstig wordt.</p> <p><b>Vaak voorkomende bijwerkingen: (bij 1 tot 10 op 100patiënten)</b> Pijnlijke mond (stomatitis) Pijn ter hoogte van de maag, onder de ribben (in de bovenbuik)</p> <p><b>De volgende bijwerkingen worden zeer frequent waargenomen in de resultaten van bloedonderzoek:</b> Verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie), wat gepaard kan gaan met symptomen van kortademigheid, vermoeidheid, bleke huid of snelle hartslag. Verlaagd aantal witte bloedcellen die beschermen tegen infectie (neutropenie), wat gepaard kan gaan met symptomen van koorts of infectie. Verlaagd aantal witte bloedcellen die het immuunsysteem ondersteunen (lymfopenie), wat gepaard kan gaan met een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Verhoogde concentratie bloedcreatinine vastgesteld via een laboratoriumtest die aangeeft hoe uw nieren werken. Verhoogd gemiddeld celvolume of MCV (grotere rode bloedcellen): Dit wordt opgevolgd via laboratoriumtests die voor de veiligheid worden uitgevoerd in dit programma, omdat dit normaliter geen zichtbare symptomen oplevert. Verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), wat gepaard kan gaan met</p>

blauwe plekken of langer bloeden als men gewond raakt.

### **Andere bijwerkingen**

In eerdere studies zijn nog andere bijwerkingen waargenomen, maar het is nog niet bekend of die verband hielden met olaparib of er los van stonden en mogelijk te wijten waren aan het kankerverloop van de patiënt of een andere oorzaak.

**Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie:** Deze bijwerkingen zijn opgetekend bij een klein aantal patiënten behandeld met olaparib in eerdere studies, en de meeste gevallen zijn fataal gebleken. Het is niet bekend of olaparib bij deze patiënten myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie heeft veroorzaakt, aangezien er andere mogelijke oorzaken waren – in het bijzonder een uitgebreide eerdere behandeling met chemotherapie. Uw arts volgt uw bloedwaarden op in de loop van het programma en kan beslissen dat er verdere tests nodig zijn, zoals een beenmergpunctie of een bloedafname.

- Myelodysplastisch syndroom is een aandoening die kanker voorafgaat, waarbij het beenmerg niet meer zo goed in staat is om bloedcellen te produceren als voorheen (rode bloedcellen en/of witte bloedcellen en/of bloedplaatjes). Deze aandoening kan uiteindelijk overgaan in acute myeloïde leukemie
- Acute myeloïde leukemie is een vorm van beenmergkanker waarbij er veel abnormale en onrijpe witte bloedcellen (blastcellen) worden aangemaakt terwijl er geen normaal functionerende bloedcellen worden aangemaakt.

**Pneumonitis** (longontsteking) is opgetekend bij een klein aantal patiënten behandeld met olaparib in eerdere studies, en sommige gevallen zijn fataal geweest. Het is niet bekend of olaparib bij deze patiënten de longontsteking heeft veroorzaakt, aangezien er andere mogelijke oorzaken waren, zoals longkanker en/of uitzaaiingen in de longen, reeds bestaande longaandoeningen, een voorgeschiedenis van roken, of eerdere behandelingen met chemotherapie of radiotherapie. Als u nieuwe of verergerende symptomen van kortademigheid, hoesten en koorts ervaart, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.