

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zejula 100 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du tosylate de niraparib monohydraté équivalent à 100 mg de niraparib.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 34,7 mg de lactose monohydraté (voir la rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé gris, de forme ovale (12 mm × 8 mm) portant l'inscription « 100 mg » sur un côté et portant la mention « Zejula » sur l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zejula est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
- en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zejula doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en première ligne

La dose initiale recommandée est de 200 mg (deux comprimés à 100 mg), en une prise par jour.

Toutefois, pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est \geq

150,000/ μ L, la dose initiale recommandée de Zejula est de 300 mg (3 comprimés à 100 mg), en une prise par jour (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

La dose est de trois comprimés de 100 mg une fois par jour, soit l'équivalent d'une dose quotidienne totale de 300 mg

Les patientes doivent être encouragées à prendre leur dose à peu près à la même heure chaque jour. L'administration au coucher est une méthode possible pour gérer les nausées.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité.

Oubli d'une dose

Si les patientes oublient de prendre une dose, elles doivent prendre la dose suivante au moment normalement prévu.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont listés dans les tableaux 1, 2 et 3.

En général, il est recommandé dans un premier temps d'interrompre le traitement (mais pas plus de 28 jours consécutifs) pour permettre à la patiente de récupérer de l'effet indésirable, puis de redémarrer à la même dose. Si l'effet indésirable est récurrent, il est recommandé d'interrompre le traitement et de reprendre à une dose plus faible. Si les effets indésirables persistent au-delà de 28 jours après l'interruption du traitement, il est recommandé d'arrêter Zejula. Si les effets indésirables ne peuvent pas être contrôlés avec cette stratégie d'interruption et de réduction de dose, il est recommandé d'arrêter Zejula.

Niveau de dose initiale	200 mg	300 mg
Première réduction de dose	100 mg/jour	200 mg/jour (deux comprimés à 100 mg)
Seconde réduction de dose	Arrêter Zejula	100 mg/jour* (un comprimé à 100 mg)

*Si une réduction de dose en dessous de 100 mg/jour est nécessaire, arrêter Zejula.

Tableau 2 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables non hématologiques

Effet indésirable non hématologique lié au traitement de grade ≥ 3 selon les critères du CTCAE* pour lequel une prophylaxie n'est pas considérée comme possible ou effet indésirable qui persiste malgré le traitement	Première survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à disparition de l'effet indésirable. Reprendre Zejula à un niveau de dose réduite conformément au tableau 1.
	Deuxième survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à disparition de l'effet indésirable. Reprendre Zejula à une dose réduite ou arrêter conformément au tableau 1.
Effet indésirable lié au traitement de grade ≥ 3 selon les critères du CTCAE durant plus de 28 jours pendant que la patiente reçoit Zejula à 100 mg/jour	Arrêter le traitement.

*CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables (« Common Terminology Criteria for Adverse Event »)

Tableau 3 : Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables hématologiques

Des effets indésirables hématologiques ont été observés pendant le traitement avec Zejula en particulier pendant la phase initiale du traitement. Il est donc recommandé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) chaque semaine pendant le premier mois de traitement et de modifier la dose au besoin. Après le premier mois, il est recommandé de surveiller la NFS mensuellement et périodiquement après ce délai (voir rubrique 4.4). Sur la base des valeurs de laboratoire individuelles, un suivi hebdomadaire durant le deuxième mois peut être justifié.	
Effet indésirable hématologique nécessitant une transfusion ou un support par facteur de croissance hématopoïétique	<ul style="list-style-type: none"> Pour les patientes présentant une numération plaquettaire $\leq 10\ 000/\mu\text{L}$, une transfusion de plaquettes doit être envisagée. S'il existe d'autres facteurs de risque de saignements tels que la co-administration d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires, envisager l'interruption de ces médicaments et/ou la transfusion lorsque le nombre de plaquettes est plus élevé. Reprendre Zejula à une dose réduite.
Numération plaquettaire $< 100\ 000/\mu\text{L}$	Première survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire redevienne $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$. Reprendre Zejula à la même dose ou à une dose réduite en fonction de l'évaluation clinique conformément au tableau 1. Si la numération plaquettaire est $< 75\ 000/\mu\text{L}$ à tout moment, reprendre à une dose réduite conformément au tableau 1.
	Deuxième survenue : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire redevienne $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$. Reprendre Zejula à une dose réduite conformément au tableau 1. Arrêter Zejula si la numération plaquettaire ne revient pas à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant la période d'interruption de la dose, ou si la patiente a déjà connu une réduction de dose jusqu'à 100 mg par jour.
Neutrophiles $< 1\ 000/\mu\text{L}$ ou hémoglobine $< 8\ \text{g/dL}$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre Zejula pendant un maximum de 28 jours et surveiller la numération sanguine une fois par semaine jusqu'à ce que la numération des neutrophiles redevienne $\geq 1\ 500/\mu\text{L}$ ou que l'hémoglobine redevienne $\geq 9\ \text{g/dL}$. Reprendre Zejula à une dose réduite conformément au tableau 1. Arrêter Zejula si le nombre de neutrophiles et/ou le taux d'hémoglobine ne reviennent pas à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant la période d'interruption de la dose, ou si la patiente a déjà connu une réduction de dose jusqu'à 100 mg par jour.
Diagnostic confirmé de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie aiguë myéloïde (LAM)	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter Zejula de façon permanente.

Patientes de faible poids corporel en traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant

Environ 25 % des patientes de l'étude NOVA pesaient moins de 58 kg et environ 25 % des patientes pesaient plus de 77 kg. L'incidence des effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patientes de faible poids corporel (78 %) que chez celles présentant un poids élevé (53 %). Seulement 13 % des patientes de faible poids corporel sont restées à la dose de 300 mg au-delà du Cycle 3. Une dose initiale de 200 mg pour les patientes pesant moins de 58 kg peut être envisagée.

Patientes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées (≥ 65 ans). Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ; à utiliser avec prudence chez ces patientes (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère (aussi bien lorsque le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) est $>$ à la limite supérieure de la normale (LSN) et le taux de bilirubine totale (BT) est \leq LSN ou si les taux d'ASAT ou de BT sont $> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN. Pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée (taux d'ASAT ou de BT $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN), la dose initiale recommandée est de 200 mg une fois par jour. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (taux d'ASAT ou de BT $> 3 \times$ LSN) ; à utiliser avec prudence chez ces patientes (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Patientes présentant un indice de performance de l'ECOG de 2 à 4

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patientes présentant un indice de performance de l'ECOG de 2 à 4.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du niraparib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zejula se prend par voie orale.

Il est conseillé de prendre Zejula comprimés en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas) ou avec un repas léger (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir la rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables hématologiques

Des effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie) ont été rapportés chez les patientes traitées par Zejula (voir la rubrique 4.8). Les patientes ayant un poids ou un taux de plaquettes de base faibles peuvent présenter un risque augmenté de thrombopénie de Grade ≥ 3 (voir la rubrique 4.2).

Un suivi de la numération formule sanguine une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois pendant les 10 mois de traitement suivants et régulièrement par la suite est recommandé afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques pendant le traitement (voir la rubrique 4.2).

Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère persistante incluant une pancytopénie qui ne se résout pas dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement, Zejula doit être arrêté.

En raison du risque de thrombopénie, les anticoagulants et les médicaments connus pour réduire le nombre des plaquettes doivent être utilisés avec prudence (voir la rubrique 4.8).

Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde

Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM), y compris des cas d'issue fatale ont été observés chez des patientes traitées par Zejula en monothérapie ou en combinaison dans des études cliniques ou en post-commercialisation (voir la rubrique 4.8).

Dans les études cliniques, la durée du traitement par Zejula chez les patientes avant le développement d'un SMD/LAM variait de 0,5 mois à $> 4,9$ ans. Les cas étaient typiques des SMD/LAM secondaires, liés au traitement par anticancéreux. Toutes les patientes avaient été préalablement traitées par chimiothérapies à base de platine, et un grand nombre d'entre elles avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Certaines des patientes avaient des antécédents de suppression médullaire. Dans l'essai NOVA, l'incidence des SMD/LAM était plus élevée dans la cohorte gBRCAmut (7,4 %) que dans la cohorte non-gBRCAmut (1,7 %).

En cas de suspicion de SMD/LAM ou de toxicité hématologique prolongée, la patiente doit être adressée à un hématologue pour une évaluation plus approfondie. Si le SMD/LAM est confirmé, le traitement par Zejula doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée.

Hypertension, y compris crise hypertensive

Des cas d'hypertension, y compris de crise hypertensive, ont été rapportés avec l'utilisation de Zejula (voir la rubrique 4.8). Toute hypertension artérielle préexistante doit être efficacement contrôlée avant le début du traitement par Zejula. La tension artérielle doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant deux mois, puis une fois par mois pendant la première année et régulièrement par la suite pendant le traitement par Zejula. La surveillance de la tension artérielle à domicile peut être envisagée pour certaines patientes, après qu'elles aient été informées de la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas d'augmentation de leur tension artérielle.

L'hypertension doit être prise en charge médicalement avec des antihypertenseurs et également avec un ajustement de la dose de Zejula (voir la rubrique 4.2), si nécessaire. Dans le programme clinique, la tension artérielle était mesurée le premier jour (J1) de chaque cycle de 28 jours, pendant la durée du traitement par Zejula. Dans la plupart des cas, l'hypertension artérielle était contrôlée de façon adéquate avec un traitement antihypertenseur standard avec ou sans ajustement de la dose de Zejula (voir la rubrique 4.2). Zejula doit être arrêté en cas de crise hypertensive ou en cas d'hypertension cliniquement significative qui ne peut être contrôlée de façon satisfaisante par un traitement antihypertenseur.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de SEPR ont été rapportés chez des patientes recevant Zejula (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des symptômes d'évolution rapide incluant des convulsions, des maux de tête, une détérioration de l'état mental, des troubles visuels ou une cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR doit être confirmé par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie à résonance magnétique (IRM).

En cas de SEPR, il est recommandé d'arrêter Zejula et de traiter les symptômes spécifiques y compris l'hypertension. La sécurité de la réintroduction du traitement par Zejula chez des patientes ayant préalablement présenté un SEPR n'est pas connue.

Grossesse/contraception

Zejula ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer non disposées à utiliser une contraception hautement efficace au cours du traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de Zejula (voir la rubrique 4.6). Un test de grossesse doit être effectué sur toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement.

Insuffisance hépatique

Sur la base des données de patientes ayant une insuffisance hépatique modérée, les patientes avec une insuffisance hépatique sévère pourraient avoir une augmentation de l'exposition au niraparib et doivent être suivies attentivement (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lactose

Les comprimés pelliculés de Zejula contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

L'association de niraparib avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée.

Les données sur le niraparib en association avec des médicaments cytotoxiques sont limitées. Par conséquent, il convient d'être prudent si le niraparib est utilisé en association avec des vaccins, des agents immunosuppresseurs ou d'autres médicaments cytotoxiques.

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur le niraparib

Niraparib comme substrat des CYP (CYP1A2 et CYP3A4)

Le niraparib est un substrat des carboxylestérases (CE) et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) *in vivo*. Le métabolisme oxydatif du niraparib est minime *in vivo*. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber des enzymes CYP (par exemple, itraconazole, ritonavir et clarithromycine) ou induire des enzymes CYP (par exemple rifampicine, carbamazépine et phénytoïne).

Niraparib comme substrat des transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 et MATE 1/2)

Le niraparib est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Toutefois, en raison de sa perméabilité et biodisponibilité élevées, le risque d'interactions cliniquement importantes avec des médicaments qui inhibent ces transporteurs est peu probable. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber la P-gp (par exemple, amiodarone, vérapamil) ou la BCRP (par exemple, osimertinib, velpatasvir et eltrombopag).

Le niraparib n'est pas un substrat de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), ou de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2). Le métabolite principal M1 n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP ou de la MRP2. Le niraparib n'est pas un substrat de MATE 1 ou 2 (« multidrug and toxin extrusion »), alors que M1 est un substrat des deux.

Niraparib comme substrat des transporteurs d'influx hépatique (OATP1B1, OATP1B3 et OCT1)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des substrats des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3), ou du transporteur de cations organiques 1 (OCT1). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber les transporteurs d'influx OATP1B1 ou 1B3 (par exemple, gemfibrozil, ritonavir) ou OCT1 (par exemple, dolutégravir).

Niraparib comme substrat des transporteurs d'influx rénal (OAT1, OAT3 et OCT2)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des substrats des transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1), 3 (OAT3), ou du transporteur de cations organiques 2 (OCT2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour Zejula en cas d'administration concomitante avec des médicaments connus pour inhiber les transporteurs d'influx OAT1 (par exemple, probénécide) or OAT3 (par exemple, probénécide, diclofénac), ou OCT2 (par exemple, cimétidine, quinidine).

Effet du niraparib sur d'autres médicaments

Inhibition des CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inhibiteurs d'enzymes CYP métabolisant les substances actives, notamment CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5.

Bien qu'une inhibition du CYP3A4 dans le foie ne soit pas attendue, le potentiel d'inhibition de CYP3A4 au niveau intestinal n'a pas été établi à des concentrations significatives de niraparib. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP3A4 et, notamment, celles ayant une plage thérapeutique étroite (par exemple, ciclosporine, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quétiapine et halofantrine).

Inhibition des UDP-glucuronosyltransférases (UGTs)

Le niraparib n'a pas montré d'effet inhibiteur sur les isoformes UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9, et UGT2B7) jusqu'à 200 µM *in vitro*. Par conséquent, le potentiel d'une inhibition cliniquement pertinente des UGTs par le niraparib est minime.

Induction des CYP (CYP1A2 et CYP3A4)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inducteurs du CYP3A4 *in vitro*. *In vitro*, le niraparib induit faiblement le CYP1A2 aux concentrations élevées et l'importance clinique de cet effet ne doit pas être totalement négligée. M1 n'est pas un inducteur du CYP1A2. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP1A2 et, notamment, celles ayant une plage thérapeutique étroite (par exemple, clozapine, théophylline et ropinirole).

Inhibition des transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 et MATE 1/2)

Le niraparib n'est pas un inhibiteur de la BSEP ou de la MRP2. *In vitro*, le niraparib inhibe très faiblement la P-gp et la BCRP avec un IC₅₀ = 161 µM et 5,8 µM, respectivement. Par conséquent, bien qu'improbable, une interaction cliniquement significative liée à une inhibition de ces transporteurs d'efflux ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substrats de la BCRP (irinotécan, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine et méthotrexate).

Le niraparib est un inhibiteur de MATE 1 et 2 avec un IC₅₀ de 0,18 µM et ≤ 0,14 µM, respectivement. Une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments étant substrats de ces transporteurs (p. ex. metformine), administrés en concomitance, ne peut être exclue.

Le principal métabolite M1 ne semble pas être un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP, de la BSEP, de la MRP2 ou de MATE 1/2.

Inhibition des transporteurs d'influx hépatique (OATP1B1, OATP1B3 et OCT1)

Ni le niraparib ni M1 ne sont des inhibiteurs des polypeptides de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) ou 1B3 (OATP1B3).

In vitro, le niraparib inhibe faiblement le transporteur de cations organiques 1 (OCT1) avec un IC₅₀ = 34,4 µM. La prudence est recommandée lorsque le niraparib est administré en concomitance avec des substances actives qui subissent un transport d'absorption par OCT1 comme la metformine.

Inhibition des transporteurs d'influx rénaux (OAT1, OAT3 et OCT2)

Ni le niraparib ni M1 n'inhibent les transporteurs d'anions organiques 1 (OAT1), 3 (OAT3), ou le transporteur de cations organiques 2 (OCT2).

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas devenir enceintes au cours du traitement et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière prise de Zejula.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du niraparib chez la femme enceinte. Des études de toxicité pour la reproduction et le développement chez l'animal n'ont pas été menées. Cependant, sur la base de son mécanisme d'action, le niraparib pourrait nuire à l'embryon ou au fœtus, incluant des effets létaux et tératogènes sur l'embryon, lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Zejula ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le niraparib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement est contre-indiqué au cours de l'administration de Zejula et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Zejula (voir la rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur la fertilité. Une réduction réversible de la spermatogenèse a été observée chez les rats et les chiens (voir la rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zejula a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes qui prennent Zejula peuvent éprouver une asthénie, de la fatigue, des sensations vertigineuses ou des difficultés de concentration. Les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les EI de tous grades étant survenus chez $\geq 10\%$ des 851 patientes traitées par Zejula en monothérapie dans les études PRIMA (à une dose initiale de 200 mg ou de 300 mg) et NOVA poolées étaient : nausées, anémie, thrombopénie, fatigue, constipation, vomissements, céphalée, insomnie, diminution du nombre de plaquettes, neutropénie, douleur abdominale, appétit diminué, diarrhée, dyspnée, hypertension, asthénie, sensation vertigineuse, diminution du nombre de neutrophiles, toux, arthralgie, dorsalgie, diminution du nombre de globules blancs et bouffée de chaleur.

Les effets indésirables graves les plus fréquents $> 1\%$ (fréquence des effets apparus sous traitement) ont été : thrombopénie et anémie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés sur la base des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation chez des patientes traitées par Zejula en monothérapie (voir le tableau 4).

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont basées sur les données poolées issues des études cliniques PRIMA et NOVA (à une dose fixe initiale de 300mg/jour), où l'exposition des patientes est connue et sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Liste tabulée des effets indésirables :

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades CTCAE*	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE*
Infections et infestations	Très fréquent Infection des voies urinaires Fréquent Bronchite, conjonctivite	Peu fréquent Infection des voies urinaires, bronchite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquent Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë**	Fréquent Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie, leucopénie Peu fréquent Pancytopénie, neutropénie fébrile	Très fréquent Thrombopénie, anémie, neutropénie Fréquent Leucopénie Peu fréquent Pancytopénie, neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	Fréquent Hypersensibilité†	Peu fréquent Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Appétit diminué Fréquent Hypokaliémie	Fréquent Hypokaliémie Peu fréquent Appétit diminué
Affections psychiatriques	Très fréquent Insomnie Fréquent Anxiété, dépression, altération des fonctions cognitives†† Peu fréquent Etat confusionnel	Peu fréquent Insomnie, anxiété, dépression, état confusionnel
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalée, sensation vertigineuse Fréquent Dysgueusie Rare Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)**	Peu fréquent Céphalée
Affections cardiaques	Très fréquent Palpitations Fréquent Tachycardie	
Affections vasculaires	Très fréquent Hypertension Rare Crise hypertensive	Fréquent Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Dyspnée, toux, rhinopharyngite Fréquent Épistaxis Peu fréquent Pneumopathie inflammatoire	Peu fréquent Dyspnée, épistaxis, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausée, constipation, vomissement, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie Fréquent Bouche sèche, distension abdominale, inflammation muqueuse, stomatite	Fréquent Nausée, vomissement, douleur abdominale Peu fréquent Diarrhée, constipation, inflammation muqueuse, stomatite, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Photosensibilité, éruption cutanée	Peu fréquent Photosensibilité, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent Dorsalgie, arthralgie Fréquent Myalgie	Peu fréquent Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue, asthénie Fréquent Œdème périphérique	Fréquent Fatigue, asthénie

Investigations	Fréquent Gamma-glutamyl transférase augmentée, ASAT augmentée, créatinine sanguine augmentée, ALAT augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, poids diminué	Fréquent Gamma-glutamyl transférase augmentée, ALAT augmentée Peu fréquent ASAT augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée
----------------	--	---

*CTCAE=Critères de terminologie communs pour les événements indésirables version 4.02 (« Common Terminology Criteria for Adverse Event »)

** Sur la base des données des essais cliniques réalisés avec le niraparib. Non limité à l'étude clinique pivotale en monothérapie ENGOT-OV16.

† Inclut hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactoïde, éruption médicamenteuse, angioedème et urticaire.

‡ Inclut altération de la mémoire, difficultés de concentration.

Les effets indésirables observés dans le groupe des patientes ayant reçu Zejula à une dose initiale de 200 mg, sur la base du poids corporel ou du taux de plaquettes de base, avaient une fréquence similaire ou inférieure comparativement au groupe ayant reçu une dose fixe initiale de 300 mg/jour (tableau 4).

Voir ci-dessous pour les informations spécifiques concernant la fréquence des thrombopénie, anémie et neutropénie.

Description des événements indésirables sélectionnés

Les effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie) incluant les diagnostics cliniques et/ou les résultats de laboratoire sont généralement survenus précocement après le début du traitement par niraparib et leur incidence a diminué avec le temps.

Dans les études NOVA et PRIMA, les patientes éligibles au traitement par Zejula présentaient, avant le début du traitement, les paramètres hématologiques suivants : polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1\ 500\ \mu\text{L}$; plaquettes $\geq 100\ 000\ \mu\text{L}$ et hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dL}$ (NOVA) et $\geq 10\ \text{g/dL}$ (PRIMA). Dans le programme clinique, les effets indésirables hématologiques ont été pris en charge par la surveillance des paramètres biologiques et les modifications de dose (voir la rubrique 4.2).

Dans l'étude PRIMA, pour les patientes ayant reçu une dose initiale de Zejula en fonction du poids et du taux de base des plaquettes, les thrombopénies, anémies, et neutropénies de grade ≥ 3 ont diminué respectivement de 48% à 21 %, de 36% à 23 % et de 24% à 15%, comparativement au groupe de patientes ayant reçu une dose fixe d'initiation de 300 mg. Les arrêts de traitement liés à la survenue de thrombopénie, anémie ou neutropénie étaient respectivement de 3%, 3% et 2% des patientes.

Thrombopénie

Dans l'étude PRIMA, 39 % des patientes recevant Zejula ont présenté une thrombopénie de grade 3/4 comparativement à 0,4 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian de 22 jours (intervalle de 15 à 335 jours) entre la première dose et la première survenue de la thrombopénie et avec une durée médiane de 6 jours (intervalle de 1 à 374 jours). Un arrêt de traitement pour cause de thrombopénie était observé chez 4 % des patientes recevant du niraparib.

Dans l'étude NOVA, environ 60 % des patientes recevant Zejula ont présenté une thrombopénie de tous grades, et 34 % des patientes ont présentées une thrombopénie de grades 3/4. Chez les patientes dont la numération plaquettaire de base était inférieure à $180 \times 10^9/\text{L}$, une thrombopénie de tout grade et de grade 3/4 s'est produite chez 76 % et 45 % des patientes, respectivement. Le délai médian d'apparition des thrombopénies tous grades confondus et de grade 3/4 était de 22 jours et de 23 jours, respectivement. Le taux de nouveaux cas de thrombopénie après que d'importantes modifications de la dose aient été apportées durant les deux premiers mois du traitement, était de 1,2 % au Cycle 4. La durée médiane des thrombopénies tous grades confondus était de 23 jours et la durée médiane des thrombopénies de grade 3/4 était de 10 jours. Les patientes traitées par Zejula qui développaient une thrombopénie pouvaient avoir un risque accru d'hémorragie. Dans le programme clinique, la thrombopénie a été prise en charge par la surveillance des paramètres biologiques, la modification de la dose et la transfusion de plaquettes, le cas échéant (voir la rubrique 4.2). Des arrêts du traitement dus à des événements de thrombopénie (thrombopénie et numération plaquettaire diminuée) ont eu lieu chez environ 3 % des patientes.

Durant l'étude NOVA, 48 des 367 (13 %) patientes ont présenté un saignement associé à une thrombopénie ; tous les événements hémorragiques survenus de manière concomitante à une thrombopénie présentaient une sévérité de grade 1 ou 2, à l'exception d'un événement de grade 3 associant pétéchie et hématome, observé dans le contexte d'un effet indésirable grave de pancytopenie. Les thrombopénies survenaient plus fréquemment chez les patientes dont la numération plaquettaire de base était inférieure à $180 \times 10^9/\text{L}$. Environ 76 % des patientes dont la numération plaquettaire de base était $< 180 \times 10^9/\text{L}$ et traitées par Zejula ont présenté une thrombopénie de tous grades, et 45 % ont présenté une thrombopénie de grades 3/4. Une pancytopenie a été observée chez $< 1\%$ des patientes recevant du niraparib.

Anémie

Dans l'étude PRIMA, 31 % des patientes recevant Zejula ont présenté une anémie de grade 3/4, comparativement à 2 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 80 jours (intervalle 15 à 533 jours) après la première dose et une durée médiane de 7 jours (intervalle 1 à 119 jours). Des arrêts du traitement dus à la survenue d'une anémie ont eu lieu chez 2 % des patientes recevant du niraparib.

Dans l'étude NOVA, environ 50 % des patientes recevant Zejula ont présenté une anémie de tous grades, et 25 % des patientes ont présentées une anémie de grades 3/4. Le délai médian d'apparition des anémies tous grades confondus était de 42 jours et de 85 jours pour les événements de grades 3/4. La durée médiane des anémies tous grades confondus était de 63 jours et de 8 jours pour les événements de grades 3/4. Une anémie de tout grade peut persister pendant le traitement avec Zejula. Dans le programme clinique, l'anémie a été prise en charge par la surveillance des paramètres biologiques, la modification de la dose (voir la rubrique 4.2) et, le cas échéant, avec des transfusions de globules rouges. Un arrêt du traitement dû à une anémie a eu lieu chez 1 % des patientes.

Neutropénie

Dans l'étude PRIMA, 21 % des patientes recevant Zejula ont présenté une neutropénie de grade 3/4, comparativement à 1 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 29 jours (intervalle de 15 à 421 jours) entre la première dose et la première survenue de la neutropénie et une durée médiane de 8 jours (intervalle de 1 à 42 jours). Des arrêts de traitement dus à la survenue d'une neutropénie ont eu lieu chez 2 % des patientes recevant du niraparib.

Dans l'étude NOVA, environ 30 % des patientes recevant Zejula ont présenté une neutropénie de tous grades, et 20 % des patientes ont présenté une neutropénie de grade 3/4. Le délai médian d'apparition des neutropénies tous grades confondus était de 27 jours et de 29 jours pour les événements de grade 3/4. La durée médiane des neutropénies tous grades confondus était de 26 jours et de 13 jours pour les événements de grades 3/4. En outre, des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) ont été administrés à environ 6 % des patientes traitées par

niraparib comme traitement concomitant pour la neutropénie. Des arrêts de traitement dus à la survenue d'une neutropénie ont eu lieu chez 2 % des patientes.

Syndrome myélodysplasique/Leucémie myéloïde aiguë

Dans les études cliniques, un SMD/LAM est survenu chez 1 % des patientes traitées par Zejula, avec une issue fatale dans 41 % des cas. L'incidence était plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie à base de platine antérieures et présentant un *gBRCAmut* après un suivi de survie de 75 mois. Toutes les patientes présentaient des facteurs qui ont potentiellement contribué au développement de SMD/LAM, dans la mesure où elles avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. Nombre d'entre elles avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas rapportés concernaient des porteuses du *gBRCAmut*. Certaines patientes avaient des antécédents de cancer ou de suppression médullaire.

Dans l'étude PRIMA, l'incidence des SMD/LAM était de 0,8 % chez les patientes recevant Zejula et de 0,4 % chez les patientes recevant le placebo.

Dans l'étude NOVA menée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute et ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie à base de platine, l'incidence globale des SMD/LAM était de 3,8 % chez les patientes recevant Zejula et de 1,7 % chez les patientes recevant le placebo, après un suivi de 75 mois. Dans les cohortes *gBRCAmut* et non-*gBRCAmut*, l'incidence des SMD/LAM était respectivement de 7,4 % et 1,7 % chez les patientes recevant Zejula et de 3,1 % et 0,9 % chez les patientes recevant le placebo.

Hypertension

Dans l'étude PRIMA, des cas d'hypertension de grade 3/4, sont survenus chez 6 % des patientes traitées par Zejula comparativement à 1 % des patientes dans le groupe placebo, avec un délai médian d'apparition de 50 jours (intervalle de 1 à 589 jours) après la première dose, et une durée médiane de 12 jours (intervalle 1 à 61 jours). Un arrêt de traitement dû à une hypertension a été observé chez 0 % des patientes pour une hypertension.

Dans l'étude NOVA, une hypertension de tous grades a été observée chez 19,3 % des patientes traitées par Zejula. Une hypertension de grades 3/4 a eu lieu chez 8,2 % des patientes. L'hypertension a été rapidement prise en charge par un traitement à base d'antihypertenseurs. Un arrêt du traitement dû à une hypertension a eu lieu chez < 1 % des patientes.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patientes pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Zejula et les symptômes d'un surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures d'accompagnement général et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC :L01XK02.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN.

Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité induite par le niraparib peut impliquer l'inhibition de l'activité enzymatique de PARP et la formation accrue de complexes ADN-PARP, provoquant des dommages à l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire. Une cytotoxicité accrue induite par le niraparib a été observée dans les lignées de cellules tumorales avec ou sans déficit en gènes suppresseurs de tumeur *BRCA 1 et 2* (« BREast CAncer »). Dans un modèle orthotopique, chez la souris, de xénogreffe de tumeurs dérivées de patientes (PDX) atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux, le niraparib a montré une réduction de la croissance de la tumeur chez les mutants *BRCA 1 et 2*, *BRCA* sauvage mais avec déficit en recombinaison homologe (HR) et pour les tumeurs avec *BRCA* sauvage et sans déficit détectable en HR.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en première ligne

Dans l'étude PRIMA, étude de phase 3, contrôlée contre placebo, en double aveugle, les patientes (n = 733) présentant une réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine ont été randomisées en 2 bras selon un rapport de 2 :1 pour recevoir niraparib ou un placebo. L'étude PRIMA a démarré avec une dose initiale de 300 mg administrés une fois par jour en cycles continus de 28 jours chez 475 patientes (dont 317 étaient randomisées dans le bras niraparib versus 158 dans le bras placebo). La dose initiale de PRIMA a été modifiée avec l'amendement n°2 du protocole.

Dès lors, les patientes ayant à l'inclusion un poids ≥ 77 kg et une numération plaquettaire $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ recevaient chaque jour 300 mg de niraparib (n=34) ou le placebo (n=21) alors que les patientes ayant à l'inclusion un poids < 77 kg ou une numération plaquettaire $< 150\ 000/\mu\text{l}$ recevaient chaque jour 200 mg de niraparib (n=122) ou le placebo (n=61).

Les patientes ont été randomisées à l'issue d'une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine plus ou moins une chirurgie, dans les 12 semaines suivant le premier jour du dernier cycle de chimiothérapie. Les patientes ont reçu ≥ 6 et ≤ 9 cycles de chimiothérapie à base de platine. Après une chirurgie de réduction tumorale d'intervalle, les patientes ont reçu ≥ 2 cycles post opératoires de chimiothérapie à base de platine. Les patientes ayant reçu du bevacizumab avec la chimiothérapie mais ne pouvant recevoir le bevacizumab en traitement d'entretien n'ont pas été exclues de l'étude. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu au préalable une thérapie avec un inhibiteur de PARP (PARPi) y compris niraparib. Les patientes ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de réduction tumorale d'intervalle pouvaient avoir une maladie résiduelle visible ou aucune maladie résiduelle. Les patientes ayant une maladie de stade III avec cytoréduction complète (i.e pas de maladie résiduelle visible) après une chirurgie de réduction tumorale première ont été exclues. La randomisation a été stratifiée en fonction de la meilleure réponse au traitement standard à base de sels de platine (réponse complète/réponse partielle), d'une chimiothérapie néoadjuvante (NACT) (Oui/Non) et du statut de déficience de la recombinaison homologue (HRD) [positif (HR déficient) versus négatif (HR proficient) ou indéterminé]. La détermination du statut HRD a été effectuée à l'aide du test HRD sur tissu tumoral obtenu au moment du diagnostic initial. Le taux de CA-125 devait être inclus dans les seuils de valeurs normales (ou diminué de $>90\%$) pendant le traitement de première ligne, et devait être stable pendant au moins 7 jours.

Les patientes commençaient le traitement au Cycle 1/Jour 1 (C1/J1) à une dose de 200 ou 300 mg de niraparib ou le placebo correspondant administrés une fois/jour en cycles continus de 28 jours. Des visites au centre avaient lieu à chaque cycle (4 semaines \pm 3 jours).

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), déterminée en aveugle par un comité de revue indépendant centralisé (blinded independent central review, BICR) sur la base des critères RECIST (version 1.1). La survie globale (SG) était un critère d'efficacité secondaire clé. L'analyse de SSP était hiérarchisée : d'abord dans la population HR déficiente (HRD+), puis dans l'ensemble de la population. L'âge médian était de 62 ans, avec un intervalle de 32 à 85 ans chez les patientes randomisées dans le groupe niraparib, et avec un intervalle de 33 à 88 ans chez les patientes randomisées dans le groupe placebo. Quarante-neuf pour cent des patientes étaient caucasiennes. Soixante-neuf pour cent des patientes randomisées dans le groupe niraparib et 71 % des patientes randomisées dans le groupe placebo avaient un indice ECOG de 0 à l'inclusion dans l'étude. Dans l'ensemble de la population, 65 % des patientes avaient une maladie de stade III et 35 % avaient une maladie de stade IV. Dans la population totale, le site de la tumeur primaire était l'ovaire chez la plupart des patientes ($\geq 80\%$); la plupart des patientes ($>90\%$) avaient une tumeur avec une histologie séreuse. Soixante-sept pour cent des patientes avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Soixante-neuf pour cent des patientes avaient présenté une réponse complète à la chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine. Un total de 6 patientes recevant niraparib avaient été préalablement traitées par bevacizumab pour leur cancer de l'ovaire.

L'étude PRIMA a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patientes randomisées dans le groupe niraparib par rapport aux patientes du groupe placebo dans la population HR déficiente et dans la population totale (Tableau 5 et Figures 1 et 2).

Les critères secondaires d'efficacité incluaient la SSP après la première thérapie consécutive (SSP2) et la survie globale (SG) (tableau 5).

Tableau 5: Résultats d'efficacité – PRIMA (déterminés par BICR)

	Population HR déficiente		Population totale	
	niraparib (N=247)	placebo (N=126)	niraparib (N=487)	placebo (N=246)
SSP médiane (95% IC)	21,9 (19,3 ; NA)	10,4 (8,1 ; 12,1)	13,8 (11,5 ; 14,9)	8,2 (7,3 ; 8,5)
Hazard ratio (95% IC)	0,43 (0,31 ; 0,59)		0,62 (0,50 ; 0,76)	
p	<0,0001		<0,0001	
SSP2 Hazard ratio (95% IC)	0,84 (0,485 ; 1,453)		0,81 (0,577 ; 1,139)	
SG* Hazard ratio (95% IC)	0,61 (0,265 ; 1,388)		0,70 (0,44 ; 1,11)	

SSP = Survie sans progression ; IC = Intervalle de confiance ; NE = Non évaluable ; SG = Survie globale ; SSP2 = SSP après le premier traitement ultérieur.

*Au moment de l'analyse primaire de la SSP, survie estimée à deux ans après la randomisation de 84% pour les patients recevant Zejula, comparativement à 77% pour les patients recevant le placebo dans la population globale. Les données de SSP2 et de la SG ne sont actuellement pas matures.

Figure 1: Survie sans progression chez les patientes avec tumeurs HR déficientes – PRIMA (population ITT, N=373)

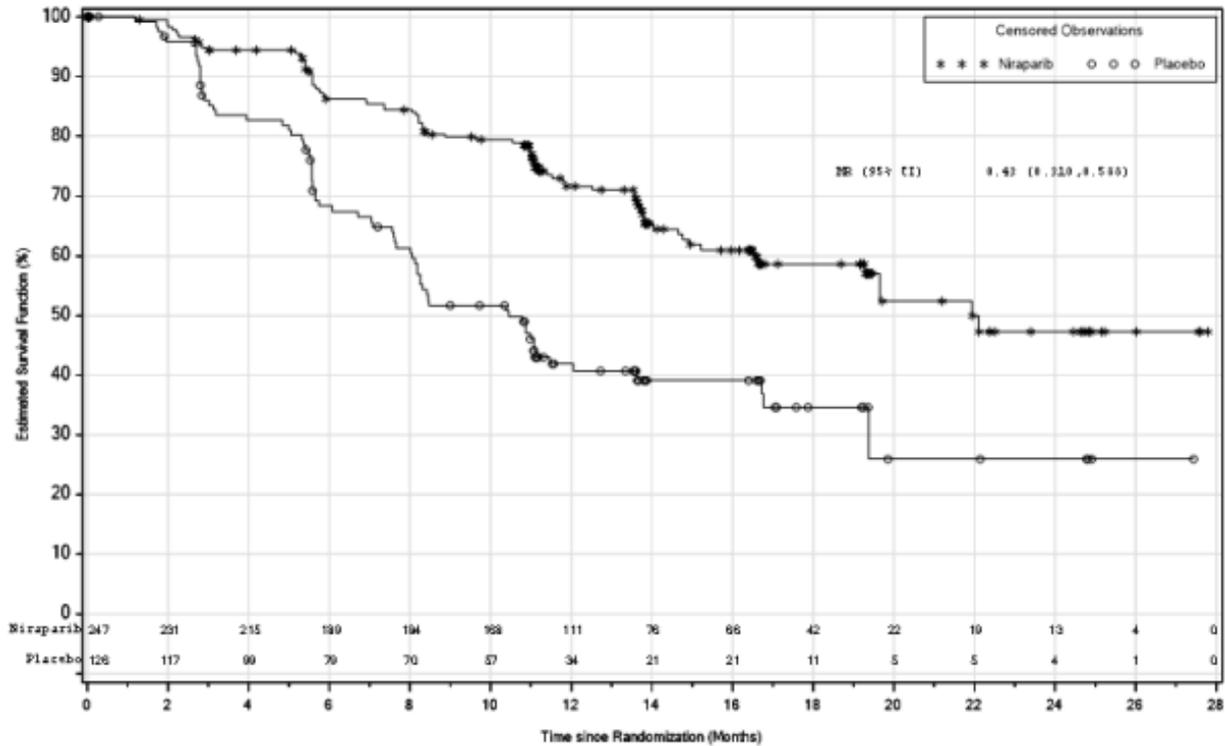


Figure 2: Survie sans progression dans la population totale - PRIMA (population ITT, N=733)

Analyses des sous-groupes

Dans la population HR déficiente, un hazard ratio de 0,40 (IC 95 % : 0,27 – 0,62) a été observé dans le sous-groupe de patientes présentant une mutation *BRCA* (N = 223). Dans le sous-groupe de patientes HR déficiente sans mutation *BRCA* (N = 150), un hazard ratio de 0,50 (IC 95 % : 0,31 – 0,83) a été observé. Dans la population HR proficiente (N = 249), un hazard ratio de 0,68 (IC 95 % : 0,49 – 0,94) a été observé.

Dans les analyses exploratoires du sous-groupe de patientes ayant reçu une dose de 200 ou de 300 mg de Zejula en fonction de leur poids ou de leur numération plaquettaire à l'inclusion, une efficacité comparable a été observée (SSP évaluée par l'investigateur) avec un hazard ratio de 0,54 (IC 95 % : 0,33 – 0,91) dans la population HR déficiente et un hazard ratio de 0,68 (IC 95 % : 0,49 – 0,94) dans la population totale. Dans le sous-groupe HR proficiente, l'effet du traitement semble avoir été plus faible à la dose de 200 mg qu'à la dose de 300 mg.

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible au platine et récidivant

La sécurité et l'efficacité du niraparib en traitement d'entretien ont été étudiées dans une étude internationale de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (NOVA) chez des patientes présentant une récurrence d'un cancer principalement épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou péritonéal primitif et qui étaient sensibles au platine, c'est-à-dire ayant présenté une réponse complète (RC) ou partielle (RP) pendant plus de six mois après traitement par chimiothérapie à base de platine à la ligne précédente. Pour être éligible pour la thérapie par niraparib, la patiente devait être en réponse (RC ou RP) à l'issue de sa dernière chimiothérapie à base de platine. Le taux de CA-125 doit être normal (ou diminué de > 90 % par rapport au taux de base) après son dernier traitement à base de platine et être stable pendant au moins 7 jours. Les patientes ne devaient pas avoir reçu auparavant de traitement par PARPi, incluant Zejula. Les patientes éligibles ont été réparties dans une des deux cohortes en fonction des résultats d'un test de mutation germinale *BRCA* (*gBRCA*). Dans chaque cohorte, les patientes ont été randomisées selon un rapport 2 :1 pour recevoir le niraparib ou le placebo. Les patientes ont été assignées à la cohorte *gBRCA*mut sur la base des échantillons de sang prélevés avant la randomisation pour l'analyse de *gBRCA*. Les tests de mutation tumorale *BRCA* (*tBRCA*) et HRD ont été réalisés à l'aide du test HRD sur tissu tumoral obtenu au moment du diagnostic initial ou au moment de la récurrence.

La randomisation au sein de chaque cohorte a été stratifiée par le délai jusqu'à la progression après l'avant-dernier traitement à base de platine précédant l'inclusion dans l'étude (6 à < 12 mois et ≥ 12 mois) ; l'utilisation de bevacizumab conjointement avec l'avant-dernier ou le dernier schéma thérapeutique à base de platine ; et la meilleure réponse (RC et RP) durant le schéma thérapeutique à base de platine le plus récent.

Les patientes ont démarré le traitement au Cycle 1/Jour 1 (C1/J1) avec 300 mg de niraparib ou le placebo correspondant, administrés une fois par jour en cycles continus de 28 jours. Des visites en clinique ont eu lieu à chaque cycle (4 semaines ± 3 jours).

Durant l'étude NOVA, 48 % des patientes ont nécessité une interruption du traitement durant le Cycle 1. Environ 47 % des patientes ont redémarré le traitement à dose réduite durant le Cycle 2.

La dose plus couramment utilisée chez les patientes traitées par niraparib dans l'étude NOVA était de 200 mg.

La survie sans progression (SSP), a été déterminée conformément aux critères RECIST (« Response Evaluation Criteria in Solid Tumors », version 1.1) ou les signes cliniques, les symptômes et l'augmentation de l'antigène CA-125. La SSP a été mesurée entre le moment de la randomisation (qui a eu lieu jusqu'à 8 semaines après la fin du schéma de chimiothérapie) et la progression de la maladie ou le décès.

L'analyse primaire d'efficacité pour la SSP a été déterminée par une évaluation centrale indépendante effectuée en aveugle et a évalué de manière prospective pour la cohorte *gBRCA*mut et la cohorte non-*gBRCA*mut séparément. Les analyses de survie globale (SG) étaient des critères d'analyse secondaires.

Les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont inclus l'intervalle sans chimiothérapie (CFI), le temps jusqu'au premier traitement suivant (TFST), la SSP après le premier traitement suivant (SSP2), et la SG.

Les caractéristiques démographiques, les caractéristiques de la maladie au départ et les antécédents de traitement ont été généralement bien équilibrés entre le bras niraparib et le bras placebo dans les cohortes *gBRCA*mut (n = 203) et non-*gBRCA*mut (n = 350). L'âge médian variait entre 57 et 63 ans dans l'ensemble des traitements et des cohortes. Le site de la tumeur primaire pour la plupart des patientes (> 80 %) dans chaque cohorte était l'ovaire ; la plupart des patientes (> 84 %) présentaient des tumeurs avec histologie séreuse. Dans les deux bras de traitement et dans les deux cohortes, une proportion élevée de patientes avait reçu 3 ou plus lignes de traitement avant la chimiothérapie, dont 49 % et 34 % de patientes sous niraparib dans la cohorte *gBRCA*mut et non-*gBRCA*mut, respectivement. La plupart des patientes étaient âgées de 18 à 64 ans (78 %), caucasiennes (86 %) et avaient un statut de performance ECOG de 0 (68 %).

Dans la cohorte *gBRCA*mut, le nombre médian de cycles de traitement était plus élevé dans le bras niraparib que dans le bras placebo (14 et 7 cycles respectivement). Dans le bras niraparib, plus de patientes ont continué le traitement pendant plus de 12 mois que dans le bras placebo (54,4 % et 16,9 % respectivement).

Dans l'ensemble de la cohorte non-*gBRCA*mut, le nombre médian de cycles de traitement était plus élevé dans le bras niraparib que dans le bras placebo (8 et 5 cycles respectivement). Dans le bras niraparib, plus de patientes ont continué le traitement pendant plus de 12 mois que dans le bras placebo (34,2 % et 21,1 % respectivement).

L'étude a répondu à son objectif primaire d'amélioration statistiquement significative de la SSP pour le niraparib en monothérapie d'entretien par rapport au placebo dans la cohorte de *gBRCA*mut ainsi que dans l'ensemble de la cohorte de non-*gBRCA*mut. Le tableau 6, les figures 3 et 4 présentent les résultats pour le critère d'évaluation primaire, la SSP, pour les populations de l'analyse principale d'efficacité (cohorte *gBRCA*mut et l'ensemble de la cohorte non-*gBRCA*mut).

Tableau 6 : Résumé des résultats du critère principal d'efficacité dans l'étude NOVA

	Cohorte <i>gBRCA</i> mut		Cohorte non <i>gBRCA</i> mut	
	niraparib (N = 138)	placebo (N = 65)	niraparib (N = 234)	placebo (N = 116)
SSP médiane (IC* À 95 %)	21,0 (12,9, NE)	5,5 3,8, 7,2	9,3 7,2, 11,2	3,9 3,7, 5,5
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio (Nir:Plac) (IC* À 95 %)	0,27 0,173, 0,410		0,45 0,338, 0,607	

SSP = Survie sans progression ; IC* = Intervalle de Confiance ; NE = Non évaluable.

Figure 3: Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans la cohorte *gBRCA*mut d'après l'évaluation du CEI - NOVA (population ITT, N = 203)

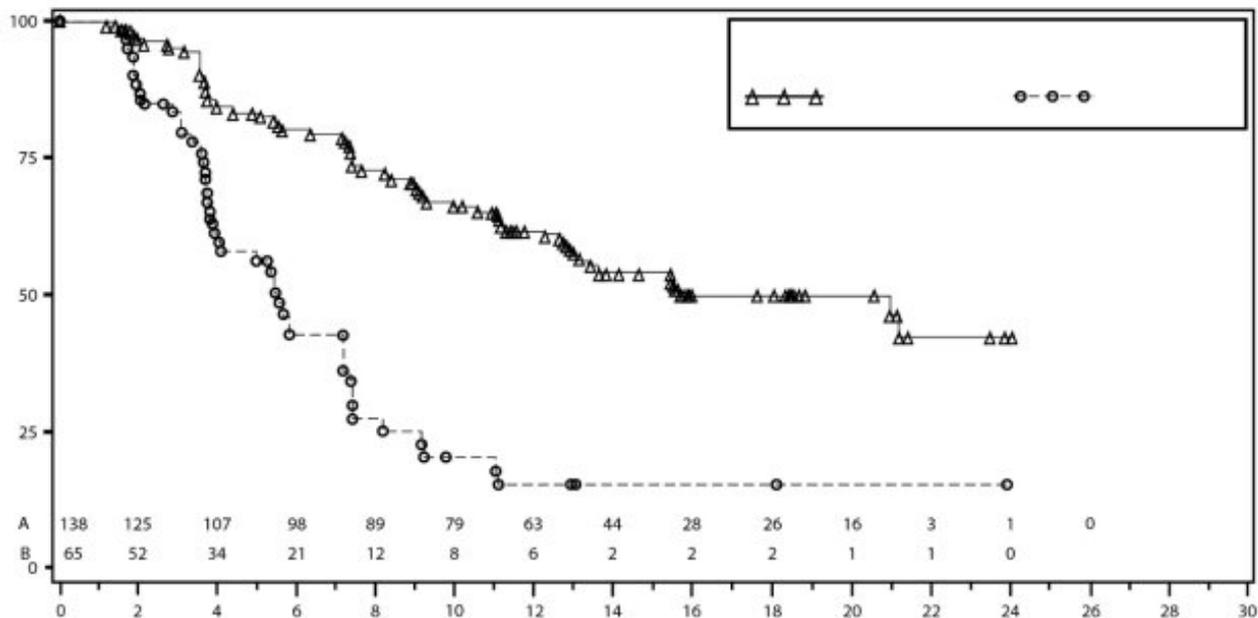
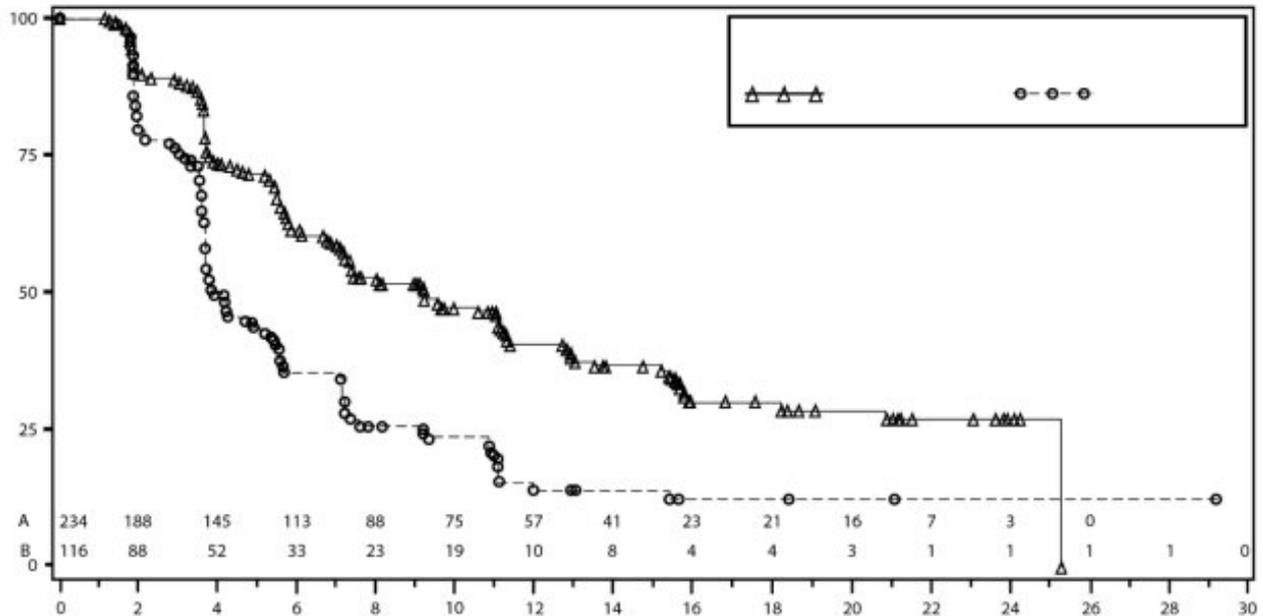


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans l'ensemble de la cohorte non-*gBRCA*mut d'après l'évaluation du CEI - NOVA (population ITT, N = 350)



Critères secondaires d'efficacité dans NOVA

Lors de l'analyse finale, la SSP2 médiane dans la cohorte *gBRCA*mut était de 29,9 mois pour les patientes traitées par niraparib contre 22,7 mois pour les patientes sous placebo (HR = 0,70 ; IC 95 % : 0,50, 0,97). La SSP2 médiane dans la cohorte non-*gBRCA*mut était de 19,5 mois pour les patientes traitées par le niraparib, contre 16,1 mois pour les patientes sous placebo (HR = 0,80 ; IC à 95 % : 0,63, 1,02).

Lors de l'analyse finale de la survie globale, la médiane de SG dans la cohorte *gBRCA*mut (n = 203) était de 40,9 mois pour les patientes traitées par niraparib contre 38,1 mois pour les patientes sous placebo (HR = 0,85 ; IC à 95% : 0,61, 1,20). La maturité de la cohorte *gBRCA*mut était de 76 %. La médiane de SG dans la cohorte non *gBRCA*mut (n = 350) était de 31,0 mois pour les patientes traitées par niraparib contre 34,8 mois pour les patientes sous placebo (HR = 1,06 ; IC à 95% : 0,81, 1,37). La maturité de la cohorte non *gBRCA*mut était de 79 %.

Les données des résultats déclarés par les patientes (« PRO – Patient Reported Outcomes ») obtenus avec des questionnaires d'enquête validés (FOSI et EQ-5D) indiquent que les patientes traitées par le niraparib n'ont fait état d'aucune différence par rapport au placebo pour les mesures associées à la qualité de vie (QdV).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zejula dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer ovarien (à l'exclusion du rhabdomyosarcome et des tumeurs de la lignée germinale).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib à jeun, le niraparib était mesurable dans le plasma dans les 30 minutes et la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) pour le niraparib était atteinte en 3 heures environ [804 ng/mL (% CV : 50,2 %)]. Après des doses orales multiples de niraparib comprises entre 30 mg et 400 mg une fois par jour, l'accumulation de niraparib était environ 2 à 3 fois plus importante.

Les expositions systémiques (C_{max} et ASC) au niraparib ont augmenté de manière proportionnelle à la dose lorsque la dose de niraparib augmentait de 30 mg à 400 mg. La biodisponibilité absolue du niraparib est d'environ 73 %, ce qui indique un effet de premier passage minime. Dans une analyse pharmacocinétique de population du niraparib, la variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité a été estimée à un coefficient de variation (CV) de 31%.

Après un repas riche en matières grasses chez des patients atteints de tumeurs solides, la C_{max} et l'ASC_{inf} de niraparib comprimés ont augmenté de 11% et 28%, respectivement, par rapport à un état à jeun (voir rubrique 4.2).

Il a été démontré que les formulations de comprimés et de gélules sont bioéquivalentes. Après l'administration d'un comprimé à 300 mg ou de 3 gélules à 100 mg de niraparib chez 108 patients atteints de tumeurs solides à jeun, les intervalles de confiance à 90 % des rapports des moyennes géométriques pour le comprimé par rapport aux gélules pour la C_{max} , l'ASC_{dernière} et l'ASC_∞ se situaient dans les limites de bioéquivalence (0,80 et 1,25).

Distribution

Le niraparib était modérément lié aux protéines du plasma humain (83 %), principalement avec l'albumine sérique. Dans une analyse pharmacocinétique de population de niraparib, le volume apparent de distribution (Vd/F) était de 1,311 L (sur la base d'une patiente de 70kg) chez les patientes atteintes de cancer (coefficient de variation (CV) 116%), indiquant une distribution tissulaire étendue du niraparib.

Biotransformation

Le niraparib est principalement métabolisé par des carboxylestérases (CE) pour former un métabolite inactif majeur, M1. Dans une étude du bilan massique, M1 et M10 (les glucuronides de M1 formés par la suite) étaient les principaux métabolites circulants.

Élimination

Après une dose orale unique de 300 mg de niraparib, la demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) du niraparib était comprise entre 48 et 51 heures (environ 2 jours). Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale apparente (CL/F) du niraparib était de 16,5 L/h chez les patientes atteintes de cancer (CV 23,4%).

Le niraparib est principalement éliminé par les voies hépato-biliaires et rénales. Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de [¹⁴C]-niraparib, en moyenne, 86,2 % (intervalle : 71 % à 91 %) de la dose était retrouvé dans les urines et les selles sur 21 jours. La récupération de la radioactivité dans les urines représentait 47,5 % de la dose (intervalle : 33,4 % à 60,2 %) et celle dans les selles 38,8 % de la dose (intervalle : 28,3 % à 47 %). Dans des échantillons poolés recueillis sur une période de 6 jours, 40 % de la dose ont été retrouvés dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et 31,6 % de la dose dans les selles, principalement sous forme de niraparib inchangé.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Dans l'analyse pharmacocinétique d'une population de patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine 60-90 mL/min) ou modérée (clairance à la créatinine 30-60 mL/min), la clairance du niraparib a été légèrement réduite, comparativement aux individus ayant une fonction rénale normale (7-17% d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux légers et 17-38% d'exposition plus élevée chez les insuffisants rénaux modérés). Cette différence d'exposition n'est pas considérée comme justifiant un ajustement posologique. Aucune patiente avec insuffisance rénale sévère préexistante ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse n'a été identifiée dans les études cliniques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population des données provenant d'études cliniques chez des patientes, la préexistence d'une insuffisance hépatique légère (n=155) n'a pas influé sur la clairance du niraparib. Dans une étude clinique chez des patientes atteintes de cancer chez lesquelles le critère NCI-ODWG a été utilisé pour rapporter le degré d'insuffisance hépatique, après administration d'une dose unique de 300 mg de niraparib, l'AUC_{inf} du niraparib chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée (n=8) était augmentée d'un facteur 1.56 fois (90% IC : 1.06, 2.30) par rapport à l'AUC_{inf} du niraparib, chez les patientes ayant une fonction hépatique normale (n=9). Un ajustement de dose de niraparib est recommandé chez les patientes insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.2). Une insuffisance hépatique modérée n'a pas eu d'effet sur la C_{max} du niraparib ou sur la liaison du niraparib aux protéines. La pharmacocinétique du niraparib n'a pas été évaluée chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Poids, âge, et race/origine ethnique

Il a été montré que l'augmentation du poids augmentait le volume de distribution du niraparib dans l'analyse pharmacocinétique de la population. Il n'a pas été identifié d'impact du poids sur la clairance ou l'exposition totale. Un ajustement de la dose en fonction du poids n'est pas justifié d'un point de vue pharmacocinétique.

Il a été montré que l'augmentation de l'âge diminuait la clairance du niraparib dans l'analyse pharmacocinétique de la population. L'exposition moyenne chez une patiente de 91 ans a été estimée comme étant 23% plus élevée que celle d'une patiente de 30 ans. L'impact de l'âge n'est pas considéré comme justifiant un ajustement de la dose.

Il n'y a pas suffisamment de données sur les origines ethniques pour conclure concernant l'impact de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du niraparib.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique du niraparib chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

In vitro, le niraparib inhibe le transporteur de la dopamine (DAT) à des niveaux de concentration inférieurs aux niveaux d'exposition chez l'homme. Chez les souris, des doses uniques de niraparib ont augmenté les concentrations intracellulaires de dopamine et des métabolites dans le cortex. Une réduction de l'activité locomotrice a été observée dans l'une des deux études à dose unique chez la souris. L'importance clinique de ces résultats est inconnue. Aucun effet sur les paramètres comportementaux et/ou neurologiques n'ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien aux niveaux d'exposition du SNC estimés semblable ou en dessous des niveaux d'exposition thérapeutiques attendus.

Toxicité à dose répétée

Une diminution de la spermatogenèse a été observée chez le rat et le chien à des expositions inférieures à celles observées en clinique et ont été en grande partie réversibles dans les 4 semaines après l'arrêt du dosage.

Génotoxicité

Le niraparib n'a pas montré d'effet mutagène dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames) mais il était clastogène dans un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques chez les mammifères et dans un test *in vivo* du micronoyau réalisé sur de la moelle osseuse de rat. Cette clastogénéité est cohérente avec l'instabilité génomique résultant de la pharmacologie primaire du niraparib et indique un potentiel de génotoxicité chez l'homme.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec le niraparib.

Carcinogénéité

Aucune étude de carcinogénéité n'a été réalisée avec le niraparib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Crospovidone
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline (E 460)
Povidone (E 1201)
Silice colloïdale hydratée

Enveloppe du comprimé

Alcool polyvinylique (E 1203)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol (E 1521)
Talc (E 553b)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation, à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyle/acrylique dans des boîtes de 84 et 56 comprimés pelliculés
ou

Plaquette thermoformée avec sécurité-enfant OPA/aluminium/PVC/aluminium/vinyle/acrylique/papier dans des boîtes de 84 et 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1235/004
EU/1/17/1235/005
EU/1/17/1235/006
EU/1/17/1235/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2017
Date de dernier renouvellement : 18 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/01/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament
<http://www.ema.europa.eu>.