

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «23» 06 2022 г.
№N053557 (100 мг)
№N053554 (150 мг)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Олапариб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

Экструдат

активное вещество - олапариб 100 мг, 150 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия стеарилфумарат.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от желтого до темно-желтого цвета, с гравировкой «ОР 100» на одной стороне (*для дозировки 100 мг*).

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от зеленого до зелено-серого цвета, с гравировкой «ОР 150» на одной стороне (*для дозировки 150 мг*).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

— рак яичников

Монотерапия:

- в качестве поддерживающей монотерапии первой линии у взрослых пациенток при распространенном (III и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичников, маточных труб или первичном перитонеальном раке высокой степени злокачественности с наличием мутации гена BRCA1/2 (герминальной и/или соматической), ответивших (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию первой линии.
- в качестве поддерживающей монотерапии у взрослых пациенток при платиночувствительном рецидивирующем (ПЧР) эпителиальном раке яичников, маточных труб или первичном перитонеальном раке высокой степени злокачественности, ответивших (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию.

Комбинация с бевацизумабом:

- в качестве поддерживающей терапии у взрослых пациенток при распространенном (III и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичников, маточных труб или первичном перитонеальном раке высокой степени злокачественности, ответивших (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в сочетании с бевацизумабом, у которых рак ассоциирован с наличием положительного статуса нарушения гомологичной рекомбинации (HRD), определяемого по наличию мутации BRCA1/2 и/или геномной нестабильности.
- рак молочной железы
- в качестве монотерапии для лечения HER2-отрицательного местнораспространенного или метастатического рака молочной железы у взрослых пациентов с наличием герминальных мутаций гена BRCA1/2. До начала лечения препаратом Линпарза пациенты должны получить лечение антрациклинами и таксанами в (нео)адювантном режиме или для терапии метастатического процесса при отсутствии противопоказаний к таковым. У пациентов с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы должно быть установлено прогрессирование заболевания на фоне или после предшествующей эндокринной терапии, или наличие противопоказаний к эндокринной терапии.
- рак поджелудочной железы
- в качестве монотерапии для поддерживающего лечения метастатического рака поджелудочной железы с наличием герминальных мутаций BRCA1/2 у взрослых пациентов без прогрессирования заболевания в течении минимум 16 недель лечения платиносодержащей химиотерапии первой линии.
- рак предстательной железы
- в качестве монотерапии для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с наличием мутаций BRCA1/2 (герминальных и/или соматических) у взрослых пациентов, у которых отмечалось прогрессирование после предшествующей терапии, включавшей гормонотерапию.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Линпарза следует начинать под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Выбор пациентов

Поддерживающая терапия первой линии распространенного рака яичников с мутацией гена BRCA

Перед началом лечения препаратом Линпарза для поддерживающей терапии первой линии эпителиального рака яичников (ЭРЯ), рака маточных (фаллопиевых) труб (РФТ) или первичного перитонеального рака (ППР) высокой степени злокачественности, пациенты должны иметь подтвержденные злокачественные или предположительно злокачественные герминальные и/или соматические мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы (BRCA) 1 или 2, с использованием валидированного теста.

Поддерживающая терапия при платиночувствительном рецидиве рака яичников

Требование проведения теста на BRCA1/2 перед применением препарата Линпарза для поддерживающей монотерапии рецидива ЭРЯ, РФТ или ППР, полностью или частично ответивших на терапию препаратами платины отсутствует.

Поддерживающая терапия первой линии HRD-положительного распространенного рака яичников в комбинации с бевацизумабом

Перед началом лечения препаратом Линпарза в сочетании с бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии первой линии ЭРЯ, РФТ или ППР пациентки должны иметь подтвержденную злокачественную или предположительно злокачественную мутацию BRCA1/2 и/или геномную нестабильность с использованием валидированного теста.

HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы с мутацией gBRCA1/2

При HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа)-отрицательном местнораспространенном или метастатическом раке молочной железы с герминальной мутацией в гене предрасположенности к раку молочной железы (gBRCA1/2) пациентки должны иметь подтвержденную злокачественную или предположительно злокачественную мутацию gBRCA1/2 перед началом лечения препаратом Линпарза. Статус мутации gBRCA1/2 должен быть определен опытной лабораторией с использованием валидированного теста. Данные, демонстрирующие клиническую валидацию тестов опухолевых BRCA1/2 при раке молочной железы, в настоящее время отсутствуют.

Поддерживающая терапия первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы с мутацией gBRCA

Перед началом лечения препаратом Линпарза при метастатическом раке поджелудочной железы с наличием герминальной мутации BRCA1/2, пациенты должны иметь подтвержденную злокачественную или предположительно злокачественную мутацию gBRCA1/2. Статус мутации gBRCA1/2 должен быть определен опытной лабораторией с использованием валидированного теста. Данные, демонстрирующие клиническую валидацию тестов опухолевых BRCA1/2 при раке поджелудочной железы в настоящее время недоступны.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с мутацией гена BRCA1/2

Перед началом лечения препаратом Линпарза при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРППЖ) с наличием мутации BRCA1/2, у пациенты должны иметь подтвержденную злокачественную или предположительно злокачественную мутацию BRCA1/2 (в образце крови или опухоли). Статус мутации BRCA1/2 должен быть определен опытной лабораторией с использованием валидированного теста.

Пациентам, которые были протестированы на мутации в генах BRCA1/2, рекомендуется генетическое консультирование в соответствии с локальными рекомендациями.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Линпарза в качестве монотерапии или в сочетании с бевацизумабом составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 600 мг. Для снижения дозы рекомендуется таблетка 100 мг.

Монотерапия

Пациентки с платиночувствительным рецидивом (ПЧР) эпителиального рака яичников, маточных труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, ответившие (полностью или частично) на платиносодержащую химиотерапию, должны начинать лечение препаратом Линпарза не позднее 8 недель после завершения последней дозы платиносодержащей терапии.

Комбинация с бевацизумабом

При применении препарата Линпарза в комбинации с бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии первой линии эпителиального рака яичников, маточных

труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности после завершения платиносодержащей терапии первой линии в сочетании с бевацизумабом, доза бевацизумаба составляет 15 мг/кг один раз в 3 недели. Полная информация о препарате бевацизумаб отражена в инструкции по медицинскому применению бевацизумаба.

Продолжительность лечения

Поддерживающая терапия первой линии запущенного рака яичников с мутацией BRCA

Пациентки могут продолжать лечение до радиологического прогрессирования заболевания, недопустимой токсичности или в течение 2 лет, если отсутствует радиологическое доказательство заболевания спустя 2 года терапии. Пациентки с доказанным заболеванием спустя 2 года, которым, по мнению лечащего врача, дальнейшая терапия препаратом является целесообразной, могут получать препарат Линпарза и по истечении 2 лет.

Поддерживающая терапия платиночувствительного рецидивирующего рака яичников

Для пациенток с платиночувствительным рецидивом эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности рекомендуется продолжать лечение до прогрессирования основного заболевания или недопустимой токсичности.

Поддерживающая терапия первой линии HRD-положительного распространенного рака яичников в комбинации с бевацизумабом

Пациенты могут продолжать лечение препаратом Линпарза до рентгенологического прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или в течение периода до 2 лет, в случае если отсутствуют рентгенологические признаки заболевания в течение 2 лет после лечения. Пациенты, с наличием признаков заболевания через 2 года, у которых, по мнению лечащего врача, продолжение терапии препаратом Линпарза может оказать благоприятный эффект, могут получать препарат дольше 2 лет. Данные о рекомендуемой общей продолжительности лечения (максимум 15 месяцев), включая периоды применения в сочетании с химиотерапией и в качестве поддерживающей терапии приведены в инструкции по медицинскому применению бевацизумаба.

HER2-отрицательный рак молочной железы с мутацией gBRCA1/2

Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания или развития недопустимой токсичности.

Поддерживающая терапия первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы с мутацией gBRCA

Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания или развития недопустимой токсичности.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с мутацией гена BRCA1/2

Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания или развития недопустимой токсичности. У пациентов, не подвергшихся хирургической кастрации, во время лечения следует продолжать медикаментозную кастрацию аналогом рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛФРГ).

Отсутствуют данные эффективности и безопасности препарата Линпарза в качестве поддерживающей повторной терапии после первого или последующего рецидивов у пациенток с раком яичников или в отношении повторного лечения пациентов с раком молочной железы.

Важные различия в дозировании между препаратом Линпарза в виде таблеток и в виде капсул

Таблетки препарата Линпарза 100 мг и 150 мг не могут быть назначены вместо капсул

50 мг, в связи с разницей в дозировке и биодоступности каждой из указанных лекарственных форм. Поэтому, следует соблюдать специфические рекомендации по дозировке для каждой лекарственной формы.

Пропущенная доза

Если пациент пропускает дозу препарата Линпарза, то следующая обычная доза должна быть принята в плановое время.

Корректировка дозы при нежелательных реакциях

Для устранения таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота, диарея и анемия лечение может быть приостановлено с возможностью рассмотрения снижения дозы. Рекомендуемое снижение дозы составляет снижение до 250 мг, взятых в виде 1 таблетки 150 мг и 1 таблетки 100 мг два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе олапариба 500 мг.

При необходимости дальнейшего снижения дозы, рекомендуется снижение до 200 мг, взятых в виде 2 таблеток по 100 мг два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе олапариба 400 мг.

Корректировки дозы при одновременном применении с ингибиторами СYP3A

Одновременное применение олапариба с ингибиторами СYP3A сильного и умеренного действия не рекомендуется и следует рассмотреть возможность назначения альтернативных средств. При необходимости одновременного применения с ингибитором СYP3A сильного действия, рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза до 100 мг два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 200 мг. При необходимости одновременного применения с ингибитором СYP3A умеренного действия, рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза до 150 мг (1 таблетка 150 мг) два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 300 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция начальной дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек лёгкой степени (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин.) коррективка дозы не требуется.

Рекомендуемая доза препарата Линпарза для пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин.) составляет 200 мг (2 таблетки по 100 мг) два раза в день, что эквивалентно общей суточной дозе 400 мг.

Препарат Линпарза не рекомендуется для применения у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени или терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.), поскольку безопасность и фармакокинетика препарата не изучались у данной группы пациентов. Применение препарата Линпарза у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени возможно только, если польза превышает потенциальный риск, при этом необходим тщательный мониторинг функции почек пациента и наблюдение на предмет появления нежелательных явлений.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени лёгкой или средней степени (класс А или В по классификации Чайлд-Пью) коррективка дозы не требуется.

Не рекомендуется применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку безопасность и фармакокинетика у данной группы пациентов не изучались.

Пациенты неевропеоидной расы

Имеются ограниченные клинические данные по применению олапариба у пациентов

неевропеоидной расы. Исходя из этнической принадлежности корректировка дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для перорального применения.

Таблетки Линпарза следует проглатывать целиком, не разжёвывая, не измельчая, не растворяя и не разделяя. Таблетки Линпарза можно применять независимо от приёма пищи.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- нарушение функции печени тяжёлой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью)
- нарушение функции почек тяжёлой степени или терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологическая токсичность

Гематологическая токсичность была зарегистрирована у пациентов, получавших олапариб, включая клинические диагнозы и/или лабораторные отклонения слабой или умеренной степени тяжести (1 или 2 степени тяжести по классификации СТСАЕ) — анемия, нейтропения, тромбоцитопения и лимфопения. Терапия препаратом Линпарза не должна быть инициирована, до тех пор, пока состояние пациента не восстановилось после проявления гематологической токсичности, вызванной предшествующей противоопухолевой терапией (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов и количество нейтрофилов должны быть в пределах нормы или ≤ 1 степени тяжести по классификации СТСАЕ). Клинический анализ крови пациента рекомендуется выполнить до начала терапии препаратом Линпарза, с ежемесячным его повторением в течение первых 12 месяцев лечения, и затем, периодически во время лечения для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров.

В случае развития тяжёлой степени гематологической токсичности или возникновения необходимости для частых гемотрансфузий, терапию препаратом Линпарза следует приостановить и провести соответствующее гематологическое обследование. Если отклонения от нормы гематологических показателей сохраняются спустя 4 недели после прекращения приёма Линпарза, рекомендуется проведение исследования костного мозга и/или цитогенетический анализ крови.

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

Общая частота миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ) у пациентов, получавших лечение препаратом Линпарза в ходе клинических исследований монотерапии олапарибом, включая наблюдение за пациентами с целью оценки длительной выживаемости, составила $<1.5\%$, у пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией BRCA, которые ранее получили по меньшей мере два курса химиотерапии, содержащей препараты платины, и находились под наблюдением в течение 5 лет, отмечалась более высокая частота МДС/ОМЛ. В большинстве случаев имел место летальный исход. Длительность терапии олапарибом у пациентов с развившимся впоследствии МДС/ОМЛ колебалась

от <6 месяцев до >4 лет.

При подозрении на МДС/ОМЛ пациента следует направить к гематологу для дальнейшего обследования, включая анализ костного мозга и забор крови для цитогенетического исследования. При подтверждении наличия МДС/ОМЛ после исследования на предмет пролонгированной гематологической токсичности рекомендуется отменить препарат Линпарза и назначить больному соответствующую терапию.

Пневмонит

Пневмонит, включая случаи с летальным исходом, отмечен у <1.0% пациентов, получавших препарат Линпарза в ходе клинических исследований. Сообщения о пневмоните характеризовались наличием предрасполагающих факторов (рак и/или метастазы в лёгких, фоновое заболевание лёгких, курение в анамнезе и/или предшествующие химиотерапия и лучевая терапия, и эти сообщения не имели клинической закономерности. В случаях, когда у пациента отмечается появление новых симптомов или ухудшение уже имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы, таких как одышка, кашель и лихорадка, или выявлены изменения при рентгенологическом исследовании, то терапию препаратом Линпарза следует приостановить и незамедлительно провести обследование пациента. При подтверждении диагноза пневмонит терапию препаратом Линпарза следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Эмбриофетальная токсичность

За счёт своего механизма действия (ингибирование PARP) олапариб может вызвать нарушение развития плода в случае приёма его беременной женщиной. Доклинические исследования на крысах показали, что олапариб оказывает неблагоприятное влияние на эмбриофетальную выживаемость и индуцирует развитие значительных дефектов у плода при экспозициях ниже ожидаемых при рекомендуемой человеческой дозе препарата 300 мг 2 раза в сутки.

Беременность/контрацепция

Препарат Линпарза не следует применять во время беременности. Женщины детородного возраста должны использовать два вида надёжной контрацепции перед началом терапии препаратом Линпарза, во время терапии и в течение 1 месяца после приёма последней дозы препарата. Рекомендуется использовать два высокоэффективных и дополняющих друг друга вида контрацепции. Мужчины и их партнёры детородного возраста должны использовать надёжную контрацепцию во время терапии и в течение 3 месяцев после приёма последней дозы препарата Линпарза.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется одновременное применение препарата Линпарза с ингибиторами СУРЗА сильного или умеренного действия. При необходимости комбинации с ингибитором СУРЗА сильного или умеренного действия дозу препарата Линпарза следует снизить.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Линпарза с индукторами СУРЗА сильного или умеренного действия. В случае если пациенту, уже получающему препарат Линпарза, требуется терапия индуктором изоферментов СУРЗА сильного или умеренного действия, лечащему врачу необходимо учитывать, что эффективность препарата Линпарза может существенно снижаться.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке 100 мг или 150 мг, иными словами, препарат практически не содержит натрия.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Линпарза у детей и подростков не

установлены. Данные отсутствуют.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Данные клинических исследований комбинации олапариба с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, включая препараты влияющие на ДНК, свидетельствуют о потенцировании и удлинении миелосупрессивной токсичности. Доза препарата Линпарза, рекомендуемая в качестве монотерапии, является не подходящей для комбинированного применения с миелосупрессивными противоопухолевыми лекарственными средствами.

Совместное применение олапариба в комбинации с вакцинами или иммуносупрессивными средствами не изучалось. В связи с этим, следует соблюдать осторожность и внимательно контролировать состояние пациентов в случае назначения иммуносупрессивных лекарственных препаратов в комбинации с препаратом Линпарза.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на олапариб

Метаболический клиренс олапариба происходит преимущественно с участием изоферментов CYP3A4/5.

Клиническое исследование по изучению влияния итраконазола, как известного ингибитора CYP3A показало, что одновременное применение его с олапарибом увеличивает среднее значение C_{max} олапариба на 42% (90% ДИ: 33-52%) и значение площади под кривой (AUC) на 170% (90% ДИ: 144-197%). В связи с этим, не рекомендуется одновременное применение препарата Линпарза с сильными (итраконазол, телитромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром или кобициклатом, боцепревир, талапревир) или умеренными (эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил) ингибиторами изофермента CYP3A. При острой необходимости одновременного применения с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A дозу препарата Линпарза следует снизить. Рекомендуется снижение дозы препарата Линпарза до 100 мг два раза в день (эквивалентно общей суточной дозе 200 мг) при назначении с сильным ингибитором CYP3A или 150 мг два раза в день (эквивалентно общей суточной дозе 300 мг) при назначении с умеренным ингибитором CYP3A.

Поскольку грейпфрутовый сок является ингибитором CYP3A, его не рекомендуется употреблять во время терапии препаратом Линпарза.

Клиническое исследование по изучению влияния рифампицина, как известного индуктора CYP3A показало, что одновременное применение его с олапарибом снижает среднее значение C_{max} олапариба на 71% (90% ДИ: 76-67%) и AUC на 87% (90% ДИ: 89-84%). В связи с этим, не рекомендуется одновременное применение препарата Линпарза с сильными индукторами изофермента CYP3A (фенитоин, рифампицин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал и зверобой продырявленный), в связи с возможным существенным снижением эффективности препарата Линпарза. Величина эффекта умеренных и сильных индукторов (эфавиренз, рифабутин) на экспозицию олапариба не установлена, поэтому одновременное применение препарата Линпарза с этими лекарственными препаратами не рекомендуется.

Влияние олапариба на другие лекарственные препараты

Олапариб ингибирует изофермент цитохрома CYP3A4 *in vitro*, и возможно является лёгким ингибитором CYP3A *in vivo*. В связи с этим, следует соблюдать осторожность при совместном применении субстратов CYP3A4 и субстратов с узким терапевтическим диапазоном, таких как симвастатин, цизаприд, циклоспорин,

алкалоиды спорыньи, фентанил, пимозид, сиролimus, такролимус и кветиапин с олапарибом. Рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациентов, получающих субстраты CYP3A с узким терапевтическим диапазоном одновременно с олапарибом.

Индукция CYP1A2, 2B6 и 3A4 была продемонстрирована *in vitro*, причем наиболее вероятно, что CYP2B6 индуцируется в клинически значимой степени. Также нельзя исключать возможность олапариба индуцировать CYP2C9, CYP2C19 и P-*gp*. При совместном применении олапариб может снижать экспозицию субстратов этих метаболических ферментов и белка-переносчика. Эффективность некоторых гормональных контрацептивов может снижаться при совместном применении с олапарибом.

In vitro олапариб ингибирует эффлюксный переносчик P-*gp* (IC₅₀ = 76 μM), поэтому нельзя исключать, что олапариб может вызывать клинически значимые лекарственные взаимодействия с субстратами P-*gp*, такими как симвастатин, правастатин, дабигатран, дигоксин и колхицин. Рекомендуется соответствующий клинический мониторинг пациентов, получающих олапариб с субстратами P-*gp* одновременно.

В условиях *in vitro* олапариб ингибирует BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 и MATE2K. Нельзя исключать, что олапариб может увеличивать экспозицию субстратов BCRP (метотрексат, розувастатин), OATP1B1 (бозентан, глибенкламид, репаглинид, статины и валсартан), OCT1 (метформин), OCT2 (сывороточный креатинин), OAT3 (фуросемид и метотрексат), MATE1 (метформин) и MATE2K (метформин). В частности, следует с осторожностью назначать олапариб одновременно с любым лекарственным средством из группы статинов.

Комбинация с анастрозолом, летрозолом и тамоксифеном

Проведенное клиническое исследование по изучению комбинации олапариба с анастрозолом, летрозолом или тамоксифеном не показало значимого взаимодействия олапариба с анастрозолом и летрозолом, в то время как тамоксифен снижал экспозицию олапариба на 27%. Клиническая значимость этого эффекта неизвестна. Олапариб не влияет на фармакокинетику тамоксифена.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция у женщин

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать беременности в период применения препарата Линпарза, и на момент начала терапии исключить вероятность беременности. Всем женщинам, не достигшим менопаузы, перед началом лечения и регулярно на протяжении лечения необходимо проводить тест на определение беременности.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендовано использовать два вида надёжной высокоэффективной и дополняющей друг друга контрацепции перед началом терапии, во время терапии и в течение 1 месяца после приёма последней дозы препарата Линпарза, в случае если выбранным методом контрацепции не является воздержание.

Необходимо учитывать, что олапариб может снижать экспозицию субстратов CYP2C9 через индукцию фермента и эффективность некоторых гормональных контрацептивов может снижаться при одновременном применении с олапарибом. В связи с этим, во время лечения необходимо рассмотреть возможность использования дополнительного негормонального метода контрацепции. Для пациенток с гормонозависимым раком следует рассмотреть два негормональных метода контрацепции.

Контрацепция у мужчин

Неизвестно, присутствует ли олапариб или его метаболиты в семенной жидкости.

Пациенты мужского пола должны использовать презерватив во время терапии и в течение 3 месяцев после приёма последней дозы препарата Линпарза при половом контакте с беременной женщиной или женщиной репродуктивного возраста. Партнёрши пациентов-мужчин также должны использовать высокоэффективную контрацепцию. Пациенты не должны являться донорами спермы во время терапии и в течение 3 месяцев после приёма последней дозы препарата Линпарза.

Беременность

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность, включая серьёзные тератогенные эффекты и влияние на эмбриофетальную выживаемость у самок крыс при более низких системных экспозициях, чем наблюдаемые у людей при применении олапариба в терапевтических дозах. Отсутствуют данные о применении олапариба у беременных женщин. Исходя из механизма действия олапариб не следует применять во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, которые не используют надёжные методы контрацепции во время терапии и в течение 1 месяца после приёма последней дозы.

Кормление грудью

Исследования экскреции олапариба в грудное молоко животных не проводились. Неизвестно, выделяется ли олапариб или его метаболиты в грудное молоко женщин. Учитывая фармакологические свойства препарата, грудное вскармливание противопоказано во время лечения олапарибом и в течение 1 месяца после приёма последней дозы.

Фертильность

Отсутствуют клинические данные о влиянии на фертильность. В исследованиях на животных не наблюдалось влияния олапариба на функцию оплодотворения, но было выявлено нежелательное влияние на эмбриофетальную выживаемость.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Линпарза оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты, которые принимают препарат, могут испытывать усталость, астению или головокружение. Пациентам с такими симптомами следует с осторожностью водить автотранспорт или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Терапия препаратом Линпарза ассоциировалась с нежелательными реакциями слабой или умеренной степени тяжести (1 или 2 степень по классификации СТСАЕ), не требующими прекращения терапии. Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований у пациентов, получавших монотерапию препаратом Линпарза (>10%), были тошнота, повышенная утомляемость, анемия, рвота, диарея, снижение аппетита, головная боль, дисгевзия, кашель, нейтропения, одышка, головокружение, диспепсия, лейкопения, тромбоцитопения.

Нежелательными реакциями ≥ 3 степени тяжести, возникшими у > 2% пациентов, были анемия (16%), нейтропения (5%), повышенная утомляемость /астения (5%), лейкопения (3%) и тромбоцитопения (3%).

Нежелательными реакциями, которые наиболее часто приводили к приостановке терапии препаратом и/или снижению дозы при монотерапии были анемия (16.7%), рвота (6.3%), тошнота (6.2%), повышенная утомляемость /астения (6.1%) и нейтропения (6.0%). Нежелательными реакциями, которые наиболее часто приводили к окончательной отмене препарата, были анемия (1.7%), тромбоцитопения (0.8%),

повышенная утомляемость/астения (0.7%) и тошнота (0.7%).

При применении препарата Линпарза в комбинации с бевацизумабом профиль безопасности в целом соответствовал профилю безопасности этих препаратов, применяемых по отдельности.

Нежелательные реакции приводили к приостановке терапии и/или снижению дозы олапариба у 57.4 % пациентов при применении комбинации олапариб/бевацизумаб и к окончательной отмене комбинированной терапии олапариб/бевацизумаб и плацебо/бевацизумаб у 20.4 % и 5.6 % пациентов, соответственно. Нежелательными реакциями, которые чаще всего приводили к приостановке терапии и/или снижению дозы, были анемия (20.6 %) и тошнота (7.5 %). Нежелательными реакциями, которые чаще всего приводили к окончательной отмене терапии, были анемия (3.6 %), тошнота (3.4 %) и повышенная утомляемость/астения (1.5 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Профиль безопасности основан на объединённых данных 2901 пациентов с солидными опухолями, получавших монотерапию препаратом Линпарза в ходе клинических исследований в рекомендованной дозе.

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований с пациентами, получающими монотерапию препаратом Линпарза.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и системе органов. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, не может быть оценена).

Таблица 1. Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

	Нежелательные реакции	
Система органов	Частота развития всех степеней тяжести по классификации СТСАЕ	Частота развития 3 степени тяжести и выше по классификации СТСАЕ
Доброкачественные, злокачественные и неопределенной злокачественности новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто Миелодиспластический синдром / Острый миелолейкоз	Нечасто Миелодиспластический синдром / Острый миелолейкоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто Анемия ^a , Нейтропения ^a , Тромбоцитопения ^a , Лейкопения ^a Часто Лимфопения ^a	Очень часто Анемия ^a Часто Нейтропения ^a , Тромбоцитопения ^a , Лейкопения ^a Нечасто Лимфопения ^a
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто Гиперчувствительность ^a , Ангионевротический отек*	Редко Гиперчувствительность ^a

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто Снижение аппетита	Нечасто Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто Головокружение, Головная боль, Дисгевзия	Нечасто Головокружение, Головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто Кашель ^a , Одышка ^a	Часто Одышка ^a Нечасто Кашель ^a
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто Рвота, Диарея, Тошнота, Диспепсия Часто Стоматит ^a , Боль в верхней части живота	Часто Рвота, Диарея, Тошнота Нечасто Стоматит ^a , Боль в верхней части живота Редко Диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Сыпь ^a Нечасто Дерматит ^a Редко Узловатая эритема	Нечасто Сыпь ^a
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто Повышенная утомляемость (в т.ч. астения)	Часто Повышенная утомляемость (в т.ч. астения)
Лабораторные и инструментальные тесты	Часто Повышение креатинина в плазме крови Нечасто Увеличение среднего объема клеток крови	Нечасто Повышение креатинина в плазме крови

^a Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз включает предпочтительные термины (ПТ): острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром и миелоидный лейкоз; Анемия включает такие ПТ: анемия, макроцитарная анемия, эритропения, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, нормохромная анемия, нормохромная нормоцитарная анемия, нормоцитарная анемия и снижение количества эритроцитов; Нейтропения включает такие ПТ: агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, снижение количества гранулоцитов, гранулоцитопения, идиопатическая нейтропения, нейтропения, нейтропеническая инфекция, нейтропенический сепсис и снижение количества нейтрофилов; Тромбоцитопения включает такие ПТ: снижение количества тромбоцитов, снижение образования тромбоцитов, снижение тромбокриты и тромбоцитопения; Лейкопения включает такие ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов;

Лимфопения включает такие ПТ: снижение количества лимфоцитов, лимфопения;
Дисгевзия включает такие ПТ: дисгевзии, расстройства вкуса;
Кашель включает такие ПТ: кашель, продуктивный кашель;
Одышка включает такие ПТ: одышка, одышка при физической нагрузке;
Стоматит включает такие ПТ: афтозной язвы, язвы во рту, стоматит;
Сыпь включает такие ПТ: эксфолиативная сыпь, генерализованная эритема, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь и зудящая сыпь;
Гиперчувствительность включает такие ПТ: лекарственная гиперчувствительность и гиперчувствительность;
Дерматит включает такие ПТ: дерматит, аллергический дерматит и эксфолиативный дерматит.
* Согласно данным, полученным в пострегистрационном периоде

Описание некоторых нежелательных реакций

Гематологическая токсичность

Анемия и другие явления гематологической токсичности в ходе исследований были в основном низкой степени тяжести (1 или 2 степени по классификации СТСАЕ), однако было отмечено и развитие явлений 3 степени тяжести и выше. Анемия была наиболее частой нежелательной реакцией ≥ 3 степени тяжести, наблюдаемой в клинических исследованиях. Медиана времени до первого проявления анемии составляла приблизительно 4 недели (около 7 недель для явлений ≥ 3 степени тяжести). Лечение анемии заключалось в приостановке терапии препаратом Линпарза и снижением дозы, и в соответствующих случаях переливанием крови.

В клинических исследованиях с лекарственной формой в виде таблеток, частота нежелательных реакций анемии составляла 39.2% (≥ 3 степень тяжести 17.2%), а частота приостановок применения, снижений дозы и отмены препарата из-за анемии составила 17.8%, 11.1% и 2.2%, соответственно; 21.5% пациентов, получавших олапариб, нуждались в одной или более процедуре переливания крови. Было отмечено соотношение «воздействие-ответ» между олапарибом и снижением гемоглобина. В клинических исследованиях препарата Линпарза частота смещений (снижений) со степенью тяжести по классификации СТСАЕ ≥ 2 от базовой линии составила, гемоглобин 20%, абсолютные нейтрофилы 20%, тромбоциты 5%, лимфоциты 30% и лейкоциты 20% (все% приблизительно).

Частота увеличения среднего объема эритроцитов с низкого или нормального (исходный уровень) до выше верхнего предела нормы составила приблизительно 68%. После отмены терапии уровни возвращались к норме и не имели никаких клинических последствий.

Рекомендуется контроль общего анализа крови до начала терапии, и ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии, и затем — периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии, снижения дозы и/или назначения дополнительного лечения.

Миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз

В клинических исследованиях применения препарата в качестве монотерапии в терапевтических дозах при всех показаниях серьезные нежелательные реакции в форме МДС/ОМЛ возникали редко (0.4 %). Частота встречаемости составила 0.5 %, включая явления, о которых сообщалось в течение длительного периода наблюдения в отношении безопасности (частота рассчитана на основе общей популяции для оценки безопасности из 16 108 пациентов, получивших минимум одну дозу олапариба внутрь в рамках клинических исследований). У всех пациентов, которые ранее получали химиотерапию препаратами платины, были потенциальные факторы, способствующие развитию МДС/ОМЛ. Многие пациенты также получали другие препараты, повреждающие ДНК, и лучевую терапию. Большинство сообщений

касалось носителей герминальной мутации гена предрасположенности к раку молочной железы 1 или 2 (gBRCA1/2). Частота случаев МДС/ОМЛ среди пациентов с мутацией gBRCA1 и gBRCA2 была сходной (2.3 % и 1.6 % соответственно). У некоторых пациентов в анамнезе был рак или дисплазия костного мозга.

У пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией BRCA, которые ранее получали не менее двух курсов платиносодержащей химиотерапии и получали исследуемое лечение до прогрессирования заболевания (исследование SOLO2, лечение олапарибом ≥ 2 лет у 45 % пациентов), частота МДС/ОМЛ составляла 8.2 % у пациентов, получавших олапариб, и 4 % у пациентов, получавших плацебо, при последующем наблюдении в течение 5 лет. В группе олапариба 9 из 16 случаев МДС/ОМЛ произошли после прекращения приема олапариба в период последующего наблюдения для оценки выживаемости. Частота МДС/ОМЛ наблюдалась в контексте увеличения общей выживаемости в группе олапариба и позднего начала МДС/ОМЛ. Риск МДС/ОМЛ остается на уровне <1.5 % через 5 лет наблюдения при применении терапии первой линии, когда поддерживающая терапия олапарибом проводится после одного курса платиносодержащей химиотерапии в течение 2 лет (1.2 % в исследовании SOLO1 и 0.7 % в исследовании PAOLA-1).

Прочие лабораторные показатели

В клинических исследованиях с препаратом Линпарза частота смещений (повышений) уровня креатинина в крови от исходной степени ≥ 2 составила приблизительно 11%. Данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали медианное увеличение до 23% от исходного, которое оставалось неизменным и вернулось к исходному уровню после отмены терапии, без очевидных клинических последствий. У 90% пациентов увеличение уровня креатинина было 0 степени тяжести и у 10% - 1 степени тяжести на исходном уровне.

Явления желудочно-кишечной токсичности

Тошнота была одним из первых проявлений нежелательных явлений, и как правило, отмечалась очень рано в течение первого месяца лечения препаратом Линпарза у большинства пациентов. Рвота также была одним из первых проявлений нежелательных явлений и отмечалась рано в течение первых двух месяцев лечения препаратом Линпарза у большинства пациентов. были периодическими у большинства пациентов. И тошнота, и рвота купировались приостановкой терапии, снижением дозы и/или применением противорвотных средств. Профилактический приём противорвотных средств не требуется.

При поддерживающей монотерапии первой линии рака яичников пациенты испытывали тошноту (77% в группе олапариба, 38% в группе плацебо), рвоту (40% в группе олапариба, 15% в группе плацебо), диарею (34% в группе олапариба, 25% в группе плацебо) и диспепсию (17% в группе олапариба, 12% в группе плацебо). Тошнота привела к отмене препарата у 2.3% пациентов, получавших олапариб (2 степень тяжести нежелательных явлений) и 0.8% пациентов, получавших плацебо (1 степень тяжести); 0.8% и 0.4% пациентов, получавших олапариб, прекратили лечение в связи с развившейся рвотой и диспепсией низкой степени тяжести (2 степень по классификации CTCAE), соответственно. Пациенты, получавшие олапариб или плацебо не прекращали лечение в связи с диареей. Тошнота привела к приостановке терапии и снижению дозы у 14% и 4%, пациентов, получавших олапариб, соответственно. Рвота привела к приостановке терапии у 10% пациентов, получавших олапариб; пациенты, получавшие олапариб, не испытывали рвоту, приведшую к снижению дозы.

Дети

Исследования с участием детей не проводились.

Особые популяции

Данные по безопасности у пациентов неевропеоидной расы ограничены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед» в Республике Казахстан

e-mail: adverse.events.kz@astrazeneca.com,

или по ссылке: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

4.9 Передозировка

Имеется ограниченный опыт передозировки олапарибом. Не было отмечено неожиданных нежелательных реакций у пациентов, принимавших суточную дозу до 900 мг таблеток олапариба в течение двух дней. Симптомы передозировки не установлены. Отсутствует специфическое лечение в случае передозировки препаратом Линпарза. В случае передозировки врачи должны следовать общим поддерживающим мерам и назначить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Поли (АДФ-рибозо) полимеразы (PARP) ингибиторы. Олапариб.

Код АТХ L01XK01

Механизм действия

Олапариб является сильным ингибитором человеческих ферментов поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP) - PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Было показано, что олапариб ингибирует рост определённых линий опухолевых клеток *in vitro* и рост опухоли *in vivo* в качестве монотерапии и в сочетании с традиционной химиотерапией.

Ферменты PARP необходимы для эффективной репарации односторонних разрывов ДНК. Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматин PARP самостоятельно видоизменился и отделился от ДНК, чтобы облегчить доступ для ферментов базовой эксцизионной репарации (БЭР). Когда олапариб связывается с активным участком фермента PARP, который связан с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения комплекса PARP-ДНК и возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация путем гомологичной рекомбинации (РГР), для которой требуются функциональные гены BRCA1 и BRCA2, эффективна при репарации этих двунитевых разрывов ДНК. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации путем гомологичной рекомбинации, такие как BRCA1 или BRCA2, двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены, что приводит к существенному нарушению гомологичной рекомбинации (HRD). Вместо этого активируются альтернативные и ошибочные пути, такие как классический нехомологичный путь соединения концов

(NHEJ), что приводит к высокой степени нестабильности генома. После нескольких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, т.к. они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками. На путь РГР могут негативно влиять другие механизмы, хотя приводящие к этому отклонения и их проявления не до конца известны. Отсутствие полностью функционального пути РГР является одним из ключевых факторов, определяющих чувствительность к препаратам платины клеток при раке яичников и, возможно, других видов рака.

Фармакодинамические эффекты

В *in vivo* моделях с дефицитом BRCA1/2 олапариб, введенный после терапии препаратом платины, приводил к задержке прогрессирования опухоли и увеличивал общую выживаемость по сравнению с терапией только препаратом платины, что коррелировало с периодом поддерживающего лечения олапарибом.

Обнаружение мутаций BRCA1/2

Генетическое тестирование с помощью валидированного метода должно быть проведено опытной лабораторией. В различных исследованиях использовалось локальное или центральное тестирование образцов крови и/или опухоли на наличие герминальных и/или соматических мутаций BRCA1/2. В большинстве исследований изучали ДНК, полученную из образца ткани или крови, при этом в исследовательских целях проводился анализ цоДНК. В зависимости от использованного теста и консенсуса международной классификации, мутации BRCA1/2 классифицированы как злокачественные/предположительно злокачественные или патогенные/вероятно патогенные. Положительный статус нарушения гомологичной рекомбинации (HRD) может быть определен путем обнаружения мутации BRCA1/2, классифицированной как злокачественная/предположительно злокачественная или патогенная/вероятная патогенная. Для определения положительного статуса HRD обнаружение этих мутаций может быть объединено с положительной оценкой HRD.

Обнаружение геномной нестабильности

Связанные с нарушением гомологичной рекомбинации геномные изменения, которые изучались в исследовании PAOLA-1, включают потерю гетерозиготности во всем геноме, теломерный аллельный дисбаланс и крупномасштабный переход, которые являются стабильными показателями с заранее определенными критериями и оценками. Общая оценка геномной нестабильности (GIS), также называемая оценкой HRD, определяется при использовании комбинированных измерений и соответствующих показателей для оценки степени специфических геномных aberrаций, накопленных в опухолевых клетках. Более низкий балл свидетельствует о более низкой вероятности нарушения гомологичной рекомбинации опухолевых клеток, а более высокий балл говорит о более высокой вероятности такого нарушения во время сбора образца относительно экспозиции препаратов, повреждающих ДНК. Для определения положительного статуса GIS следует использовать валидированные предельные значения.

Положительный статус HRD может быть определен с помощью составной оценки по GIS геномных изменений, связанных с нарушением гомологичной рекомбинации, при проведении анализа опытной лабораторией с использованием валидированного метода тестирования.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические данные об эффективности и безопасности олапариба получены в пяти исследованиях Фазы III (SOLO1, SOLO2, OlympiAD, PAOLA-1, PROfound).

Поддерживающая терапия первой линии запущенного рака яичников с мутацией

BRCA Исследование SOLO1

Безопасность и эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии изучались у пациентов с вновь диагностированным распространённым (III-IV стадия FIGO) серозным или эндометриoidным раком яичников высокой степени злокачественности с мутацией BRCA1/2 (BRCA1/2м) после завершения платиносодержащей химиотерапии первой линии в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании Фазы III. В исследование были рандомизированы 391 пациент в соотношении 2:1, которые получали либо препарат Линпарза в дозе 300 мг, взятых как 2 таблетки по 150 мг, два раза в день, либо плацебо. Пациенты были стратифицированы по ответу на платиносодержащую химиотерапию первой линии: полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО). Лечение продолжалось до радиологического подтверждения прогрессирования фонового заболевания, недопустимой токсичности или в течение максимум 2 лет. Для пациентов, у которых сохранялся полный клинический ответ т.е. отсутствие радиологического подтверждения признаков заболевания, максимальная продолжительность лечения составила 2 года, однако пациенты с радиологическим подтверждением о сохранении стабильного статуса т.е. отсутствие доказательств о прогрессировании заболевания могли продолжать получать препарат Линпарза дольше 2 лет.

Пациенты с герминальными или соматическими мутациями в гене BRCA1/2 были выявлены проспективно либо с помощью тестирования крови на герминальную мутацию путём локального теста (n=208) или центрального теста (n=181), либо с помощью тестирования образца опухоли путём локального теста (2 пациента). С помощью центрального тестирования на герминальную мутацию были выявлены вредные или предположительно вредные мутации у 95.3% (365/383) и 4.7% (18/383) пациентов, соответственно. Крупные перестройки в генах BRCA1/2 были выявлены у 5.5% (21/383) рандомизированных пациентов. Статус герминальной мутации BRCA у пациентов, включённых в исследование после локального тестирования был подтверждён ретроспективно центральным тестированием. Ретроспективное тестирование пациентов с имеющимися образцами опухоли было проведено с использованием центрального тестирования и показало успешные результаты у 341 пациента, из которых 95% имели приемлемую мутацию (известную, у 47 пациентов или вероятно патогенную, у 277 пациентов), и у 2 пациентов с герминальной мутацией BRCA дикого типа было подтверждено наличие только соматической мутации BRCA. В исследовании SOLO1 389 пациентов имели герминальная мутация BRCA1/2 и 2 пациента имели соматическую мутацию BRCA1/2.

Демографические и исходные характеристики в основном были пропорциональны между группами лечения олапарибом и плацебо. Возрастная медиана составляла 53 года в обеих группах. Рак яичников являлся первичным основным заболеванием у 85% пациентов. Наиболее частым гистологическим типом являлся серозный (96%), эндометриoidная гистология была зафиксирована у 2% пациентов. Показатель общего состояния по шкале ECOG у большинства пациентов равнялся 0 (78%), данные относительно пациентов с показателем общего состояния от 2 до 4 отсутствуют. Шестьдесят три процента (63%) пациентов перенесли открытую циторедуктивную операцию и из них у большинства (75%) не имелось макроскопического остаточного заболевания. Интервальная циторедуктивная операция была проведена у 35% пациентов и из них у 82% не отмечено макроскопического остаточного заболевания. Семи пациентам (с IV стадией) не была проведена циторедуктивная операция. Все пациенты получали терапию препаратом платины первой линии. Не было никаких признаков заболевания в момент включения в исследование (ПО), определяемых как отсутствие радиологического доказательства заболевания и ракового антигена 125 (CA-125) в пределах нормального диапазона, у

73% и 77% пациентов в группах олапариба и плацебо, соответственно. ЧО, определяемый как наличие любых измеряемых или неизменяемых поражений на исходном уровне, или повышенный уровень СА-125, отмечен у 27% и 23% пациентов в группах олапариба и плацебо, соответственно. Девяносто три процента (93%) пациентов были рандомизированы в течение 8 недель после принятия последней дозы химиотерапии препаратом платины. Пациенты, которые получали бевацизумаб, были исключены из исследования, поэтому данные по безопасности и эффективности у пациентов, получавших олапариб, которые ранее получали бевацизумаб отсутствуют. Имеются очень ограниченные данные у пациентов с соматической мутацией BRCA. Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемое как время от рандомизации до прогрессирования по оценке исследователя с использованием модифицированных Критериев Оценки Ответа при Солидных Опухолях (RECIST) 1.1, или смерть. Вторичные конечные точки эффективности включали время от рандомизации до второго прогрессирования или смерти (ВБП2), общую выживаемость (ОВ), время от рандомизации до прекращения лечения или смерти (ВПЛ), время от рандомизации до первой последующей противоопухолевой терапии или смерти (ВППТ) и качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ). У пациентов опухоль оценивали на исходном уровне и через каждые 12 недель в течение 3 лет, и затем через каждые 24 недели относительно даты рандомизации, до объективного радиологического прогрессирования заболевания. Исследование продемонстрировало клинически значимое и статистически значимое улучшение ВБП при применении олапариба по сравнению с плацебо. Оценка исследователя ВБП была подтверждена заслепленной независимой центральной радиологической оценкой ВБП. В момент анализа ВБП промежуточные данные по ОВ были незрелыми (21%), с ОР 0.95 (95% ДИ 0.60, 1.53; р-значение=0.9). Результаты по эффективности представлены в Таблице 2 и на Рисунках 1 и 2.

Таблица 2. Результаты эффективности у вновь диагностированных пациентов с распространённым раком яичников с мутацией BRCA1/2 в исследовании SOLO1

	Олапариб 300 мг дрс	Плацебо ^С
ВБП (51% зрелость)^а		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Медиана времени (месяцев)	НД	13.8
ОР (95% ДИ) ^б	0.30 (0.23-0.41)	
Р-значение (2-стороннее)	p<0.0001	
ВБП2 (31% зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Медиана времени (месяцев)	НД	41.9
ОР (95% ДИ) ^С	0.50 (0.35-0.72)	
Р-значение (2-стороннее)	p=0.0002	
ВППТ (49% зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Медиана времени (месяцев)	51.8	15.1
ОР (95% ДИ) ^С	0.30 (0.22-0.40)	
Р-значение* (2-стороннее)	p<0.0001	

^а Исходя из расчёта по методу Каплан-Мейера, пропорция пациентов без прогрессирования в течение 24 и 36 месяцев составила 74% и 60% при применении олапариба и 35% и 27% при применении плацебо; медиана времени последующего наблюдения составила 41 месяц по обеим группам (олапариб и плацебо).

- b Значение <1 в пользу олапариба. Анализ был проведён с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включая ответ на предыдущую химиотерапию препаратом платины (ПО или ЧО) в качестве ковариаты.
- c Из 94 пациентов в группе плацебо, которые получили последующую терапию, 49 (52%) получили PARP ингибитор.
- * Не контролировалось на предмет множественности.
- дрс Два раза в сутки; НД - Не достигнуто; ДИ - доверительный интервал; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ВБП2 - время до второго прогрессирования или смерти; ОБ - общая выживаемость; ВППТ - время от рандомизации до первой последующей противоопухолевой терапии или смерти.

Рисунок 1. SOLO1: График Каплана-Майера ВБП у вновь диагностированных пациентов с распространённым раком яичников с мутацией BRCA1/2 (51% зрелость - оценка исследователя)

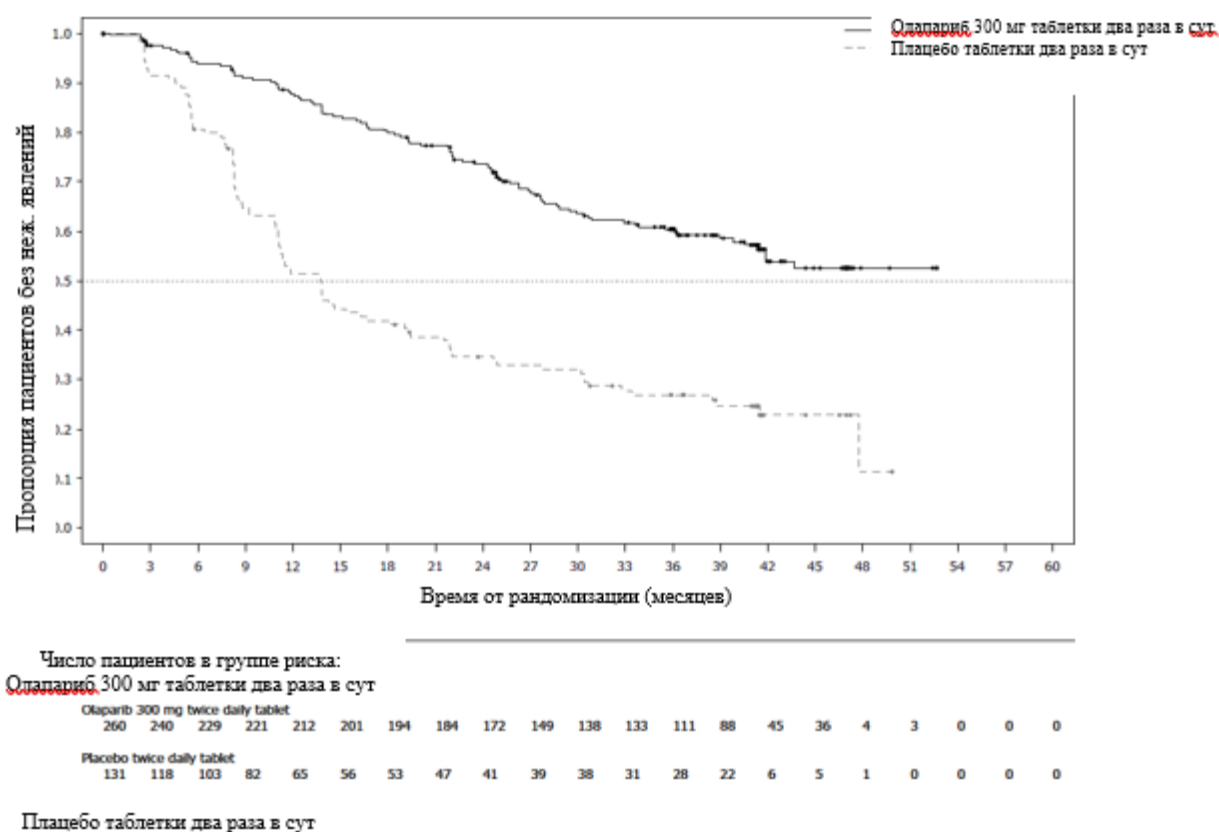
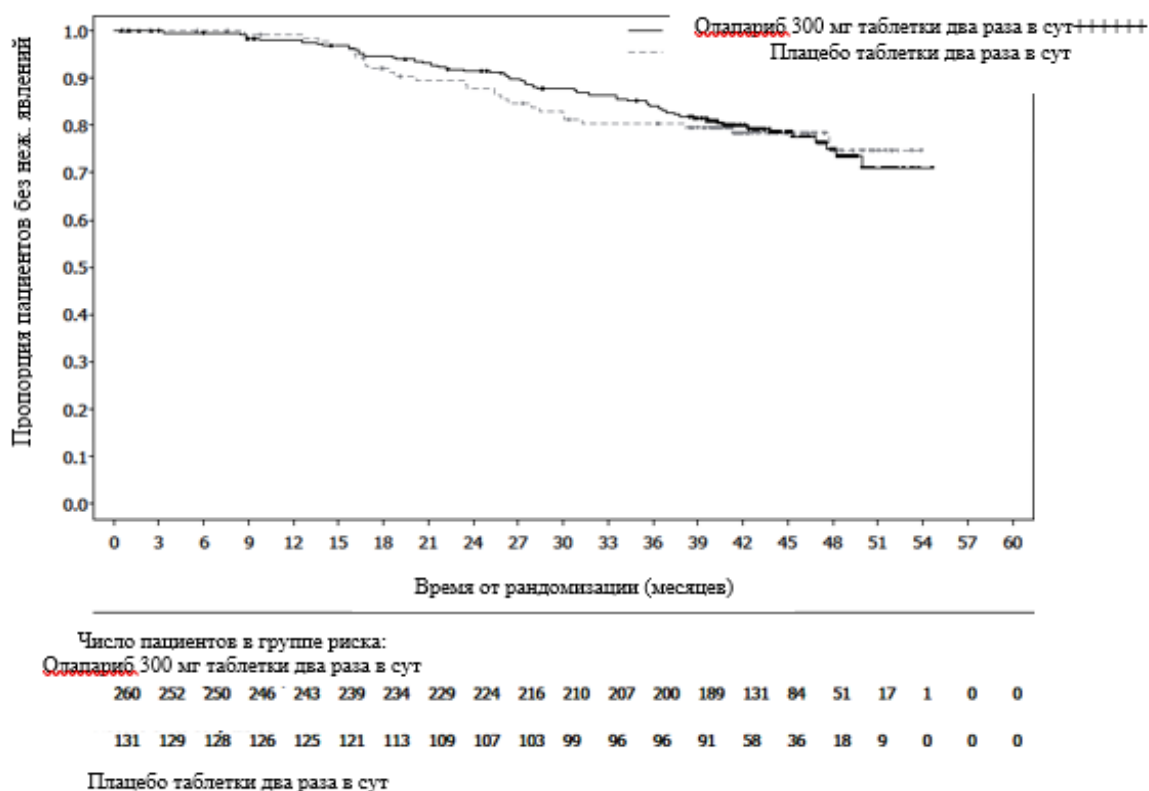


Рисунок 2. SOLO1: График Каплана-Майера ОБ у вновь диагностированных пациентов с распространённым раком яичников с мутацией BRCA1/2 (21% зрелость)



Согласующиеся результаты наблюдались в подгруппах пациентов по признакам заболевания в момент включения в исследование. У пациентов с ПО было ОР 0.34 (95% ДИ 0.24–0.47), медиана ВВП не достигнута в группе олапариба против 15.3 месяцев в группе плацебо. В течении 24 и 36 месяцев, соответственно, 68% и 45% пациентов оставались в ПО в группе олапариба, и 34% и 22% пациентов в группе плацебо. У пациентов с ЧО на момент включения в исследование ОР ВВП составляло 0.31 (95% ДИ 0.18, 0.52 и, медиана ВВП 30.9 месяцев для олапариба против 8.4 месяцев для плацебо). Пациенты с ЧО на момент включения в исследование либо достигли ПО (15% в группе олапариба и 4% в группе плацебо в течении 24 месяцев, оставались в ПО в течении 36 месяцев), либо у них сохранился ЧО/стабилизация заболевания (43% в группе олапариба и 15% в группе плацебо в течении 24 месяцев; 17% в группе олапариба и 15% в группе плацебо в течении 36 месяцев). Пропорция пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после приема последней дозы платиносодержащей химиотерапии составила 3.5% в группе олапариба и 8.4% в группе плацебо.

Поддерживающая терапия платиночувствительного рецидивирующего (ПЧР) рака яичников

Исследование SOLO2

Безопасность и эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с платиночувствительным рецидивирующим раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком с герминальной мутацией BRCA1/2 изучались в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Фазы III. В исследовании сравнивали эффективность поддерживающего лечения препаратом Линпарза в дозе 300 мг, взятых как 2 таблетки по 150 мг, два раза в сутки, принимаемого до прогрессирования заболевания, с лечением плацебо при участии 295 пациентов с ПЧР серозным или эндометриоидным раком яичников (рандомизация в соотношении 2:1: 196 олапариб и 99 плацебо)

высокой степени злокачественности, у которых достигнуты ПО или ЧО после завершения платиносодержащей химиотерапии.

В исследование были включены пациенты, которые получили два или более курсов лечения платиносодержащей химиотерапией, и у которых наблюдался рецидив заболевания через >6 месяцев после завершения предпоследней химиотерапии на основе платины. Пациенты не должны были получать предшествующее лечение олапарибом или другим ингибитором PARP. Пациенты могли предварительно получать терапию бевацизумабом, за исключением применения непосредственно перед рандомизацией.

У всех пациентов на исходном уровне имелось подтверждение герминальной мутации BRCA1/2. Пациенты с мутациями BRCA1/2 были выявлены либо с помощью тестирования крови на герминальную мутацию путём локального теста или центрального теста, либо с помощью тестирования образца опухоли путём локального теста. Крупные перестройки в генах BRCA1/2 были выявлены у 4.7% (14/295) рандомизированных пациентов.

Демографические и исходные характеристики в основном были пропорциональны между группами лечения олапарибом и плацебо. Медиана возраста составила 56 лет в обеих группах. Рак яичников являлся основной опухолью у >80% пациентов. Наиболее частым гистологическим типом являлся серозный (> 90%), эндометриоидная гистология была зафиксирована у 6% пациентов. В группе олапариба 55% пациентов перед включением в исследование прошли только 2 линии предшествующего лечения, а 45% получили 3 или более линий предшествующего лечения. В группе плацебо 61% пациентов получали лишь 2 линии предшествующего лечения, а 39% получили 3 или более линий предшествующего лечения. Показатель общего состояния по шкале ECOG у большинства пациентов равнялся 0 (81%), данные у пациентов с показателем общего состояния от 2 до 4 отсутствуют. Безплатиновый интервал составил >12 месяцев у 60% и >6-12 месяцев у 40% пациентов. Ответ на предыдущую химиотерапию был полным у 47% и частичным у 53% пациентов. В группах олапариба и плацебо 17% и 20% пациентов получили предшествующую терапию бевацизумабом, соответственно.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования, определяемая по оценке исследователя с использованием Критериев Оценки Ответа при Солидных Опухолях 1.1 (RECIST). Вторичные конечные точки эффективности включали ВБП2, ОВ, ВПЛ, ВППТ, время от рандомизации до второй последующей противоопухолевой терапии или смерти (ВВПТ) и КЖСЗ.

В исследовании была достигнута основная цель, установленная исследователем, продемонстрировав статистически значимое улучшение ВБП при применении олапариба по сравнению с плацебо с ОР 0.30 (95% ДИ 0.22-0.41, $p<0.0001$, медиана 19.1 месяцев для олапариба против 5.5 месяцев для плацебо). Оценка исследователя по ВБП была подтверждена заслепленной независимой центральной радиологической проверкой ВБП (ОР 0.25, 95% ДИ 0.18-0.35, $p<0.0001$, медиана 30.2 месяцев для олапариба против 5.5 месяцев для плацебо). В контрольной точке 2 года 43% пациентов, получавших лечение олапарибом, оставались без прогрессирования заболевания по сравнению с только 15% пациентов, получавших плацебо.

Резюме первичных объективных результатов у пациентов с ПЧР раком яичников с герминальной мутацией BRCA1/2 в исследовании SOLO2 представлен в Таблице 3 и на Рисунке 3.

Таблица 3. Резюме первичных объективных результатов у пациентов с ПЧР раком яичников с герминальной мутацией BRCA1/2 в исследовании SOLO2

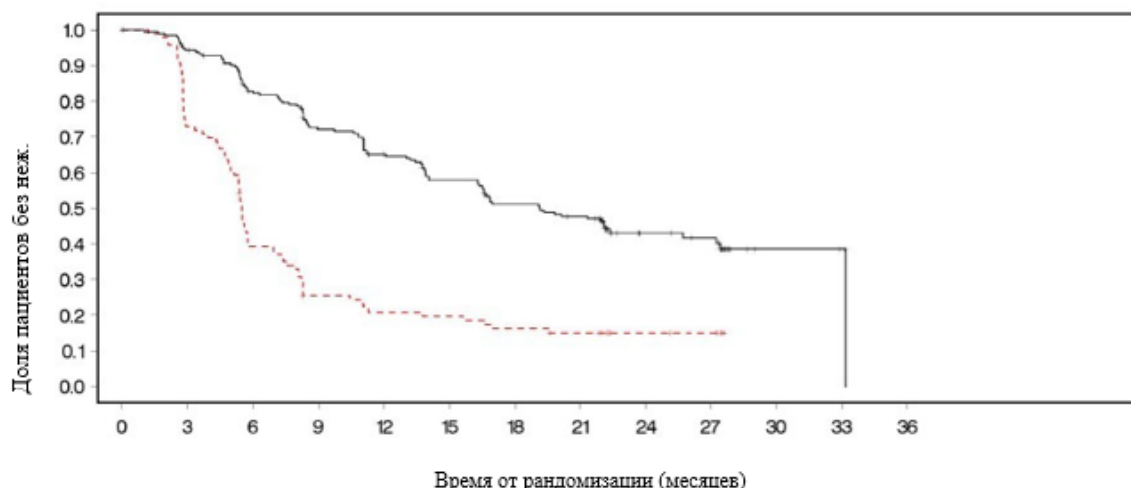
Олапариб 300 мг таблетка	Плацебо
--------------------------	---------

дрс		
ВБП (63% зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	19.1 (16.3-25.7)	5.5 (5.2-5.8)
ОР (95% ДИ) ^а	0.30 (0.22-0.41)	
Р-значение (2-стороннее)	p<0.0001	

^а ОР = Отношение Рисков. Значение <1 в пользу олапариба. Анализ был проведён с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включая ответ на предыдущую химиотерапию препаратом платины (ПО или ЧО), и время до прогрессирования заболевания (>6-12 месяцев и >12 месяцев) в предпоследней платиносодержащей химиотерапии в качестве ковариат.

дрс Два раза в сутки; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ДИ - доверительный интервал

Рисунок 3. SOLO2: График Каплана-Майера ВБП у пациентов с ПЧР раком яичников с герминальной мутацией *BRCA1/2* (63% зрелость - оценка исследователя)



----- Платебо дрс ————— Олапариб 300 мг дрс

Число пациентов в группе риска:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Олапариб 300 мг дрс
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Платебо дрс

дрс Два раза в сутки; ВБП Выживаемость без прогрессирования

При окончательном анализе ОВ (зрелость 61 %) ОР составило 0.74 (95% ДИ 0.54 – 1.00; p = 0.0537; медиана 51.7 месяца для олапариба по сравнению с 38.8 месяца для плацебо), т. е. статистическая значимость не была достигнута. Вторичные конечные точки ВППТ и ВБП2 продемонстрировали стойкое и статистически значимое улучшение при применении олапариба по сравнению с плацебо. Результаты по ОВ, ВППТ и ВБП2 представлены в Таблице 4 и на Рисунке 4.

Таблица 4. Резюме основных результатов вторичных конечных точек у пациентов с ПЧР раком яичников с герминальной мутацией *BRCA1/2* в исследовании SOLO2

	Олапариб 300 мг таблетка дрс	Платебо
ОВ (61 % зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	116:196 (59)	65:99 (66)

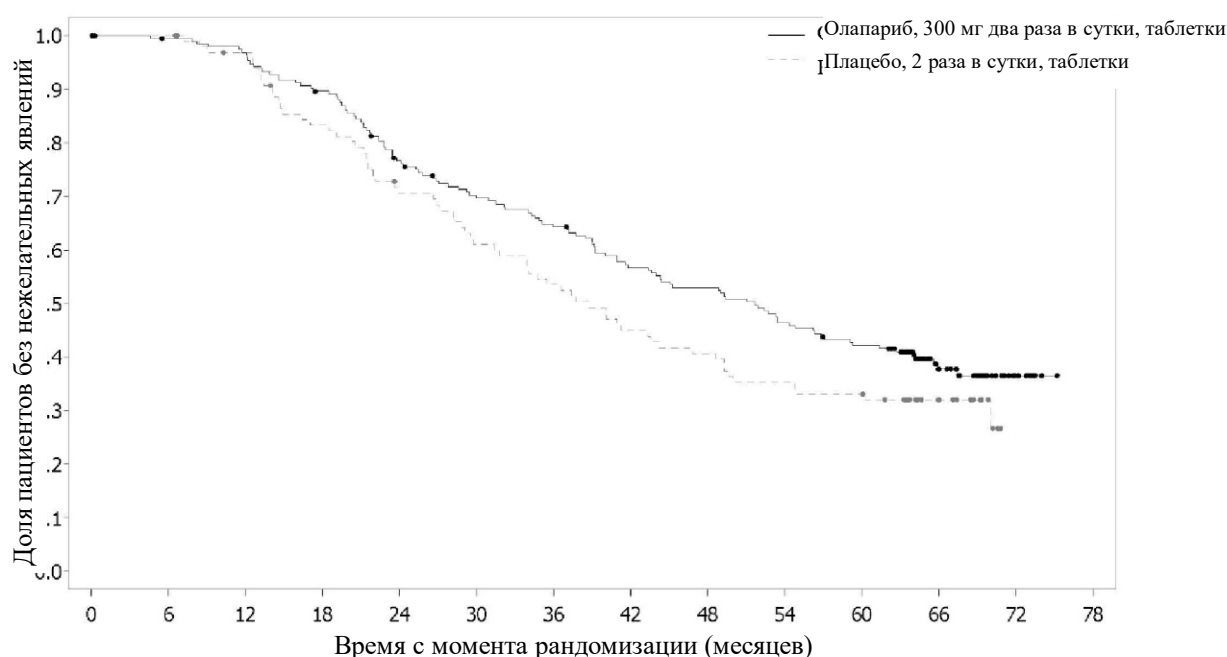
Медиана времени (месяцев) (95 % ДИ)	51.7 (41.5, 59.1)	38.8 (31.4, 48.6)
ОР (95 % ДИ) ^а	0.74 (0.54; 1.00)	
Р-значение (2-стороннее)	p = 0.0537	
ВППТ (58% зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	27.4 (22.6-31.1)	7.2 (6.3-8.5)
ОР (95% ДИ) ^а	0.37 (0.28-0.48)	
Р-значение* (2-стороннее)	p<0.0001	
ВБП2 (40% зрелость)		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	НД (24.1-НД)	18.4 (15.4-22.8)
ОР (95% ДИ) ^а	0.50 (0.34-0.72)	
Р-значение (2-стороннее)	p=0.0002	

* Не контролировалось на предмет множественности.

а ОР = Отношение Рисков. Значение <1 в пользу олапариба. Анализ был проведён с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включая ответ на предыдущую химиотерапию препаратом платины (ПО или ЧО), и время до прогрессирования заболевания (>6-12 месяцев и >12 месяцев) в предпоследней платиносодержащей химиотерапии в качестве ковариат.

Дрс Два раза в сутки; НД - не достигнут; ДИ - доверительный интервал; ВБП2 - время от рандомизации до второго прогрессирования или смерти; ВППТ - Время от рандомизации до начала первой последующей терапии или смерти.

Рисунок 4. Исследование SOLO2: кривая ОБ Каплана-Мейера у пациентов с ПЧР рака яичников с мутацией gBRCA1/2 (61 % зрелости)



Количество пациентов в группе риска:

Олапариб, 300 мг два раза в сутки, таблетки

196 192 187 172 145 130 120 105 98 86 77 39 7 0

Плацебо, 2 раза в сутки, таблетки

99 99 93 79 66 57 50 42 38 33 31 16 0 0

Среди пациентов, включённых в исследование по умеренному развитию заболевания (целевые поражения на исходном уровне), коэффициент объективного ответа 41% был достигнут в группе с применением олапариба против 17% в группе плацебо.

15.0% пациентов, получавших препарат Линпарза, которые были включены в исследование с подтвержденным заболеванием (целевые или нецелевые поражения на исходном уровне) дали полный ответ по сравнению с 9.1% пациентов в группе плацебо.

В момент анализа ВБП медиана продолжительности лечения составила 19.4 месяцев для олапариба и 5.6 месяцев для плацебо. Большинство пациентов оставались на стартовой дозе олапариба 300 мг два раза в сутки. Частота приостановок лечения, снижений дозы, прекращения лечения вследствие нежелательного явления составила 45.1%, 25.1% и 10.8%, соответственно. Наиболее часто приостановка лечения наблюдалась в первые 3 месяца лечения, а снижение дозы в первые 3-6 месяцев лечения. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к приостановке лечения или снижению дозы, являлись анемия, тошнота и рвота.

Данные по исходу, сообщаемому пациентом (ИСП), указывают на отсутствие различий у пациентов, получавших олапариб по сравнению с плацебо, что оценивалось по изменению от исходного уровня по показателям результатов исследования и функциональной оценки терапии рака яичников.

Исследование 19 (D0810C00019)

Безопасность и эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии пациентов с платиночувствительным рецидивирующим раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком после применения двух или более схем лечения препаратами платины, изучались в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Фазы II (Исследование 19). В исследовании сравнивали эффективность поддерживающего лечения препаратом Линпарза в виде капсул в дозе 400 мг, взятых как 8 капсул по 50 мг, два раза в сутки, который применяли до прогрессирования заболевания, с лечением плацебо с участием 265 (136 в группе олапариба и 129 в группе плацебо) пациентов с платиночувствительным рецидивирующим серозным раком яичников высокой степени злокачественности, у которых удалось достичь ответа (ПО или ЧО) после завершения платиносодержащей химиотерапии. Первичной конечной точкой являлась ВБП исходя из оценки исследователя по критериям RECIST 1.0. Вторичные конечные точки эффективности включали ОВ, частоту контроля заболевания (ЧКЗ), которая определялась как подтвержденные ПО/ЧО + СЗ (стабилизация заболевания), КЖСЗ и симптомы заболевания. Также были выполнены исследовательские анализы ВППТ и ВВПТ.

В исследование были включены пациенты, с рецидивом заболевания через >6 месяцев после завершения предпоследней химиотерапии на основе платины. Включение в исследование не требовало подтверждения мутации BRCA1/2 (статус мутации BRCA у некоторых пациентов определялся ретроспективно). Пациенты не должны были получать предшествующее лечение олапарибом или другим ингибитором PARP. Пациенты могли предварительно получать терапию бевацизумабом, за исключением применения непосредственно перед рандомизацией. Повторная терапия олапарибом не разрешалась после прогрессирования заболевания на фоне его применения.

Пациенты с мутациями BRCA1/2 были выявлены либо с помощью тестирования крови на герминальную мутацию путём локального теста или центрального теста, либо с помощью тестирования образца опухоли. Крупные перестройки в генах BRCA1/2 были выявлены у 7.4% (10/136) рандомизированных пациентов.

Демографические и исходные характеристики в основном были пропорциональны между группами с применением олапариба и плацебо. Медиана возраста составила 59 лет в обеих группах. Рак яичников являлся основной опухолью у 86% пациентов. В группе с применением олапариба 44% пациентов прошли предварительно только 2 линии лечения, а 56% получили 3 или более линий лечения. В группе плацебо 49%

пациентов предварительно получили лишь 2 линии, а 51% получили 3 или более линий лечения. Показатель общего состояния по шкале ECOG у большинства пациентов равнялся 0 (77%), данные у пациентов с показателем общего состояния от 2 до 4 отсутствуют. Безплатиновый интервал составил >12 месяцев у 60% и >6-12 месяцев у 40% пациентов. Ответ на предыдущую платиносодержащую химиотерапию был полным у 45% и частичным у 55% пациентов. В группах с применением олапариба и плацебо 6% и 5% пациентов, соответственно, ранее получили бевацизумаб.

Достигнутая главная цель исследования продемонстрировала статистически значимое улучшение ВБП в группе с применением олапариба по сравнению с группой с применением плацебо в общей популяции с ОР 0.35 (95% ДИ 0.25-0.49, $p<0.0001$, и медианой 8.4 месяцев в группе с олапарибом против 4.8 месяцев в группе с плацебо). Во время заключительного анализа ОВ (прекращение сбора данных (ПСД) 9 мая 2016 г.) при 79% зрелости, отношение рисков при сравнении олапариба с плацебо составило 0.73 (95% ДИ 0.55-0.95, $p=0.02138$, что не соответствовало предполагаемому уровню значимости <0.0095 , и медиана 29.8 месяцев для олапариба против 27.8 месяцев для плацебо). В группе лечения олапарибом 23.5% ($n=32/136$) пациентов продолжали лечение в течение ≥ 2 лет по сравнению с 3.9% ($n=5/128$) пациентов в группе плацебо. Несмотря на то, что число пациентов было ограничено, 13.2% ($n=18/136$) пациентов в группе лечения олапарибом продолжали лечение в течение ≥ 5 лет по сравнению с 0.8% ($n=1/128$) в группе плацебо.

Предварительный анализ подгрупп выявил пациентов с раком яичников с мутацией BRCA1/2 ($n=136$, 51.3%, включая 20 пациентов с выявленной соматической опухолевой мутацией BRCA1/2) в качестве подгруппы, которая показала наибольшую клиническую пользу от поддерживающей монотерапии олапарибом. Польза также наблюдалась у пациентов с мутацией BRCA1/2 дикого типа/вариантами неопределённого значения (BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ), хоть и с меньшей интенсивностью. Стратегия по множественному тестированию отсутствовала для анализов подгрупп.

Резюме первичного объективного результата у пациентов с ПЧР раком яичников с мутацией BRCA1/2 и BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ в Исследовании 19 представлено в Таблице 4, а по всем пациентам, участвующим в Исследовании 19 - в Таблице 5 и на Рисунке 5.

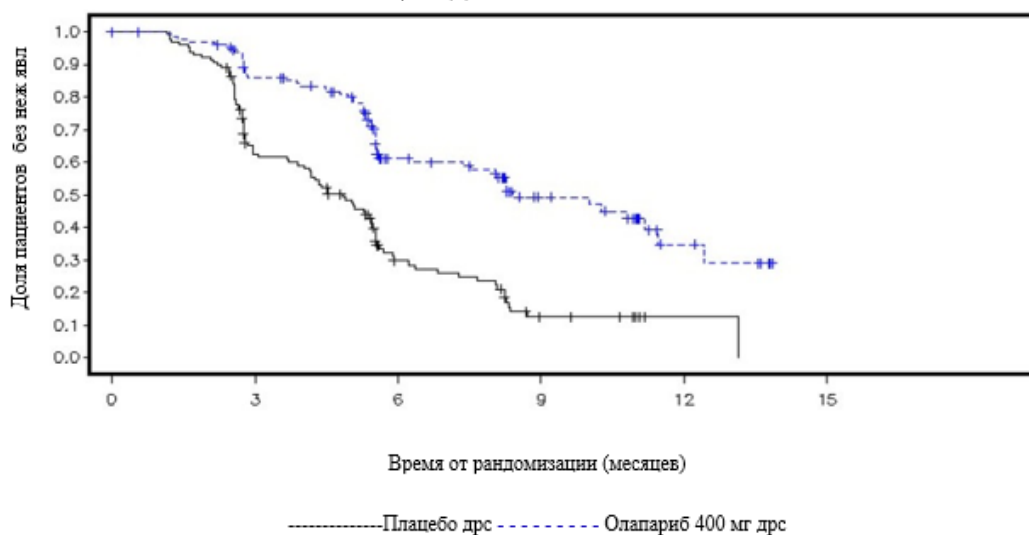
Таблица 5. Резюме первичного объективного результата для всех пациентов и у пациентов с ПЧР раком яичников с мутацией BRCA1/2 и BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ в Исследовании 19

	Все пациенты ^a		С мутацией BRCA1/2		BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ	
	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо
ВБП – ПСД 30 июня 2010 г.						
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Медиана времени (мес) (95% ДИ)	8.4 (7.4-11.5)	4.8 (4.0-5.5)	11.2 (8.3-НД)	4.3 (3.0-5.4)	7.4 (5.5-10.3)	5.5 (3.7-5.6)

ОР (95% ДИ) ^b	0.35 (0.25-0.49)	0.18 (0.10–0.31)	0.54 (0.34-0.85)
Р-значение (2-стороннее)	p<0.00001	p<0.00001	p=0.00745

- ^a В столбец «Все пациенты» входят следующие подгруппы: с мутацией *BRCA1/2*, *BRCA1/2* дикого типа/*ВНЗ* и *BRCA1/2* с неизвестным статусом (11 пациентов с неизвестным статусом, не указаны как отдельная подгруппа в Таблице).
- ^b ОР = Отношение Рисков. Значение <1 в пользу олапариба. Анализ был проведён с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с такими факторами как лечение, этническое происхождение, платиночувствительность и ответ на заключительную платиновую терапию.
- дрс Два раза в сутки; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ПСД - прекращение сбора данных;
ДИ - доверительный интервал; НД - не достигнут.

Рисунок 5. Исследование 19: График Каплана-Майера ВБП в ППА (58% зрелость - оценка исследователя) ПСД 30 июня 2010 г



Число пациентов в группе риска:

136	106	53	24	7	0	Олапариб 400 мг дрс
129	72	24	7	1	0	Плацебо

дрс Два раза в сутки; ПСД Прекращение сбора данных; ППА Популяция полного анализа; ВБП выживаемость без прогрессирования

Резюме вторичного объективного результата у пациентов с ПЧР раком яичников с мутацией *BRCA1/2* и *BRCA1/2* дикого типа/*ВНЗ* в Исследовании 19 представлено в Таблице 6, а по всем пациентам, участвующим в Исследовании 19 - в Таблице 6 и на Рисунке 6.

Таблица 6. Резюме вторичного объективного результата для всех пациентов и пациентов с ПЧР раком яичников с мутацией *BRCA1/2* и *BRCA1/2* дикого типа/*ВНЗ* в Исследовании 19

Все пациенты ^a		С мутацией <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2</i> дикого типа/ <i>ВНЗ</i>	
Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо

ОВ - ПСД 9 мая 2016 г.						
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
	Все пациенты ^a		С мутацией <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ</i>	
	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плацебо	Олапариб 400 мг капсула дрс	Плаце бо
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	29.8 (26.9-35.7)	27.8 (24.9-33.7)	34.9 (29.2-54.6)	30.2 (23.1-40.7)	24.5 (19.8-35.0)	26.6 (23.1- 32.5)
ОР (95% ДИ) ^b	0.73 (0.55–0.95)		0.62 (0.42–0.93)		0.84 (0.57-1.25)	
Р-значение [*] (2- стороннее)	p=0.02138		p=0.02140		p=0.39749	
ВППТ – ПСД 9 мая 2016 г.						
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	13.3 (11.3-15.7)	6.7 (5.7-8.2)	15.6 (11.9-28.2)	6.2 (5.3-9.2)	12.9 (7.8-15.3)	6.9 (5.7- 9.3)
ОР (95% ДИ) ^b	0.39 (0.30–0.52)		0.33 (0.22-0.49)		0.45 (0.30-0.66)	
Р-значение [*] (2-стороннее)	p<0.00001		p<0.00001		p=0.00006	

* Для анализов подгрупп или для ВППТ всех пациентов отсутствовала стратегия по множественному тестированию.

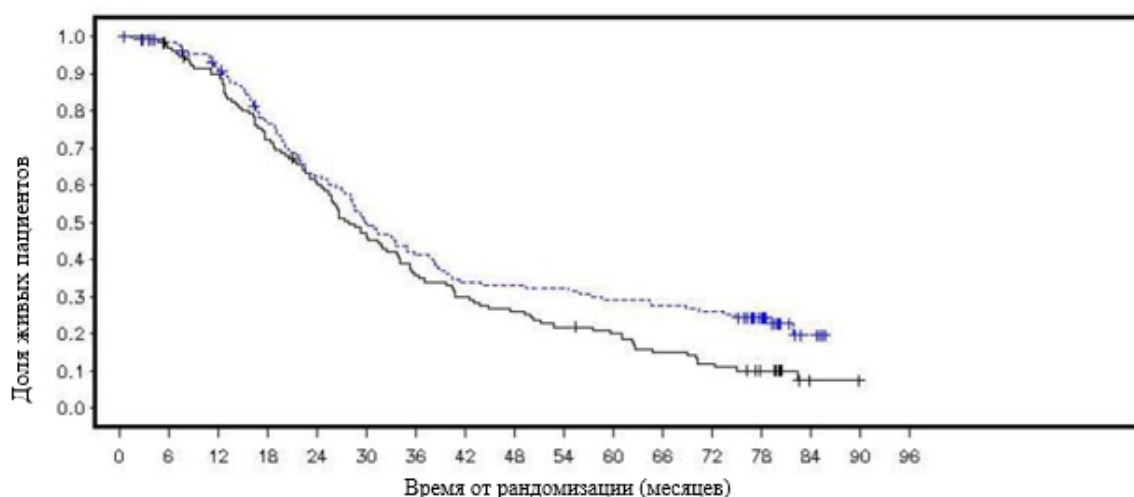
^a В столбец «Все пациенты» входят следующие подгруппы: с мутацией *BRCA1/2*, *BRCA1/2 дикого типа/ВНЗ* и *BRCA1/2* с неизвестным статусом (11 пациентов с неизвестным статусом, не указаны как отдельная подгруппа в Таблице).

^b ОР = Отношение Рисков. Значение <1 в пользу олапариба. Анализ был проведён с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с факторами на лечение, этническое происхождение, платиночувствительность и ответ на заключительную платиновую терапию.

^c Приблизительно четверть пациентов, получавших плацебо в подгруппе с мутацией *BRCA* (14/62; 22.6%) получили в последующем ингибитор PARP.

дрс Два раза в сутки; ОВ - Общая выживаемость; ПСД - Прекращение сбора данных; ДИ - доверительный интервал; ВППТ - время от рандомизации до начала первой последующей терапии или смерти.

Рисунок 6. Исследование 19: График Каплана-Майера ОВ в ППА (79% зрелость) ПСД 9 мая 2016 г



-----Плацебо дрсОлапариб 400 мг дрс
Число пациентов в группе риска:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Олапариб 400 мг дрс
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Плацебо

дрс Два раза в сутки; ПСД Прекращение сбора данных; ППА Популяция полного анализа; ОВ Общая выживаемость

В момент анализа ВБП медиана продолжительности лечения составила 8 месяцев в группе с применением олапариба и 4 месяца в группе с плацебо. Большинство пациентов оставались на стартовой дозе олапариба 400 мг два раза в сутки. Частота приостановок лечения, снижений дозы, прекращений лечения вследствие нежелательного явления составила 34.6%, 25.7% и 5.9%, соответственно. Наиболее часто приостановка лечения и снижение дозы наблюдались в первые 3 месяца лечения. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые приводили к приостановке лечения или снижению дозы, являлись тошнота, анемия, рвота, нейтропения и повышенная утомляемость. Частота нежелательных реакций в виде анемии составила 22.8% (степень ≥ 3 7.4% СТСАЕ).

Данные по исходу, сообщаемому пациентом (ИСП), указывают на отсутствие различий у пациентов, получавших олапариб по сравнению с плацебо, что оценивалось посредством улучшения и ухудшения индекса в показателях результатов исследования и функциональной оценки терапии рака яичников.

Поддерживающая терапия первой линии HRD-положительного распространенного рака яичников

Исследование PAOLA-1

PAOLA-1 - рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование Фазы III, в котором сравнивали эффективность и безопасность препарата Линпарза в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки в комбинации с бевацизумабом (15 мг/кг массы тела, один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии) по сравнению с плацебо в сочетании с бевацизумабом для поддерживающего лечения распространенного (стадия III–IV по классификации FIGO) эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности после платиносодержащей химиотерапии и бевацизумаба. Лечение бевацизумабом длилось до 15 месяцев/22 циклов терапии, включая период химиотерапии и поддерживающий курс.

В ходе исследования было рандомизировано 806 пациентов (рандомизация была 2:1 - 537 пациентов в группе олапариб/бевацизумаб и 269 пациентов в группе

плацебо/бевацизумаб), у которых отсутствовали признаки заболевания после проведения тотальной хирургической резекции, или у которых отмечался полный (ПО) или частичный ответ (ЧО) после применения платиносодержащей химиотерапии первой линии и бевацизумаба. Пациенты завершили минимум 4 и максимум 9 курсов терапии, при этом большинство (63 %) получили 6 курсов платино- и таксаносодержащей химиотерапии первой линии, в том числе минимум 2 курса бевацизумаба в сочетании с 3 последними курсами химиотерапии. Медиана количества курсов бевацизумаба до рандомизации составляла 5.

Пациентов стратифицировали по исходу терапии первой линии (время и исход циторедуктивной хирургии и ответ на платиносодержащую химиотерапию) и статусу мутации tBRCA, определенному в рамках проспективного анализа в местной лаборатории. Пациенты продолжали терапию бевацизумабом в режиме поддерживающей терапии и начинали лечение препаратом Линпарза минимум через 3 недели и максимум через 9 недель после получения последней дозы химиотерапии. Лечение препаратом Линпарза продолжалось до прогрессирования основного заболевания, развития неприемлемой токсичности или до 2 лет терапии. Пациенты, которые, по мнению лечащего врача, могли получить дополнительную пользу от продолжения терапии, могли получать лечение и дольше 2 лет.

Демографические и исходные характеристики были сбалансированы между обеими группами в ИТТ-популяции (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата) и в подгруппах по биомаркерам мутации tBRCA (определяли проспективно и ретроспективно), статусу GIS и HRD (в этом исследовании определяли по комбинации обоих биомаркеров). Медиана возраста пациентов составила 61 год. Оценка большинства пациентов в обеих группах по шкале ECOG составила 0 (70 %). Рак яичников являлся первичной опухолью у > 86 % пациентов. Наиболее частым гистологическим типом был серозный рак - 96 %; эндометриоидные гистологические характеристики опухоли отмечены у 2 % пациентов. У большинства пациентов диагностирована стадия IIIС по классификации FIGO (63 %). Все пациенты получали платиносодержащую химиотерапию первой линии и бевацизумаб. Пациенты не были ограничены результатом хирургического вмешательства: у 63 % пациентов отмечалась полная циторедукция после начальной или интервальной циторедуктивной операции, а у 37 % - остаточное макроскопическое заболевание. У 30 % пациентов в обеих группах на момент скрининга была мутация tBRCA. Демографические и исходные характеристики в подгруппах по биомаркерам соответствовали таковым в популяции ИТТ. В подгруппе HRD-положительных пациентов у 65 % отмечалась полная циторедукция и у 35 % имелись макроскопические остаточные признаки заболевания. В общей популяции пациентов, включенных в исследование, у 30 % пациентов в обеих группах была выявлена мутация tBRCA (злокачественная/патогенная мутация) при скрининге с помощью тестирования в местной лаборатории, а у 4 % пациентов статус по мутации BRCA был неизвестен. Ретроспективный анализ доступных клинических образцов был проведен у 97 % пациентов с целью подтверждения статуса по мутации tBRCA и исследования степени нестабильности генома, как описано выше. Среди пациентов без мутации tBRCA, у 29 % (19 % от общей популяции) выявлен положительный статус по GIS, определяемый в этом исследовании как совокупная оценка ≥ 42 . При объединении пациентов с мутацией tBRCA и положительным статусом по GIS, пациенты с HRD-положительным, HRD-отрицательным и неизвестным по HRD статусом соответственно составляли 48 %, 34 % и 18 % от общей популяции пациентов.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая как время от рандомизации до прогрессирования по оценке исследователя с использованием модифицированных критериев оценки объективного

ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1, или до смерти пациента. Вторичные конечные точки эффективности: время от рандомизации до второго прогрессирования или смерти (ВБП2), общая выживаемость (ОВ), время от рандомизации до первой последующей противоопухолевой терапии или смерти (TFST) и связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ). Пациенты проходили оценку опухоли по RECIST 1.1 на исходном уровне и каждые 24 недели (КТ/МРТ через 12 недель при наличии клинических проявлений или прогрессировании по СА 125) в течение срока до 42 месяцев или до объективного рентгенологического прогрессирования заболевания.

В исследовании достигнута первичная конечная точка: в популяции ИТТ продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБП по оценке исследователя при применении комбинации олапариб/бевацизумаб по сравнению с комбинацией плацебо/бевацизумаб (ОР 0.59, 95% ДИ: 0.49 - 0.72, $p < 0.0001$, медиана времени составляла 22.1 месяца для комбинации олапариб/бевацизумаб по сравнению с 16.6 месяцами для плацебо/бевацизумаб). Эти результаты соответствовали BICR-анализу ВБП. Тем не менее, пациенты с положительным статусом по биомаркерам (мутация tBRCA, GIS, HRD-положительный статус, определяемый как наличие мутации tBRCA и/или GIS), получили наибольшую клиническую пользу от терапии. Данные об общей выживаемости в общей популяции и подгруппах биомаркеров были расценены как преждевременные.

В рандомизированной подгруппе с мутацией tBRCA (241/806 пациентов) медиана ВБП для группы принимавшей комбинацию олапариб/бевацизумаб составила 37.2 месяца по сравнению с 22.0 месяца для группы принимавшей плацебо/бевацизумаб (ОР = 0.34, 95 % ДИ: 0.23, 0.51), а для ОВ ОР составило 0.66 (95 % ДИ: 0.37, 1.21).

Результаты анализа эффективности по другим подгруппам биомаркеров, основанные на ретроспективном исследовании образцов опухолей, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Обзор основных результатов эффективности для пациентов с нарушением гомологичной рекомбинации (HRD), определяемым по наличию мутации tBRCA и/или GIS, у пациентов с распространенным раком яичников в исследовании PAOLA-1

	<i>Мутация tBRCA</i> ^{*,c} (n = 235)		GIS-положительный статус ^{*,d} (n = 152)		HRD-положительный статус [*] (n = 387)	
	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ бевацизумаб	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ бевацизумаб	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ о/ бевацизумаб
ВБП по оценке исследователя (46 % зрелость) на дату прекращения сбора данных 22 марта 2019 г. ^a						
Количество явлений/общее количество пациентов (%)	44/158 (28)	52/77 (68)	43/97 (44)	40/55 (73)	87/255 (34)	92/132 (70)
Средняя продолжительность (месяцев)	37.2	18.8	28.1	16.6	37.2	17.7
ОР (95 %) ДИ ^b	0.28 (0.19, 0.42)		0,43 (0.28, 0.66)		0.33 (0.25, 0.45)	
Промежуточное значение ВБП2 по оценке исследователя (30 % зрелость) на дату прекращения сбора данных 22 марта 2019 г.						
Количество явлений/общее количество пациентов (%)	29/158 (18)	24/77 (31)	31/97 (32)	24/55 (44)	60/255 (24)	48/132 (36)

Средняя продолжительность (месяцев)	НД	НД	37.8	28.6	НД	34.6
ОР (95 %) ДИ ^б	0.59 (0.34, 1.02)		0.64 (0.37, 1.10)		0.60 (0.41, 0.88)	
Промежуточная ОВ (23 % зрелость) на дату прекращения сбора данных 30 сентября 2019 г.						
Количество явлений/общее количество пациентов (%)	27/158 (17)	20/77 (26)	27/97 (28)	16/55 (29)	54/255 (21)	36/132 (27)
Средняя продолжительность (месяцев)	НД	НД	НД	НД	НД	НД
ОР (95 %) ДИ ^б	0.61 (0.34, 1.09)		0.88 (0.48, 1.67)		0.71 (0.47, 1.10)	

* Предварительно запланированная подгруппа

^a На основании оценок по методу Каплана-Мейера, доля пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания через 12 и 24 месяца, составила 89 % и 66 % в группе олапариба/бевацизумаба по сравнению с 71 % и 29 % в группе плацебо/бевацизумаба.

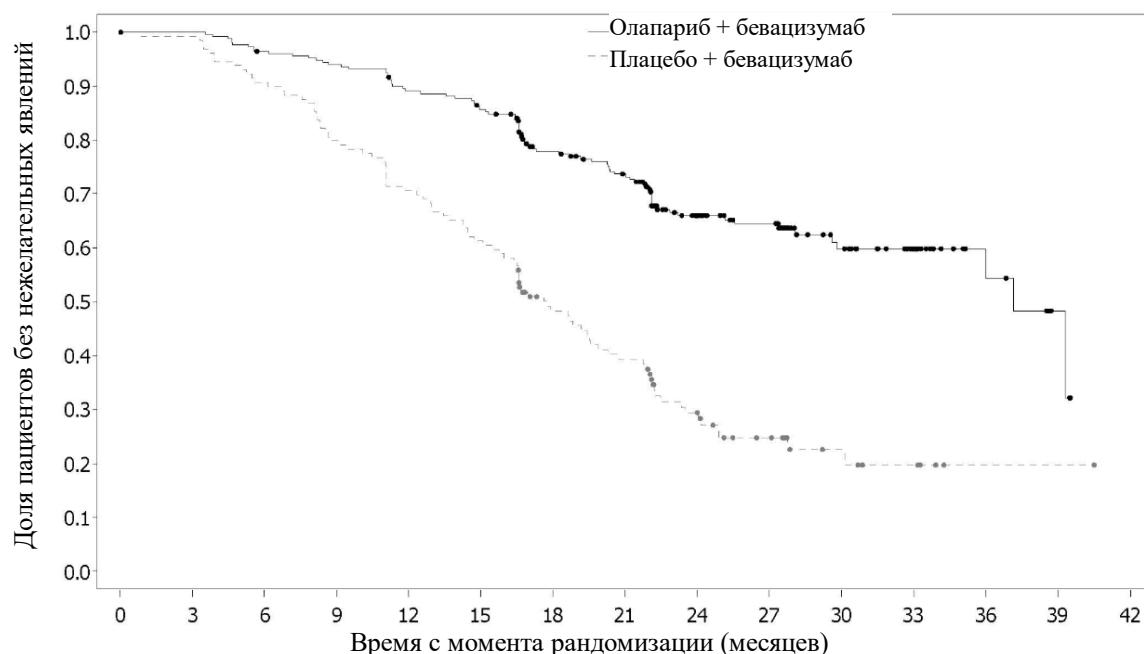
^b Значение < 1 в пользу олапариба. Анализ проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по исходам терапии первой линии на момент скрининга и статусу по мутации tBRCA при лабораторном скрининге.

^c Статус мутации tBRCA с использованием теста Myriad

^d Оценка геномной нестабильности (GIS) с использованием Myriad > 42 (предварительно заданное пороговое значение)

ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; НД - не достигнуто

Рисунок 7. Исследование PAOLA-1: кривая ВВП Каплана-Мейера для пациентов с распространенным раком яичников, определенным как HRD-положительный, в исследовании PAOLA-1 (46 % зрелость по оценке исследователя)



Количество пациентов в группе риска:

Олапариб + бевацизумаб

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

Плацебо + бевацизумаб

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

HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы с герминальной

мутацией gBRCA1/2

OlympiAD (Исследование D0819C00003)

Безопасность и эффективность олапариба у пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2, у которых был HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы изучались в рандомизированном открытом контролируемом исследовании Фазы III (OlympiAD). В исследование было рандомизировано 302 пациента с документально подтверждённой вредной или предположительно вредной герминальной мутацией BRCA в соотношении 2:1 для терапии либо препаратом Линпарза в дозе 300 мг, взятые как 2 таблетки по 150 мг два раза в сутки, либо выбранной врачом химиотерапии (капецитабин 42%, эрибулин 35%, или винорелбин 17%) назначаемых до прогрессирования заболевания или недопустимой токсичности. Пациенты с мутациями в гене BRCA1/2 были выявлены либо с помощью тестирования крови на герминальную мутацию путём локального теста или центрального теста, либо с помощью центрального тестирования в лаборатории компании исследователя. Пациенты были разделены исходя из: получения предшествующих курсов химиотерапии от метастатического рака молочной железы (да/нет), гормон-рецептор (ГР)-положительного или трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), предшествующего лечения рака молочной железы платиносодержащими препаратами (да/нет). Первичной конечной точкой являлась ВПР, оценённая заслепленной независимой центральной оценкой с использованием RECIST 1.1. Вторичные конечные точки включали ВПР2, ОВ, частоту объективного ответа (ЧОО) и КЖСЗ.

Для включения в исследование пациенты должны были уже получить лечение антрациклином (если он не противопоказан) и таксаном либо в (нео)адьювантной, либо в метастатической схеме лечения. Пациенты с HR+ (ER и/или PgR-положительными) опухолями должны были получить и прогрессировать по меньшей мере на одной эндокринной терапии (адьювантной или метастатической) или иметь заболевание, которое по мнению лечащего врача не подходит для назначения эндокринной терапии. Предшествующая платиносодержащая терапия допускалась в метастатической схеме лечения при условии, что отсутствует подтверждение (признак) прогрессирования заболевания во время терапии на основе платины, а также в (нео)адьювантной схеме лечения при условии, что последняя доза была получена по меньшей мере за 12 месяцев до рандомизации. Не было разрешено включение в исследование пациентов с предшествующей терапией ингибитором PARP, включая олапариб.

Демографические и исходные характеристики в основном были пропорциональны между группами с применением олапариба и применением компаратора (см. Таблицу 8).

Таблица 8. Демографические и исходные характеристики пациентов в исследовании OlympiAD

	Олапариб 300 мг дрс n=205	Химиотерапия n=97
Возраст – лет (медиана)	44	45
Пол (%)		
Женский	200 (98)	95 (98)
Мужской	5 (2)	2 (2)
Раса (%)		
Белый	134 (65)	63 (65)

Азиат	66 (32)	28 (29)
Другое	5 (2)	6 (6)
Показатель общего состояния по шкале ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Общая классификация заболеваний		
Метастатическое	205 (100)	97 (100)
Местнораспространённое	0	0
Новый метастатический рак молочной железы (%)	26 (13)	12 (12)
Гормон-рецепторный статус (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
ТНPMЖ	102 (50)	48 (49)
Тип герминальной мутации BRCA (%)		
Герминальная BRCA1	117 (57)	51 (53)
Герминальная BRCA2	84 (41)	46 (47)
Герминальная BRCA1 и герминальная BRCA2	4 (2)	0
≥2 Метастатические участки (%)	159 (78)	72 (74)
Локализация метастаза (%)		
Только кость	16 (8)	6 (6)
Другое	189 (92)	91 (94)
Измеряемые проявления заболевания по BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Прогрессирующее заболевание на момент рандомизации (%)	159 (78)	73 (75)
Степень злокачественности опухоли при диагностировании		
Высокодифференцированная (G1)	5 (2)	2 (2)
Умеренно дифференцированная (G2)	52 (25)	23 (24)
Плохо дифференцированная (G3)	108 (53)	55 (57)
Недифференцированная (G4)	4 (2)	0
Неоцениваемая (GX)	27 (13)	15 (16)
Отсутствует	9 (4)	2 (2)
Количество предшествующих линий химиотерапии от метастатического рака молочной железы (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Предыдущая платиносодержащая терапия (%)	55 (79)	21 (22)
при (нео)адьювантном лечении только	12 (6)	6 (6)
метастатическое лечение только	40 (20)	14 (14)
при (нео)адьювантном и	3 (1)	1 (1)

метастатическом лечении

Предшествующее лечение антрациклином

при (нео)адьювантном лечении	169 (82)	76 (78)
метастатическое лечение	41 (20)	16 (17)

Предшествующее лечение таксаном

при (нео)адьювантном лечении	146 (71)	66 (68)
метастатическое лечение	107 (52)	41 (42)

Предшествующее лечение антрациклином и таксаном	204 (99.5)	96 (99)
--	------------	---------

В качестве последующей терапии 0.5% и 8% пациентов получали ингибитор PARP в обеих группах терапии (в группе с применением олапариба и в группе с применением компаратора), соответственно, а также 29% и 42% пациентов, соответственно, получали последующую терапию на основе платины.

Статистически значимое улучшение ВБП, первичный результат эффективности, было продемонстрировано у пациентов, получавших олапариб по сравнению с пациентами, получавшими компаратор (см. Таблицу 9 и Рисунок 7).

Таблица 9. Ключевые показатели эффективности у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с герминальной мутацией BRCA1/2 в исследовании OlympiAD

	Олапариб 300 мг дрс	Химиотерапия
ВБП (77% зрелость) – ПСД 9 декабря 2016 г.		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	7.0 (5.7-8.3)	4.2 (2.8-4.3)
ОР (95% ДИ)	0.58 (0.43-0.80)	
Р-значение (2-стороннее) ^a	p=0.0009	
ВБП2 (65% зрелость) - ПСД 25 сентября 2017 г.^b		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	12.8 (10.9-14.3)	9.4 (7.4-10.3)
ОР (95% ДИ)	0.55 (0.39-0.77)	
Р-значение (2-стороннее) ^a	p=0.0005	
ОВ (64% зрелость) – ПСД 25 сентября 2017 г.		
Количество явлений: Общее число пациентов (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Медиана времени (месяцев) (95% ДИ)	19.3 (17.2-21.6) ^c	17.1 (13.9-21.9)
ОР (95% ДИ)	0.90 (0.66-1.23)	
Р-значение (2-стороннее) ^a	p=0.5131	
Подтверждённая ЧОО – ПСД 9 декабря 2016 г.		
Число пациентов с объективным ответом: Общее число пациентов с измеряемым заболеванием (%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23)

95% ДИ

44.2-59.9

13.3-34.7

ПРО – ПСД 9 декабря 2016 г.

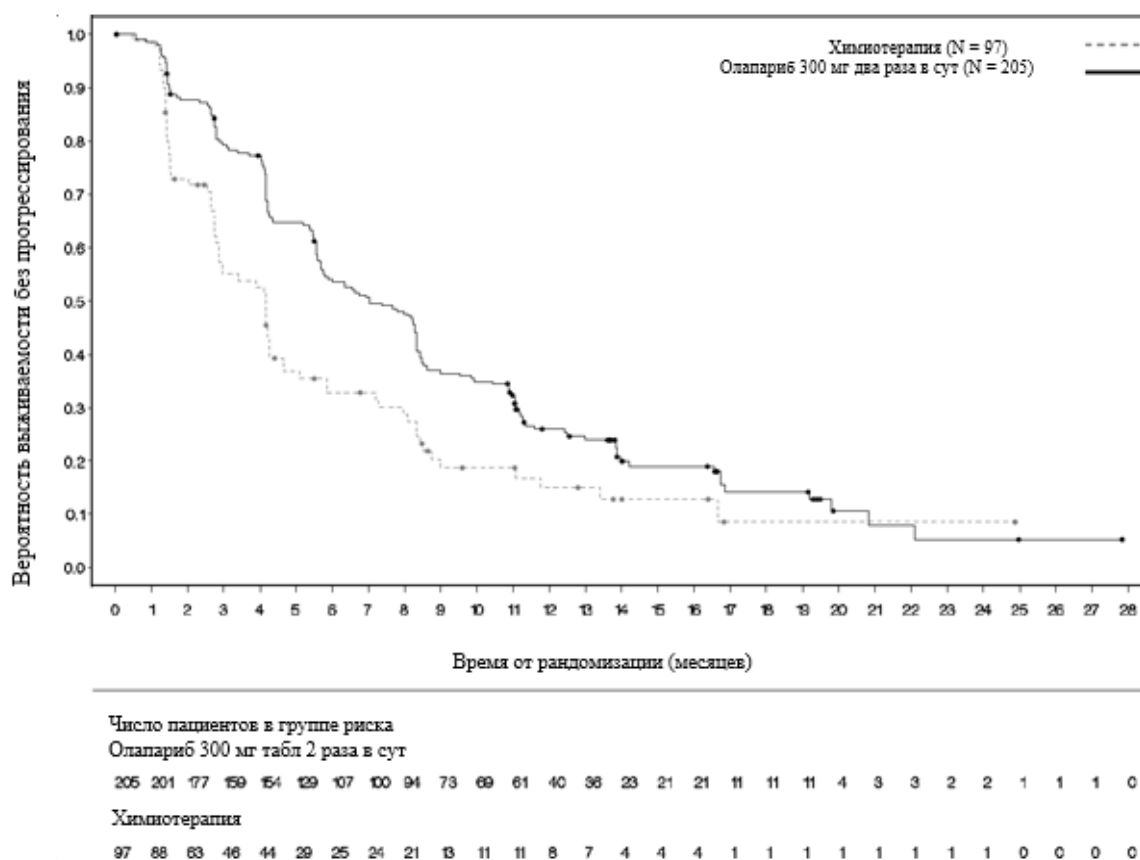
Медиана, месяцев (95% ДИ)

6.9 (4.2, 10.2)

7.9 (4.5, 12.2)

- a Исходя из стратифицированного теста логарифмического ряда.
b Апостериорный анализ.
c Медиана времени последующего наблюдения у допущенных пациентов составила 25.3 месяцев по олапарибу и 26.3 месяцев по компаратору.
d Подтверждённые ответы (по BICR) определялись как зафиксированный ответ любого из ПО/ЧО, подтверждённый многократной томографией не менее чем через 4 недели после визита, когда впервые наблюдался ответ. В группе олапариба у 8% с измеряемым заболеванием был полный ответ против 1.5% пациентов в группе компаратора; у 74/167 (44%) пациентов в группе олапариба был частичный ответ против 14/66 (21%) пациентов в группе химиотерапии. В подгруппе пациентов с ТНРМЖ подтверждённая ЧОО составляла 48% (41/86) в группе олапариба и 12% (4/33) в группе компаратора. В подгруппе пациентов с HR+ подтверждённая ЧОО составляла 57% (46/81) в группе олапариба и 33% (11/33) в группе компаратора.
- дрс - Два раза в сутки; ДИ - доверительный интервал; ПРО – Продолжительность ответа; ПСД - Прекращение сбора данных; ОР – Отношение рисков; HR+ Гормон-рецептор-положительный, ЧОО - Частота объективного ответа; ОВ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ВБП2 - Время до второго прогрессирования или смерти, ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы.

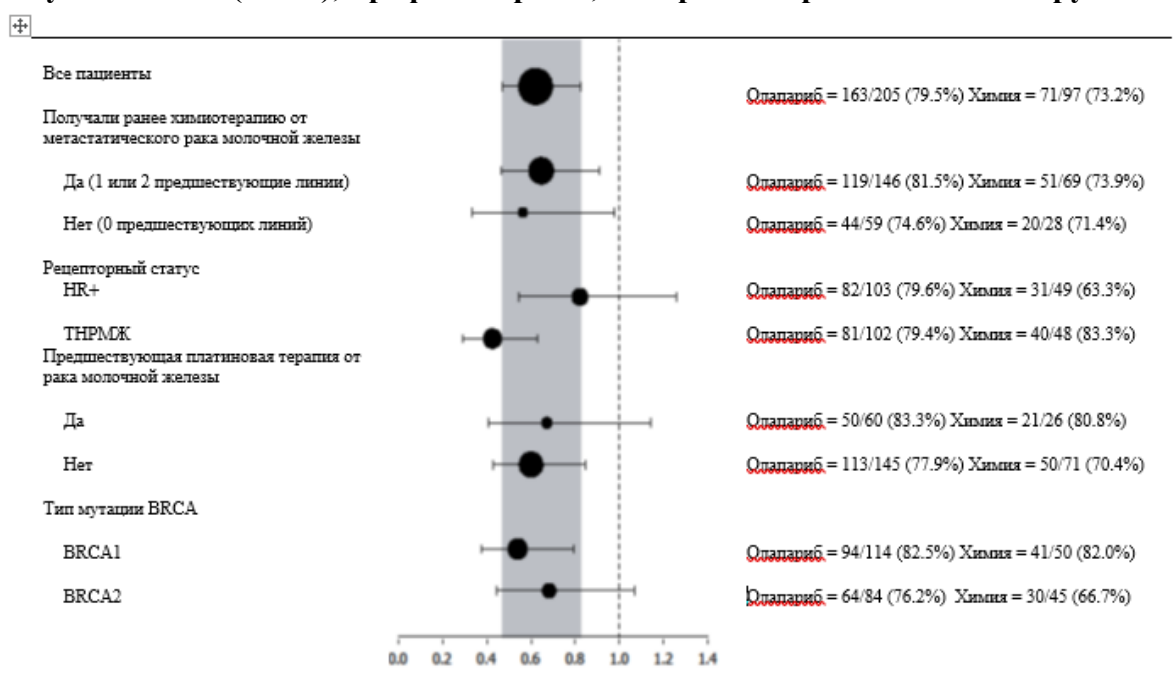
Рисунок 8. OlupriAD: График Каплана-Майера ВБП по BICR у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с герминальной мутацией BRCA1/2 (77% зрелость) ПСД 9 декабря 2016 г.



Последовательные результаты наблюдались во всех заранее определенных подгруппах пациентов (см. Рисунок 9). Анализ подгрупп показал положительное влияние олапариба на ВБП по сравнению с компаратором в подгруппах пациентов с

ТНРМЖ (ОР 0.43, 95% ДИ: 0.29-0.63, n=152) и HR+ (HR 0.82, 95% ДИ: 0.55-1.26, n=150).

Рисунок 9. ВБП (BICR), График Фореста, по заранее определенным подгруппам

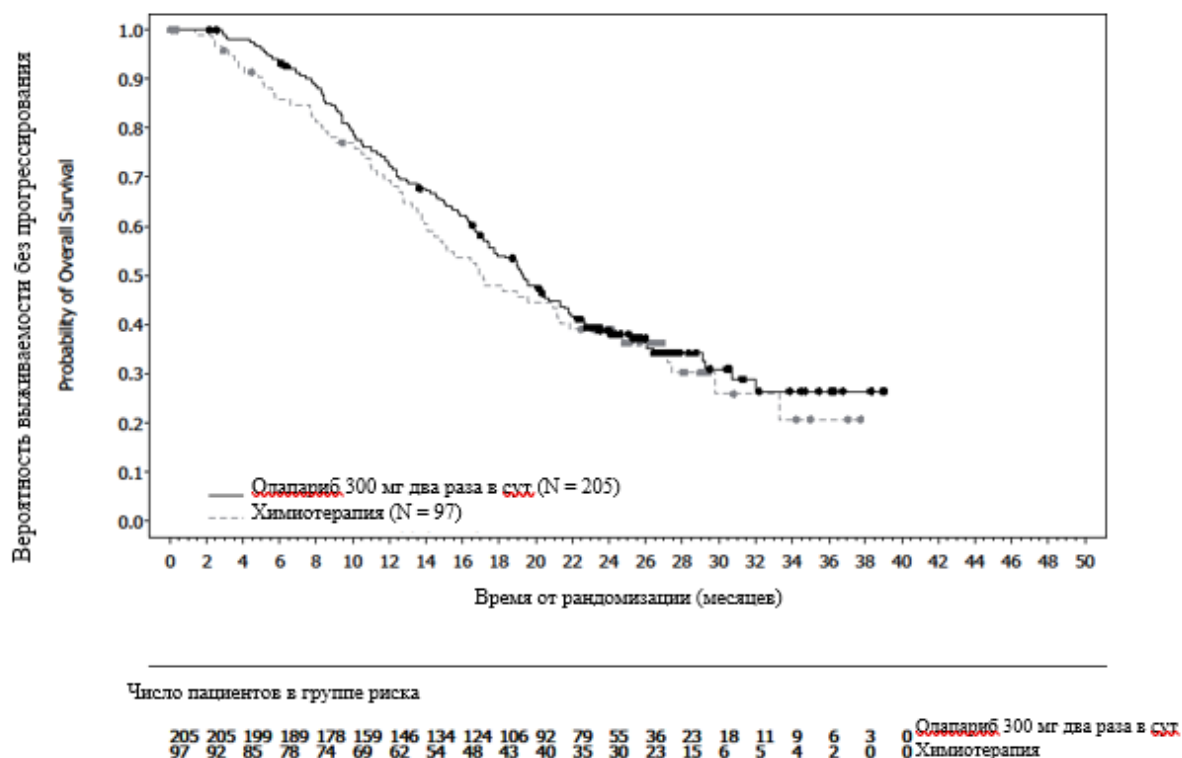


В апостериорном анализе подгруппы пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на химиотерапии не содержащей платину, медиана ВБП в группе олапариба (n=22) составила 8.3 месяцев (95% ДИ 3.1-16.7) и 2.8 месяцев (95% ДИ 1.4-4.2) в группе химиотерапии (n=16) с ОР 0.54 (95% ДИ 0.24-1.23).

Тем не менее, число таких пациентов очень ограничено, чтобы делать значимые выводы об эффективности в данной подгруппе.

Было рандомизировано семь пациентов мужского пола, 5 из них принимали олапариб и 2 принимали компаратор. В момент анализа ВБП у 1 пациента наблюдался подтверждённый частичный ответ с продолжительностью 9.7 месяцев в группе, принимавшей олапариб. В группе компаратора подтверждённых ответов не выявлено.

Рисунок 10. OlympiAD: График Каплана-Майера ОВ у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с герминальной мутацией BRCA1/2 (64% зрелость) ПСД 25 сентября 2017 г.



Анализ ОВ у пациентов, которые ранее не получали химиотерапию для лечения метастатического рака молочной железы, показал пользу у этих пациентов с ОР 0.45 (95% ДИ 0.27-0.77), хотя по дальнейшим линиям терапии отношение рисков превысило показатель 1.

Поддерживающая терапия после терапии первой линии метастатического рака поджелудочной железы с герминальной мутацией BRCA

Исследование POLO

В рандомизированном (3:2) двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании изучали безопасность и эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии у 154 пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с герминальными мутациями BRCA1/2. Пациенты получали либо препарат Линпарза в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки (n = 92), либо плацебо (n = 62) до рентгенологического прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты не должны были иметь прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии первой линии; кроме того, они должны были получать не менее 16 недель непрерывной платиносодержащей терапии, которую после этого можно было прекратить в любое время при развитии неприемлемой токсичности, в то время как применение оставшихся препаратов должно было продолжаться в соответствии с запланированным режимом, либо при развитии неприемлемой токсичности из-за других компонентов. Пациентов, которые смогли перенести полный курс платиносодержащей химиотерапии до прогрессирования, не включали в это исследование. Поддерживающую терапию начинали через 4-8 недель после последней дозы компонента(ов) химиотерапии первой линии при отсутствии прогрессирования и если все токсические эффекты от предыдущей противоопухолевой терапии были купированы до 1 степени тяжести по СТCAE, за исключением алопеции, периферической невропатии 3 степени тяжести и уровня

$Hgb \geq 9$ г/дл.

Тридцать один процент (31 %) пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2 были идентифицированы по результатам предварительного тестирования в местной лаборатории, а 69 % пациентов - по результатам тестирования в центральной лаборатории. В группе олапариба у 32 % пациентов была герминальная мутация BRCA1, у 64 % - герминальная мутация BRCA2 и у 1 % - герминальная мутация как BRCA1, так и BRCA2. В группе плацебо у 26 % пациентов была герминальная мутация BRCA1, у 73 % - герминальная мутация BRCA2 и ни у одного пациента не было герминальной мутации как BRCA1, так и BRCA2. Статус мутации BRCA у всех пациентов, идентифицированных по результатам предыдущего тестирования в местной лаборатории, подтверждали в центральной лаборатории (при условии отправления). У 98 % пациентов была злокачественная мутация, а у 2 % - предположительно злокачественная мутация. Большие перестройки в генах BRCA1/2 были обнаружены у 5.2 % (8/154) рандомизированных пациентов.

Демографические и исходные показатели в группах олапариба и плацебо в целом были хорошо сбалансированы. Медиана возраста составляла 57 лет в обеих группах; 30 % пациентов в группе олапариба были старше 65 лет по сравнению с 20 % в группе плацебо. Пятьдесят восемь процентов (58 %) пациентов в группе олапариба и 50 % пациентов в группе плацебо были мужчинами. В группе олапариба 89 % пациентов были европеоидной расы, а 11 % - неевропеоидной; в группе плацебо 95 % пациентов были европеоидной расы, а 5 % - неевропеоидной. У большинства пациентов оценка по шкале ECOG составила 0 баллов (71 % в группе олапариба и 61 % в группе плацебо). В целом, очаги метастазирования до химиотерапии у 72 % находились в печени, у 10 % в легких и у 50 % в других органах. Медиана времени от первоначального диагноза до рандомизации в обеих группах составляла 6.9 месяца (диапазон от 3.6 до 38.4 месяца).

В общей сложности 75 % пациентов получали FOLFIRINOX (медиана продолжительности 9 курсов, диапазон 4-61), 8 % получали FOLFOX или XELOX, 4 % получали GEMOX и 3 % получали гемцитабин в сочетании с цисплатином; остальные 10 % пациентов получали другие схемы химиотерапии. Продолжительность химиотерапии первой линии при метастатическом заболевании составила от 4 до 6 месяцев, от > 6 до < 12 месяцев и > 12 месяцев, соответственно, у 77 %, 19 % и 4 % пациентов в группе олапариба и у 80 %, 17 % и 3 % пациентов в группе плацебо; при этом срок от получения последней дозы компонента(ов) химиотерапии первой линии до начала исследуемой терапии в обеих группах составлял примерно 1 месяц. Как наилучший ответ на химиотерапию первой линии, у 7 % пациентов в группе олапариба и 5 % пациентов в группе плацебо наблюдался полный ответ, у 44 % пациентов в группе олапариба и у 44 % пациентов в группе плацебо наблюдался частичный ответ и у 49 % пациентов в группе олапариба и у 50 % пациентов в группе плацебо наблюдалось стабильное течение заболевания. На момент рандомизации измеряемые проявления заболевания зарегистрированы у 85 % и 84 % пациентов в группах олапариба и плацебо, соответственно. Медиана времени от начала платиносодержащей химиотерапии первой линии до рандомизации составила 5.7 месяца (от 3.4 до 33.4 месяца).

На дату прекращения сбора данных 33 % пациентов в группе олапариба и 13 % в группе плацебо продолжали получать исследуемое лечение. Сорок девять процентов пациентов (49 %) в группе олапариба и 74 % в группе плацебо получали последующую терапию. Сорок два процента (42 %) пациентов в группе олапариба и 55 % в группе плацебо в качестве последующего лечения получали платиносодержащую терапию. Один процент (1 %) пациентов в группе олапариба

и 15 % в группе плацебо в качестве последующей терапии получали ингибитор PARP. Из 33 (36 %) и 28 (45 %) пациентов, получавших в качестве последующего лечения платиносодержащую терапию первой линии, в группах олапариба и плацебо стабильное течение заболевания было зарегистрировано у 8 и 6 пациентов, тогда как ответ отмечался у 1 и 2 пациентов, соответственно.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая как время от рандомизации до прогрессирования по оценке BICR согласно критериев RECIST 1.1, модифицированных для оценки пациентов без признаков заболевания, или до смерти. Вторичные конечные точки эффективности: общая выживаемость (ОВ), время от рандомизации до второго прогрессирования или смерти (ВБП2), время от рандомизации до первой последующей противоопухолевой терапии или смерти (TFST), частота объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа, частота ответа, время ответа и связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ).

В ходе исследования было продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБП в группе олапариба по сравнению с плацебо (см. Таблицу 10). Оценка ВБП по BICR соответствовала оценке исследователя.

При промежуточном анализе ОВ (зрелость 46 %) ОР составило 0.91 (95 % ДИ 0.56-1.46; $p = 0.6833$; медиана времени составила 18.9 месяца для олапариба по сравнению с 18.1 месяца для плацебо), т. е. статистическая значимость не была достигнута. ОР для ВБП2 (зрелость 47 %, без корректировки множественности) составило 0.76 (95 % ДИ 0.46-1.23; $p = 0.2597$; медиана времени составила 13.2 месяца для олапариба по сравнению со значением 9.2 месяца для плацебо).

Таблица 10. Результаты эффективности у пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с мутацией gBRCA в исследовании POLO (BICR, прекращение сбора данных 15 января 2019 г.)

	Олапариб 300 мг ^{b, d}	Плацебо
ВБП (68 % зрелость) ^{a,b}		
Количество явлений: Общее количество пациентов (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Медиана времени, месяцы (95 % ДИ)	7.4 (4.14- 11.01)	3.8 (3.52- 4.86)
ОР (95 % ДИ) ^{c,d}	0.53 (0.35- 0.82)	
Значение р (двустороннее)	р = 0.0038	
ЧОО		
Количество пациентов с объективным ответом: Общее количество пациентов с измеряемыми признаками заболевания на исходном уровне (%)	18:78 (23.1)	6:52 (11.5)
Полный ответ (%)	2 (2.6)	0
Частичный ответ (%)	16 (20.5)	6 (11.5)
Продолжительность ответа		
Медиана времени, месяцы (95 % ДИ)	24.9 (14.75- НД)	3.7 (2.10- НД)

^a На основании оценок по методу Каплана-Мейера доля пациентов, которые были живы и у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания через 12 и 24 месяца, составила 34 % и 22 % в группе олапариба по сравнению с 15 % и 10 % в группе плацебо.

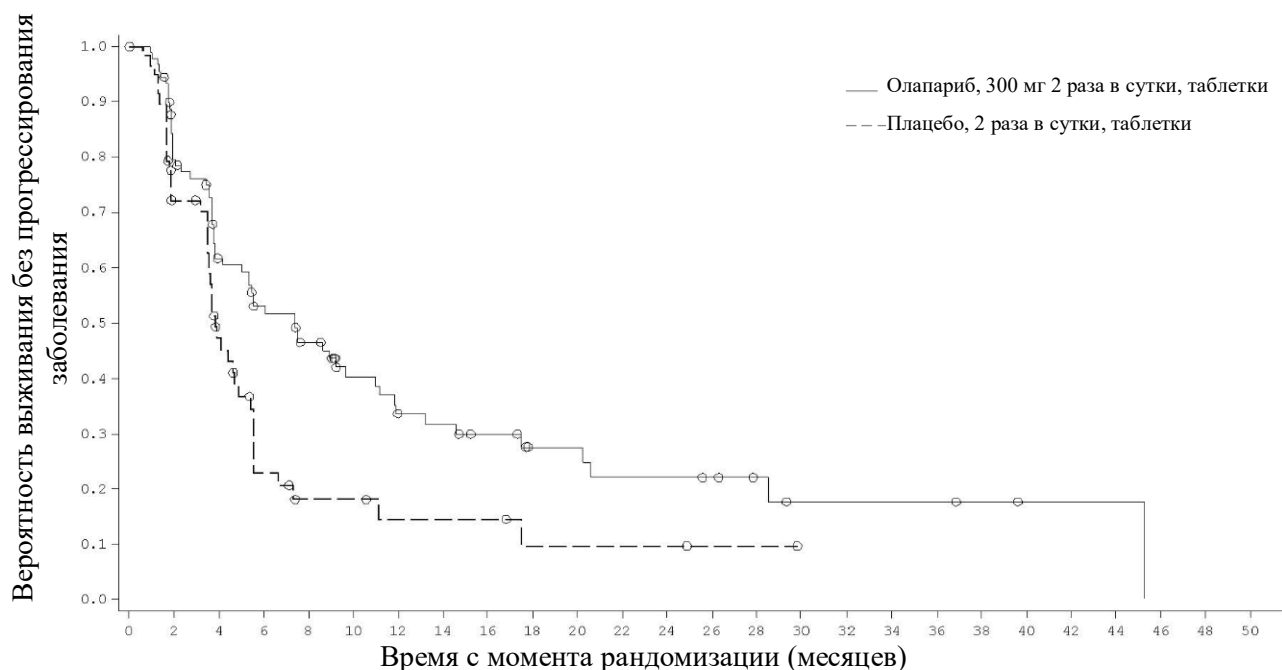
^b Что касается ВБП, медиана времени последующего наблюдения за пациентами с цензурированными данными составляла 9.1 месяца в группе олапариба и 3.8 месяца в группе плацебо. Что касается ОВ, медиана времени последующего наблюдения за пациентами с цензурированными данными составляла 13.4 месяца в группе олапариба и 12.5 месяца в группе плацебо.

^c Значение < 1 в пользу олапариба.

^d Анализ проводился с использованием логарифмического рангового критерия.

^{b, d} 2 раза в сутки; ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; НД - не рассчитывается; ЧОО - частота объективного ответа; ВБП - выживаемость без прогрессирования.

Рисунок 11. Исследование POLO: график ВВП Каплана-Мейера для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с мутацией gBRCA (зрелость 68 % - BICR, прекращение сбора данных 15 января 2019 г.)



Количество пациентов в группе риска:

Олапариб, 300 мг 2 раза в сутки, таблетки

92 69 50 41 34 24 18 17 14 10 10 8 8 7 5 3 3 3 3 2 1 1 1 0

Плацебо, 2 раза в сутки, таблетки

62 39 23 10 6 6 4 4 4 2 2 2 2 1 1 0

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы с мутацией гена BRCA1/2

Исследование PROfound

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании Фазы III по изучению безопасности и эффективности олапариба у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) оценивали эффективность препарата Линпарза по сравнению с препаратом сравнения в виде выбранного исследователем НГП (новый гормональный препарат - энзалутамид или ацетат абиратерона).

У пациентов должна была наблюдаться прогрессия на фоне предшествующей терапии НГП для лечения метастатического рака предстательной железы и/или КРРПЖ. Для включения в когорту А у пациентов должны быть злокачественные или предполагаемые злокачественные мутации в генах BRCA1 или BRCA2. Пациентов с мутациями ATM также рандомизировали в когорту А, однако в этой подгруппе пациентов не удалось продемонстрировать положительный профиль соотношения «польза-риск». Пациентов с мутациями в других генах рандомизировали в когорту В. В этом исследовании 387 пациентов были рандомизированы в соотношении 2 к 1 на получение олапариба в дозе 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два раза в сутки или препарата сравнения. В когорте А было 245 пациентов (162 из которых в группе, получавшей олапариб и 83 в группе, получавшей препарат сравнения), а в когорте В - 142 пациента (94 из которых в группе олапариба и 48 в группе препарата сравнения).

Пациентов стратифицировали по предшествовавшему применению таксанов и измеряемыми признаками заболевания. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания. Пациентам, рандомизированным в группу сравнения, предоставлялась возможность перейти на применение олапариба после подтвержденного по BICR рентгенологического прогрессирования. Пациенты с опухолями с мутацией BRCA1, BRCA2 были включены исходя из проспективного тестирования в центральной лаборатории, за исключением 3 пациентов, включенных по результатам тестирования в местной лаборатории. Из 160 пациентов с мутацией BRCA1 или BRCA2 в исследовании PROfound 114 пациентов были подвергнуты ретроспективному анализу с целью определения, была ли выявленная мутация BRCA1/2 герминальной или соматической по происхождению. У этих пациентов в образце герминальной крови было идентифицировано 63 мутации BRCA1/2, и, таким образом, было установлено, что данные мутации имеют герминальное происхождение. У остальных 51 пациента не имелось опухолевых мутаций BRCA1/2, идентифицированных в образце герминальной крови, и, таким образом, происхождение мутаций BRCA1/2 было определено как соматическое. У остальных 46 пациентов соматическое или герминальное происхождение точно не установлено.

Демографические и исходные характеристики в группах олапариба и препарата сравнения у пациентов с мутациями BRCA1/2 в целом были хорошо сбалансированы. Медиана возраста в группах олапариба и препарата сравнения составляла 68 лет и 67 лет, соответственно. Предшествующая терапия в группе олапариба включала таксан у 71 %, энзалутамид у 41 %, абиратерона ацетат у 37 % и энзалутамид и абиратерона ацетат у 20 %. Предшествующая терапия в группе препарата сравнения включала таксан у 60 %, энзалутамид у 50 %, абиратерона ацетат у 36 % и энзалутамид и абиратерона ацетат у 14 %. У 58 % пациентов в группе олапариба и 55 % в группе препарата сравнения на момент включения в исследование отмечались измеряемые признаки заболевания. Доля пациентов с метастазами в кости, лимфатические узлы, дыхательные пути и печень составила 89 %, 62 %, 23 % и 12 % соответственно в группе олапариба и 86 %, 71 %, 16 % и 17 % соответственно в группе сравнения. Оценка по шкале ECOG у большинства пациентов в обеих группах составляла от 0 до 1 (93 %). Исходные показатели боли (наихудшая боль по шкале BPI-SF) составляли от 0 до < 2 (52 %), 2–3 (10 %) или больше 3 (34 %) в группе олапариба и от 0 до < 2 (45 %), 2–3 (7 %) или > 3 (45 %) в группе сравнения. Медиана исходного уровня ПСА составляла 57.48 мкг/л в группе олапариба и 103.95 мкг/л в группе препарата сравнения.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без рентгенографического прогрессирования (ВБрП) в когорте А, определяемая с помощью BICR по критериям RECIST 1.1 (мягкие ткани) и Рабочей группы по раку предстательной железы (PCWG3) (костная ткань). Ключевые вторичные конечные точки включали частоту подтвержденного объективного ответа (ЧПОО) по BICR, ВБрП по BICR, время до прогрессирования боли (ТТРП) и общую выживаемость (ОВ). В ходе исследования в когорте А было продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБрП по оценке BICR и конечной ОВ при применении олапариба по сравнению с препаратом сравнения.

Результаты для пациентов с мутациями BRCA1/2 представлены в таблице 11. У пациентов с мутацией BRCA1/2 наблюдалось статистически значимое улучшение ВБрП по оценке BICR при применении олапариба по сравнению с НПП по выбору исследователя. Окончательный анализ ОВ показал номинально статистически значимое улучшение ОВ у пациентов с мутацией BRCA1/2, рандомизированных в группу препарата Линпарза по сравнению с препаратом сравнения.

Таблица 11. Резюме основных результатов по эффективности у пациентов с

мКРППЖ с мутацией BRCA1/2 в исследовании PROfound

	Олапариб 300 мг 2 раза в сутки (N = 102)	НГП по выбору исследователя (N = 58)
ВБрП по оценке BICR^{abc} на дату прекращения сбора данных 4 июня 2019 г.		
Количество явлений/общее количество пациентов (%)	62/102 (61) ^c	51/58 (88) ^c
Медиана ВБрП (95 % ДИ) [месяцев]	9.8 (7.6, 11.3)	3.0 (1.8, 3.6)
ОР (95 % ДИ) ^c	0.22 (0.15; 0.32)	
ЧПОО по оценке BICR^a		
Количество пациентов с объективным ответом/общее количество пациентов с измеряемыми признаками заболевания на исходном уровне (%)	25/57 (44)	0/33 (0)
Отношение шансов (95 % ДИ)	HR (HR, HR)	
ОВ^a на дату прекращения сбора данных 20 марта 2020 г.^c		
Количество явлений/общее количество пациентов (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Медиана ОВ (95 % ДИ) [месяцев]	20.1 (17.4, 26.8)	14.4 (10.7, 18.9)
ОР (95 % ДИ)	0.63 (0.42, 0.95)	

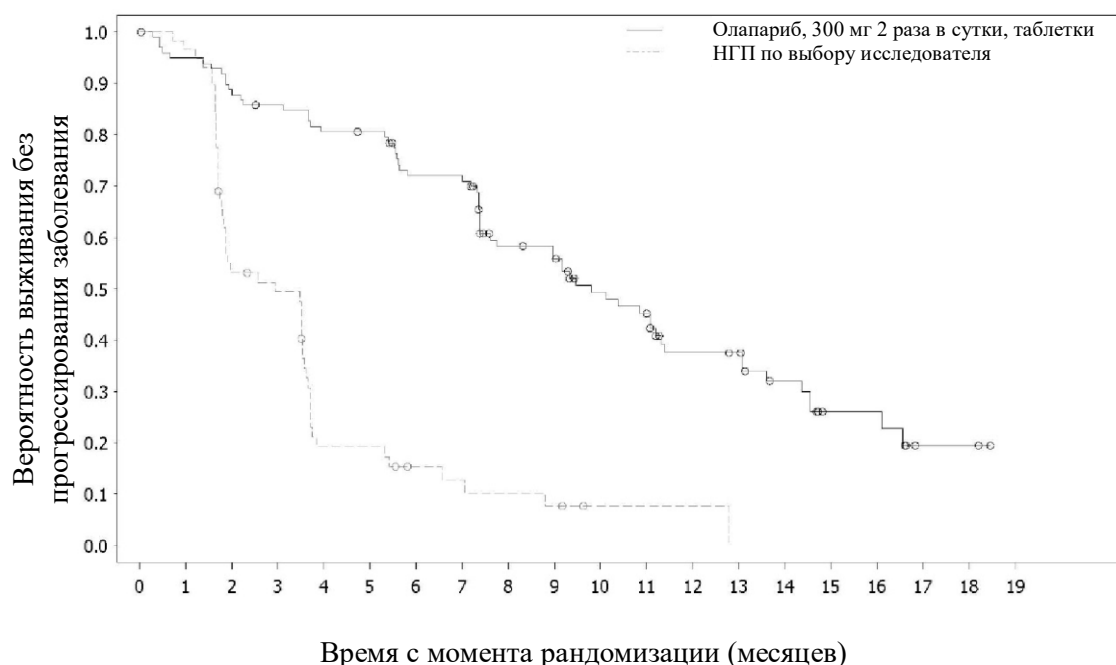
^a Без корректировки множественности

^b ВБрП, 71 % зрелость

^c ОР и ДИ рассчитаны с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, которая включает термины для лечения, фактора и лечения в зависимости от взаимодействия факторов.

- BICR - независимая центральная оценка с применением слепого метода; ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; HR - не рассчитывается; НГП - новый гормональный препарат; ЧПОО - частота подтвержденного объективного ответа; ОВ - общая выживаемость; ВБрП - выживаемость без рентгенологического прогрессирования

Рисунок 12. Пациенты с мутацией BRCA1/2: график ВБрП Каплана-Мейера (по BICR)



Количество пациентов в группе риска:

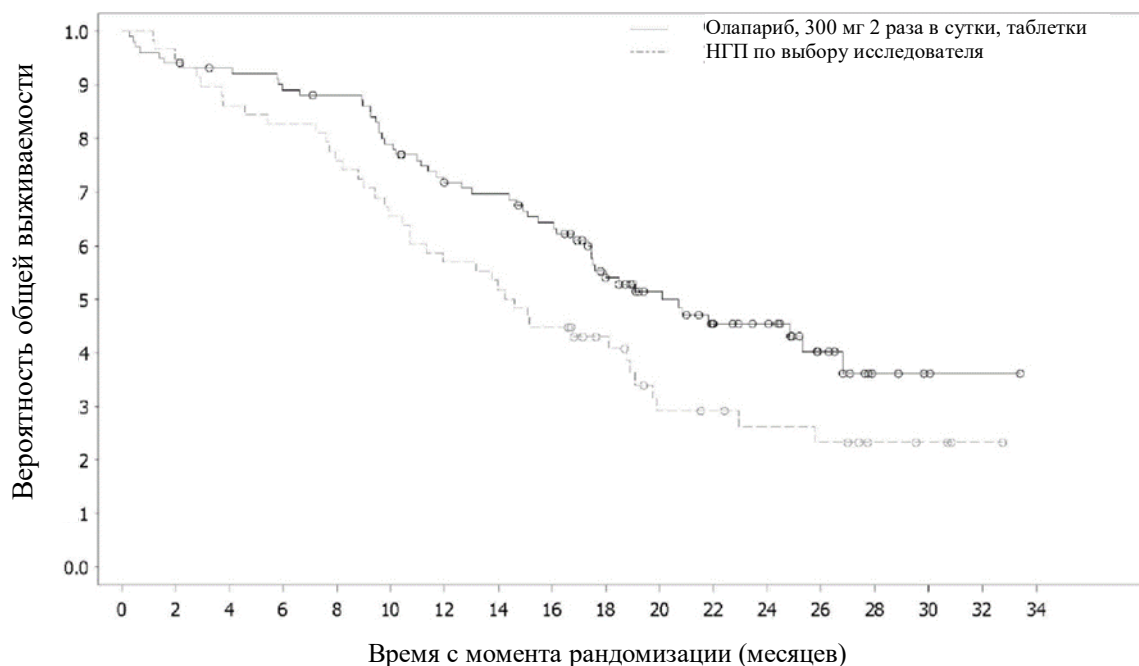
Олапариб 300 мг 2 раза в сутки

102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

НГП по выбору исследователя

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Рисунок 13. Пациенты с мутацией *BRCA1/2*: график ОБ Каплана-Мейера



Количество пациентов в группе риска:

Олапариб 300 мг 2 раза в сутки

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

НГП по выбору исследователя

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство по подаче результатов исследований с препаратом Линпарза во всех подгруппах детской популяции при карциноме яичников (за исключением рабдомиосаркомы и герминогенных опухолей).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика олапариба в дозе 300 мг, взятой в форме таблетки, характеризуется кажущимся плазменным клиренсом около 7 л/ч, кажущимся объёмом распределения около 158 л и терминальным периодом полувыведения 15 часов.

При многократном введении наблюдается коэффициент накопления AUC 1.8 и в небольшой степени зависимость фармакокинетики от длительности терапии.

Абсорбция

После приёма олапариба внутрь в форме таблеток (2 таблетки по 150 мг) препарат быстро всасывается. Медиана пиковых концентраций в плазме крови обычно достигается через 1–3 ч после приёма.

Совместный прием препарата с пищей замедляет скорость всасывания ($t_{\max}$ замедляется на 2,5 ч, а $C_{\max}$ снижается приблизительно на 21%), но незначительно влияет на скорость всасывания самого олапариба (AUC возрастает на 8%). Поэтому препарат Линпарза может приниматься независимо от приёма пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы *in vitro* составляет приблизительно 82% при 10 мкг/мл, что составляет приблизительно $C_{\max}$.

Связывание олапариба с белками плазмы человека *in vitro* было дозозависимым;

фракционное связывание составляло приблизительно 91% при 1 мкг/мл, снижаясь до 82% при 10 мкг/мл и до 70% при 40 мкг/мл. В растворах очищенных белков фракционное связывание олапариба с альбумином составило приблизительно 56% и не зависело от концентраций олапариба. При использовании того же количественного анализа фракционное связывание с альфа-1 кислым гликопротеином составило 29% при 10 мкг/мл с тенденцией снижения связывания при более высоких концентрациях.

Биотрансформация

In vitro показано, что за метаболизм олапариба отвечают преимущественно ферменты CYP3A4/5.

После перорального приема 14C-олапариба пациентами женского пола неизмененный олапариб составлял наибольшую часть циркулирующей радиоактивности в плазме крови (70%) и был основным компонентом, обнаруженным как в моче, так и в кале (15% и 6% дозы соответственно). Олапариб подвергается значительному метаболизму. Основную часть метаболизма составляют реакции окисления, ряд продуктов которых в дальнейшем подвергается глюкуроновой или сульфатной конъюгации. До 20, 37 и 20 метаболитов были выявлены в плазме крови, моче и кале соответственно, большинство из них составляло <1% введенной дозы. Основными компонентами циркулирующими в крови были пиперазин-3-ол с разомкнутым кольцом и два продукта моноокисления (около 10% каждый), один из которых был также основным метаболитом, выявленным в экскрементах (6% и 5% от радиоактивности, выведенной соответственно с мочой и калом).

In vitro олапариб слабо подавлял или не оказывал никакого ингибирующего влияния на UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, или ферменты 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 2E1, и не ожидается, что препарат будет оказывать клинически значимое и зависящее от времени ингибирующее влияние на любой из этих ферментов CYP. Олапариб ингибировал UGT1A1 *in vitro*, однако, симуляции фармакокинетической модели, основанной на физиологии, указывают на то, что это явление не имеет клинической важности. *In vitro* олапариб является субстратом эффлюксного переносчика P-gp, однако, маловероятно, что это имеет клиническую значимость.

Данные исследований *in vitro* также указывают на то, что олапариб не является субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP или MRP2 и не ингибирует OATP1B3, OAT1 или MRP2.

Элиминация

После приёма разовой дозы 14C-олапариба около 86% радиоактивной дозы выводилось в течение 7-дневного периода сбора данных, около 44% - с мочой и около 42% - с калом. Подавляющее количество вещества выводилось в виде метаболитов.

Особые популяции больных

В популяционных фармакокинетических анализах возраст пациента, пол, масса тела и раса (включая европейцев и японцев) не являлись значимыми.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек лёгкой степени (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) AUC увеличивалось на 24%, а C_{max} на 15% по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Для пациентов с нарушением функции почек лёгкой степени корректировка дозы препарата Линпарза не требуется.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 31–50 мл/мин) AUC было выше на 44%, а C_{max} на 26% по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Рекомендуется корректировать дозу препарата Линпарза для лечения пациентов с умеренными нарушениями функции почек.

Данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени или терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени лёгкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) AUC было выше на 15%, а $C_{\max}$ на 13%, у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью), AUC было выше на 8%, а $C_{\max}$ снижена на 13% в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Коррекция дозы препарата Линпарза не требуется пациентам с нарушением функции печени лёгкой или средней степени. Данные по применению у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют.

Дети

Исследования изучения фармакокинетики олапариба у детей не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном применении

В исследованиях токсичности препарата при его многократном пероральном применении крысам и собакам в период до 6 месяцев суточные дозы олапариба хорошо переносились. Основным органом-мишенью у животных обоих видов был костный мозг, токсическое воздействие на который сопровождалось изменениями периферических гематологических показателей. Эти изменения устранялись в течение 4 недель после отмены препарата. Также отмечены минимальные дегенеративные эффекты на желудочно-кишечный тракт крыс. Эти явления возникали при экспозициях препарата ниже наблюдаемых в клинических исследованиях. Исследования *ex vivo* с использованием клеток костного мозга человека также подтвердили, что олапариб оказывает цитотоксическое действие на клетки костного мозга человека.

Генотоксичность

Олапариб не проявлял мутагенных свойств, однако оказывал кластогенное действие в клетках млекопитающих *in vitro*. При пероральном введении крысам олапариб индуцировал образования микроядер в костном мозге. Такая кластогенная активность согласуется с известными фармакологическими свойствами олапариба и свидетельствует о возможности генотоксического действия у человека.

Канцерогенность

Исследования по изучению канцерогенности олапариба не проводились.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

В исследовании женской фертильности крысам вводили дозу препарата до имплантации эмбрионов и несмотря на продление периода эструса у некоторых животных, влияния на способность к спариванию и частоту беременности не наблюдалось. Однако эмбриофетальная выживаемость была несколько снижена.

В исследованиях эмбриофетального развития на примере крыс при применении олапариба в дозах, не оказывающих значительного токсического воздействия на материнский организм, наблюдалось снижение эмбриофетальной выживаемости, уменьшение массы плода и возникновение пороков развития, в том числе значительных пороков развития глаз (например анофтальмии, микрофтальмии), пороков развития позвоночника/ребер, внутренних органов и скелета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Экструдат:

Коповидон K28

Кремния оксид коллоидный безводный

Пост-экструзия:

Маннитол

Кремния оксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза 2910 (6 мПА·с)

Макрогол 400

Титана диоксид (E171)

Железа оксид жёлтый (E172)

Железа оксид черный (E172)*

* для дозировки 150 мг

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из жесткой ламинированной алюминиевой подложки и фольги алюминиевой лакированной.

По 7 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный лекарственный препарат или его отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

AstraZeneca AB, 18 CE- 151 85, Södertälje

Тел.: +46 8 553 260 00

Факс: +46 8 553 290 00

Адрес электронной почты: adverse.events.kz@astrazeneca.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Представительство ЗАК “АстраЗенека Ю-Кей Лимитед”,

г. Алматы, 050022

ул. Шевченко, 144

Телефон: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

e-mail: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№024820 (100 мг)

РК-ЛС-5№024819 (150 мг)

9.ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17 ноября 2020

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): -

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz.