

Враховуючи особливості законодавства з реєстрації лікарських засобів в Україні, затверджені Міністерством охорони здоров'я України інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, можуть дещо відрізнятися від чинних інструкцій до застосування лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС.

Якщо Вам стало відомо про виникнення побічної реакції у Вас або близької людини, або про випадок відсутності ефекту від будь-якого з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це до ТОВ «АстраЗенека Україна» у один із наведених нижче способів. Це можливо здійснити за телефоном: +38 050 382 99 89 або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/ampform.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»).

In reliance on the effective medicines' authorization legislation in Ukraine, the instructions for medical use approved by the Ministry of Health of Ukraine for the authorized medicines might be partially different from the valid instructions for medical use of medicines authorized in the EU.

If you or your relative have experienced an adverse reaction or absence of the effect on any of AstraZeneca's products, please notify AstraZeneca Ukraine LLC in one of the following ways. This is possible by phone: +38 050 382 99 89 or by e-mail PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Also, you can tell us this information at: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca - champion/en/en/amp-form.html> (select a language and an option "report an adverse reaction").

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.11.2025 № 1787
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14747/02/01
№ UA/14747/02/02

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНПАРЗА **(LYNPARZA)**

Склад:

діюча речовина: олапариб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу;

допоміжні речовини: коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, маніт (Е 421), натрію стеарилфумарат;

оболонка таблетки по 100 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172);

оболонка таблетки по 150 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг: таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з двоопуклою поверхнею, від жовтого до темно-жовтого кольору, з гравіруванням «OP 100» з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг: таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з двоопуклою поверхнею, від зеленого до зелено-сірого кольору, з гравіруванням «OP 150» з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори полі (АДФ-рибози) полімерази (PARP). Олапариб. Код АТХ L01X K01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Олапариб – це потужний інгібітор ферментів полі (АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії або новими гормональними препаратами (НГП).

Для ефективної PARP-індукованої репарації необхідно, щоб після модифікації хроматину фермент PARP самостійно видозмінився і відокремився від ДНК для відкриття доступу ферментам базової ексцизійної репарації (base excision repair (BER)) до місця розриву. Коли олапариб зв'язується з активним центром ферменту PARP, з'єднаного з ДНК, він перешкоджає роз'єднанню ферменту PARP, утримуючи його на ДНК, таким чином блокуючи репарацію. В клітинах, що діляться, це призводить до зустрічі реплікаційної вилки з аддуктом комплексу PARP-ДНК і виникненню дволанцюгових розривів (ДЛР) ДНК. У нормальних клітинах ефективна репарація цих ДЛР ДНК забезпечується шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації (homologous recombination repair (HRR)). В ракових клітинах, у яких відсутні функціональні компоненти для ефективної гомологічної рекомбінаційної репарації HRR, такі як гени *BRCA1* або 2, репарація ДЛР ДНК не може бути точною або ефективною, що призводить до суттєвого дефіциту гомологічної рекомбінації (homologous recombination deficiency (HRD)). Натомість активується репарація альтернативними шляхами, такими як класичне негомологічне з'єднання кінців (classical non-homologous end joining (NHEJ)), пов'язаними з підвищенням ризику великої кількості помилок, що призводить до геномної нестабільності високого ступеня. Після декількох раундів реплікації генетична нестабільність може досягти критичних рівнів, що може призвести до загибелі ракових клітин, оскільки ДНК в ракових клітинах вже має ушкодження більшою мірою, ніж ДНК нормальних клітин. Процеси, що відбуваються на шляху HRR, можуть порушуватися внаслідок реалізації інших механізмів, хоча аберації та пенетрації, що призводять до цього, не до кінця вивчені. Відсутність повністю функціонуючого шляху HRR є одним з основних чинників чутливості раку яєчників та, можливо, інших типів раку до препаратів платини.

У *BRCA1/2*-дефіцитних моделях *in vivo*, коли після введення препаратів платини призначали олапариб, пухлина прогресувала повільніше і загальна виживаність була вищою, ніж при введенні лише препаратів платини, що корелювало з періодом підтримуючої терапії олапарибом.

Комбінований протипухлинний ефект НГП

Дані доклінічних досліджень на моделях раку передміхурової залози свідчили про комбінований протипухлинний ефект у разі одночасного застосування інгібіторів PARP і нових гормональних препаратів. PARP бере участь у посиленні передачі сигналів шляху андрогенного рецептора (androgen receptor (AR)), що збільшує супресію цільового гена AR під час інгібування сигнальних шляхів PARP/AR. Інші доклінічні дослідження продемонстрували,

що лікування НГП пригнічує транскрипцію деяких генів HRR, тим самим індукуючи дефіцит HRR і підвищуючи чутливість до інгібіторів PARP за допомогою негенетичних механізмів.

Виявлення мутацій гена *BRCA1/2*

Генетичні дослідження повинні проводитися досвідченим персоналом лабораторії за допомогою валідованого методу. У різних дослідженнях у місцевих або центральних лабораторіях вивчали зразки крові та/або пухлини з метою виявлення гермінальних та/або соматичних мутацій гена *BRCA1/2*. ДНК, отримана зі зразків пухлини або крові, була проаналізована у більшості досліджень, де аналіз цпДНК (циркулююча пухлинна ДНК) здійснювали для пошукових цілей. Залежно від використовуваного методу дослідження і міжнародного консенсусу з класифікації мутації гена *BRCA1/2* класифікували як шкідливі / підозрювано шкідливі або патогенні / ймовірно патогенні. Позитивний статус дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) можна визначити шляхом виявлення мутації гена *BRCA1/2*, класифікованої як шкідлива / підозрювано шкідлива або патогенна / ймовірно патогенна. Виявлення цих мутацій можна поєднувати з позитивною оцінкою HRD (нижче) для визначення позитивного статусу HRD.

Виявлення геномної нестабільності

Геномні зміни, пов'язані з дефіцитом гомологічної рекомбінації, які були досліджені в PAOLA-1, включають геномну втрату гетерозиготності, теломерний алельний дисбаланс та широкомасштабний перехід, що є неперервною величиною із заздалегідь визначеними критеріями та оцінкою. Сукупний показник геномної нестабільності (ПГН, який також називають оцінкою HRD) визначають, коли комбіновані величини та відповідні оцінки використовуються для визначення ступеня специфічних геномних аберацій, накопичених у клітинах пухлини. Менша оцінка визначає меншу ймовірність дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) пухлинних клітин, а вища оцінка визначає більшу ймовірність дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) пухлинних клітин під час збору зразків відносно впливу ДНК-пошкоджувальних агентів. Для визначення позитивного статусу ПГН слід використовувати валідовані граничні межі.

Позитивний статус HRD можна визначити за сукупним показником геномної нестабільності для геномних змін, пов'язаних із порушенням гомологічної рекомбінації, протестованих досвідченим персоналом лабораторії за допомогою валідованого тесту.

Клінічна ефективність і безпека

Підтримуюча терапія першої лінії поширеного раку яєчників із мутацією гена *BRCA* Дослідження SOLO1

Безпеку та ефективність застосування олапарибу як засобу підтримуючої терапії досліджували у пацієток із вперше діагностованим поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)]) серозним або ендометріїдним раком яєчників високого ступеня злоякісності та з мутацією гена *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) після завершення хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні фази III. У цьому дослідженні 391 пацієнтку було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи застосування лікарського засобу Лінпарза (300 мг [2 таблетки по 150 мг] два рази на добу) або плацебо. Пацієнтки були стратифіковані за відповіддю на хіміотерапію першої лінії препаратами платини: повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ). Лікування продовжували до прогресування основного захворювання, що виявляли радіологічним методом, виникнення неприйнятної токсичного ефекту або протягом не більше 2 років. Лікування пацієток, у яких зберігалася повна клінічна відповідь (тобто в яких радіологічне дослідження не виявляло жодних ознак захворювання), тривало не більше 2 років. Однак пацієнтки, які мали ознаки захворювання, що лишалися стабільними (тобто без ознак прогресування), могли продовжувати отримувати лікарський засіб Лінпарза більше 2 років.

Пацієнток з гермінальними або соматичними мутаціями гена *BRCA1/2* ідентифікували проспективно шляхом дослідження крові в місцевій ($n = 208$) чи центральній лабораторії ($n = 181$) або шляхом дослідження зразка пухлини в місцевій лабораторії ($n = 2$). За результатами дослідження на наявність гермінальних мутацій у центральній лабораторії шкідливі або підозрювано шкідливі мутації були виявлені відповідно у 95,3 % (365/383) і 4,7 % (18/383) пацієнток. Великі перебудови гена *BRCA1/2* були виявлені у 5,5 % (21/383) рандомізованих пацієнток. Статус *gBRCAm* набраних у дослідження пацієнток, визначений в місцевій лабораторії, підтверджувався ретроспективно в центральній лабораторії. Ретроспективні дослідження зразків пухлин проводили в центральній лабораторії. Успішні результати були отримані у 341 пацієнтки, 95 % з яких мали потрібну мутацію (відома [$n = 47$] або ймовірна патогенна [$n = 277$]), і у 2 пацієнток з *gBRCAwt* була підтверджена лише *sBRCAm*. У дослідженні SOLO1 у 389 пацієнток була гермінальна мутація *BRCA1/2m* і у 2 – соматична мутація *BRCA1/2m*.

Демографічні дані та вихідні характеристики у групах лікування, що отримували олапариб і плацебо, були загалом порівнянними. Медіана віку в обох групах становила 53 роки. Рак яєчників був первинною пухлиною у 85 % пацієнток. Найбільш поширеним гістологічним типом був серозний рак (96 %). Ендометріоїдний рак був зафіксований у 2 % пацієнток. Більшість пацієнток мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (78 %). Даних про пацієнток з функціональним статусом 2–4 немає. У 63 % пацієнток була проведена первинна циторедукція. У більшості з них (75 %) макроскопічне дослідження не показало жодних залишкових явищ захворювання. Інтервальна циторедукція була проведена у 35 % пацієнток, у 82 % з яких макроскопічне дослідження не показало жодних залишкових явищ захворювання. Семи пацієнткам з IV стадією циторедуктивну операцію не проводили. Усі пацієнтки отримували терапію першої лінії із застосуванням препаратів платини. На момент включення у дослідження у 73 % і 77 % пацієнток відповідно в групі, що отримувала олапариб, і в групі, яка отримувала плацебо, не було ознак захворювання, тобто була ПВ, що визначалася дослідником як відсутність ознак захворювання за результатами радіологічного дослідження та рівні ракового антигена 125 (CA-125) у межах норми. ЧВ, що визначалася як наявність будь-яких уражень, які піддавалися або не піддавалися вимірюванню, на момент початку дослідження або підвищення рівня CA-125, була зафіксована у 27 % і 23 % пацієнток відповідно в групі, що отримувала олапариб, і в групі, яка отримувала плацебо. Дев'яносто три відсотки (93 %) пацієнток були рандомізовані не більше ніж через 8 тижнів після отримання ними хіміотерапії із застосуванням препаратів платини востаннє. Пацієнтки, які отримували бевацизумаб, були виключені з дослідження, тому даних щодо безпеки та ефективності застосування олапарибу пацієнтам, які раніше отримували бевацизумаб, немає. Дані від пацієнтів із соматичною мутацією гена *BRCA* є дуже обмеженими.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), яка визначалася як час від рандомізації до прогресування, що оцінювалось дослідником за допомогою модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), версія 1.1), або до смерті. Вторинні кінцеві точки для оцінки ефективності включали час від рандомізації до другого прогресування або смерті (ВБП2), загальну виживаність (ЗВ), час від рандомізації до відміни лікування або смерті (time to discontinuation or death (TDT)), час від рандомізації до першої наступної протипухлинної терапії або смерті (time to first subsequent therapy or death (TFST)) і пов'язану зі здоров'ям якість життя (health-related quality of life (HRQoL)). За допомогою радіологічного методу проводили оцінку пухлини на початку дослідження (на вихідному рівні), через кожні 12 тижнів протягом 3 років, а далі через кожні 24 тижні відносно дати рандомізації до об'єктивного прогресування хвороби.

Дослідження показало клінічно релевантне та статистично значуще поліпшення показника ВБП при застосуванні олапарибу у порівнянні з плацебо за оцінкою дослідника. Результат

оцінки ВБП дослідником перевірявся за допомогою засліпленої радіологічної оцінки ВБП, яку проводила незалежна центральна лабораторія (blinded independent central review (BICR)). Описовий аналіз, проведений через сім років після рандомізації останнього пацієнта, продемонстрував клінічно значущі переваги за показником загальної виживаності (ЗВ), який кількісно свідчив на користь групи застосування олапарибу. Результати оцінки ефективності наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати оцінки ефективності у пацієнток із вперше діагностованим поширеним раком яєчників та мутацією гена *BRCA1/2* в дослідженні *SOLO1*

	Олапариб, 300 мг, два рази на добу	Плацебо ^c
ВБП (зрілість даних 51 %)^a		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Медіана часу (місяці)	Н. д.	13,8
ВР (95 % ДІ) ^b	0,30 (0,23–0,41)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p < 0,0001	
ВБП2 (зрілість даних 31 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Медіана часу (місяці)	Н. д.	41,9
ВР (95 % ДІ) ^c	0,50 (0,35–0,72)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p = 0,0002	
ЗВ (зрілість даних 38 %)^d		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Медіана часу (місяці)	Н. д.	75,2
ВР (95 % ДІ) ^b	0,55 (0,40–0,76)	
TFST (зрілість даних 60 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Медіана часу (місяці)	64,0	15,1
ВР (95 % ДІ) ^c	0,37 (0,28–0,48)	

Н. д. – не досягнуто; ДІ – довірчий інтервал; ВБП – виживаність без прогресування; ВБП2 – час до другого прогресування або смерті; ЗВ – загальна виживаність; TFST – час від рандомізації до першої наступної протипухлинної терапії або смерті.

^a За результатами оцінок методом Каплана – Майєра частки пацієнток без прогресування захворювання через 24 і 36 місяців становили 74 % і 60 % у групі, що отримувала олапариб, і 35 % і 27 % у групі застосування плацебо. Медіана часу подальшого спостереження в обох групах становила 41 місяць.

^b Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, що включала відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини (ПВ або ЧВ) як коваріату.

^c Із 97 пацієнток у групі застосування плацебо, які отримували наступну терапію, 58 (60 %) отримували інгібітор PARP.

^d За результатами оцінок методом Каплана – Майєра частка пацієнток, які були живими через 84 місяці, становила 67 % у групі олапарибу та 47 % у групі плацебо.

Оцінка ознак захворювання на момент включення пацієнток в дослідження дала результати, що узгоджувалися між підгрупами пацієнток. У пацієнток з ПВ, визначеною дослідником, ВР було 0,34 (95 % ДІ 0,24–0,47). Медіана ВБП в групі, що отримувала олапариб, досягнута не була, а в групі застосування плацебо становила 15,3 місяця. Через 24 і 36 місяців ПВ зберігалася відповідно у 68 % і 45 % пацієнток в групі, що отримувала олапариб, і у 34 % і 22 % пацієнток в групі застосування плацебо. У пацієнток із ЧВ на момент включення в

дослідження була досягнута ВБП при ВР 0,31 (95 % ДІ 0,18, 0,52; медіана ВБП в групі, що отримувала олапариб, становила 30,9, а в групі застосування плацебо – 8,4 місяця). У пацієток із ЧВ на момент включення в дослідження або була досягнута ПВ (в 15 % у групі, що отримувала олапариб, і в 4 % у групі застосування плацебо через 24 місяці; ПВ зберігалася протягом 36 місяців) або зберігалася ЧВ / була стабілізація захворювання (в 43 % у групі, що отримувала олапариб, і в 15 % у групі, яка отримувала плацебо, через 24 місяці; в 17 % у групі, що отримувала олапариб, і в 15 % у групі, яка отримувала плацебо, через 36 місяців). Частки пацієток, у яких хвороба прогресувала не більше ніж через 6 місяців після отримання хіміотерапії із застосуванням препаратів платини востаннє, становили 3,5 % в групі, що отримувала олапариб, і 8,4 % в групі, яка отримувала плацебо.

Підтримуюча терапія чутливого до препаратів платини рецидивуючого раку яєчників Дослідження SOLO2

Безпеку та ефективність олапарибу як засобу підтримуючої терапії вивчали в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні фази III у пацієток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком з гермінальною мутацією гена *BRCA1/2*. У дослідженні порівнювали ефективність підтримуючої терапії лікарським засобом Лінпарза (300 мг [2 таблетки по 150 мг] два рази на добу), що призначався до прогресування, з ефективністю плацебо у 295 пацієток із серозним або ендометріїдним чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників високого ступеня злоякісності (рандомізованих у співвідношенні 2:1: 196 пацієток отримували олапариб і 99 пацієток отримували плацебо), у яких була досягнута відповідь (ПВ або ЧВ) після завершення хіміотерапії із застосуванням препаратів платини.

У дослідження входили пацієтки, які отримували два або більше курси терапії препаратами платини, у яких через > 6 місяців після завершення передостанньої хіміотерапії із застосуванням препаратів платини настав рецидив. Пацієтки не повинні були раніше отримувати жодного лікування олапарибом або іншими інгібіторами PARP. Пацієтки могли раніше, але не безпосередньо перед рандомізацією, отримувати бевацизумаб.

Усі пацієтки на момент початку дослідження мали гермінальну мутацію гена *BRCA1/2*. Пацієток з мутаціями гена *BRCA1/2* ідентифікували шляхом дослідження крові в місцевій лабораторії чи в центральній лабораторії компанією «Міріад» (Myriad) або шляхом дослідження зразка пухлини в місцевій лабораторії. Великі перебудови гена *BRCA1/2* були виявлені у 4,7 % (14/295) рандомізованих пацієток.

Демографічні дані та вихідні характеристики у групах, що отримували олапариб і плацебо, були загалом порівнянними. Медіана віку в обох групах становила 56 років. Рак яєчників був первинною пухлиною у > 80 % пацієток. Найбільш поширеним гістологічним типом був серозний рак (> 90 %). Ендометріїдний рак був зафіксований у 6 % пацієток. У групі, що отримувала олапариб, 55 % пацієток раніше отримали лише 2 лінії хіміотерапії, а 45 % раніше отримали 3 або більше лінії хіміотерапії. У групі, що отримувала плацебо, 61 % пацієток раніше отримали лише 2 лінії хіміотерапії, а 39 % раніше отримали 3 або більше лінії хіміотерапії. Більшість пацієток мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (81 %). Даних про пацієток з функціональним статусом 2–4 немає. Інтервали між введеннями препаратів платини були > 12 місяців у 60 % і > 6–12 місяців у 40 % пацієток. Відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини була повною у 47 % і частковою у 53 % пацієток. У групах, що отримували олапариб і плацебо, відповідно 17 % і 20 % пацієток раніше приймали бевацизумаб.

Первинною кінцевою точкою була ВБП, яку оцінював дослідник за допомогою RECIST версії 1.1. Вторинні кінцеві точки для оцінки ефективності включали ВБП2, 3В, TDT, TFST, TSST і HRQoL.

У дослідженні була досягнута його первинна мета: було показано статистично значуще поліпшення показника ВБП, який оцінював дослідник, у пацієток, які отримували олапариб, у порівнянні з пацієтками, які отримували плацебо, при відношенні ризиків (ВР) 0,30 (95 % ДІ 0,22–0,41; $p < 0,0001$; медіана 19,1 місяця в групі, що отримувала олапариб, і 5,5 місяця у групі застосування плацебо). Результат оцінки ВБП дослідником перевірявся за допомогою засліпленої радіологічної оцінки ВБП, яку проводила незалежна центральна лабораторія (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,18–0,35; $p < 0,0001$; медіана 30,2 місяця в групі, що отримувала олапариб, і 5,5 місяця у групі застосування плацебо). Через 2 роки прогресування не було у 43 % пацієток, які отримували олапариб, і лише у 15 % пацієток, які отримували плацебо. Зведені результати об'єктивної оцінки за первинною кінцевою точкою у пацієток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* в дослідженні SOLO2 наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

*Зведені результати об'єктивної оцінки за первинною кінцевою точкою у пацієток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* в дослідженні SOLO2*

	Олапариб, таблетки по 300 мг, два рази на добу	Плацебо
ВБП (зрілість даних 63 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієток (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	19,1 (16,3–25,7)	5,5 (5,2–5,8)
ВР (95 % ДІ) ^a	0,30 (0,22–0,41)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	$p < 0,0001$	

^a ВР – відношення ризиків. Якщо значення < 1 , олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, що включала відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини (ПВ або ЧВ) і час до прогресування захворювання (від > 6 до 12 місяців і > 12 місяців) при проведенні передостанньої хіміотерапії із застосуванням препаратів платини як коваріати.

ВБП – виживаність без прогресування; ДІ – довірчий інтервал.

Під час завершального аналізу загальної виживаності (зрілість даних 61 %) відношення ризиків (ВР) становило 0,74 (95 % ДІ 0,54–1,00; $p = 0,0537$; медіана ЗВ (загальної виживаності) складала 51,7 місяця для олапарибу проти 38,8 місяці для плацебо); тобто статистично значущого поліпшення показника ЗВ досягнуто не було. Результати оцінки за вторинними кінцевими точками TFST і ВБП2 свідчили про стійке та статистично значуще поліпшення показників при застосуванні олапарибу у порівнянні з плацебо. Результати за ЗВ, TFST та ВБП2 надані у таблиці 3.

Таблиця 3

*Зведені результати об'єктивної оцінки за основними вторинними кінцевими точками у пацієток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із термінальною мутацією гена *BRCA1/2* в дослідженні SOLO2*

	Олапариб, таблетки по 300 мг, два рази на добу	Плацебо
ЗВ (зрілість даних 61 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Медіана часу (95 % ДІ), місяці	51,7 (41,5; 59,1)	38,8 (31,4; 48,6)
ВР (95 % ДІ) ^a	0,74 (0,54–1,00)	

Р-значення (для двостороннього тесту)	P = 0,0537	
TFST (зрілість даних 71 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	27,4 (22,6–31,1)	7,2 (6,3–8,5)
ВР (95 % ДІ) ^a	0,37 (0,28–0,48)	
Р-значення* (для двостороннього тесту)	p < 0,0001	
ВБП2 (зрілість даних 40 %)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	Н. д. (24,1 – н. д.)	18,4 (15,4–22,8)
ВР (95 % ДІ) ^a	0,50 (0,34–0,72)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p = 0,0002	

* Без коригувань на множинність.

Н. д. – не досягнуто; ДІ – довірчий інтервал; ВБП2 – час від рандомізації до другого прогресування або смерті; TFST – час від рандомізації до початку першої наступної терапії або смерті.

^aВР – відношення ризиків. Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, що включала відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини (ПВ або ЧВ) і час до прогресування захворювання (від > 6 до 12 місяців і > 12 місяців) при проведенні передостанньої хіміотерапії із застосуванням лікарських засобів платини як коваріати.

З-поміж включених у дослідження пацієнток з пухлиною, що піддавалася вимірюванню (з цільовими ураженнями на момент початку дослідження), об'єктивна відповідь була досягнута у 41 % пацієнток в групі, що отримувала лікарський засіб Лінпарза, і у 17 % пацієнток в групі застосування плацебо. З-поміж пацієнток, які отримували лікування лікарським засобом Лінпарза та були включені у дослідження з ознаками захворювання (з цільовими або нецільовими ураженнями на момент початку дослідження), в 15,0 % була досягнута повна відповідь, а з-поміж пацієнток, які отримували плацебо, повна відповідь була в 9,1 %.

Під час аналізу ВБП медіана тривалості лікування становила 19,4 місяця у групі, що отримувала олапариб, і 5,6 місяця у групі застосування плацебо. Більшість пацієнток продовжували приймати олапариб у початковій дозі (300 мг два рази на добу). Частота випадків припинення лікування, зменшення дози, відміни лікарського засобу через виникнення побічного явища становила відповідно 45,1 %, 25,1 % і 10,8 %. Найчастіше лікування припиняли протягом перших 3 місяців, а дозу зменшували протягом перших 3–6 місяців лікування. Побічними реакціями, що найчастіше призводили до припинення лікування або зменшення дози, були анемія, нудота та блювання.

Результати, про які повідомляли пацієнтки, оцінювали за зміною відносно вихідного рівня індексу результатів дослідження за допомогою опитувальника для функціональної оцінки протипухлинної терапії при раку яєчників. Жодних відмінностей в результатах оцінки між пацієнтками, які отримували олапариб, і пацієнтками, які отримували плацебо, не виявлено.

Study 19 (D0810C00019)

У великому рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні фази II (Study 19) вивчали безпеку та ефективність олапарibu як засобу підтримуючої терапії при його застосуванні для лікування пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників, включаючи рак фаллопієвих труб або первинний перитонеальний рак, після проведення двох або більше курсів хіміотерапії препаратами платини. У дослідженні порівнювали ефективність підтримуючої терапії лікарським засобом Лінпарза, що приймався до прогресування захворювання, з плацебо у 265 пацієнток (136 з яких отримували олапариб і 129 – плацебо) з чутливим до препаратів платини рецидивуючим серозним раком яєчників високого ступеня злоякісності, в яких була досягнута відповідь (ПВ

або ЧВ) після завершення хіміотерапії препаратами платини. Первинною кінцевою точкою була ВБП, яку оцінював дослідник за допомогою RECIST версії 1.0. Вторинні кінцеві точки для оцінки ефективності включали ЗВ, частоту контролю захворювання (ЧКЗ), що визначалася як підтверджені ПВ/ЧВ + СЗ (стабільне захворювання), HRQoL (пов'язана зі здоров'ям якість життя) та симптоми, пов'язані з захворюванням. Також пошуковими методами проводили оцінки TFST і TSST.

У дослідження були набрані пацієнтки, в яких через > 6 місяців після завершення передостанньої хіміотерапії із застосуванням препаратів платини настав рецидив. Для включення пацієнтки в дослідження підтвердження наявності мутації гена *BRCA1/2* не було потрібним (мутаційний статус гена *BRCA* у деяких пацієнток визначали ретроспективно). Пацієнтки не повинні були раніше отримувати жодного лікування олапарибом або іншими інгібіторами PARP. Пацієнтки могли раніше, але не безпосередньо перед рандомізацією, отримувати бевацизумаб. Після прогресування захворювання при прийомі олапарибу повторно олапариб не призначався.

Пацієнток з мутаціями гена *BRCA1/2* ідентифікували шляхом дослідження гермінальних мутацій у крові в місцевій лабораторії чи в центральній лабораторії компанією «Міріад» (Myriad) або шляхом дослідження зразка пухлини методом компанії «Фаундейшн Медісін» (Foundation Medicine). Великі перебудови гена *BRCA1/2* були виявлені у 7,4 % (10/136) рандомізованих пацієнток.

Демографічні дані та вихідні характеристики у групах, що отримували олапариб і плацебо, були загально порівнянними. Медіана віку в обох групах становила 59 років. Рак яєчників був первинною пухлиною у 86 % пацієнток. У групі, що отримувала олапариб, 44 % пацієнток раніше отримували лише 2 лінії терапії, а 56 % раніше отримували 3 або більше ліній терапії. У групі, що отримувала плацебо, 49 % пацієнток раніше отримували лише 2 лінії хіміотерапії, а 51 % раніше отримували 3 або більше ліній хіміотерапії. Більшість пацієнток мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (77 %). Даних про пацієнток з функціональним статусом 2–4 немає. Інтервали між введеннями препаратів платини були > 12 місяців у 60 % і > 6–12 місяців у 40 % пацієнток. Відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини була повною у 45 % і частковою в 55 % пацієнток. У групах, що отримували олапариб і плацебо, відповідно 6 % і 5 % пацієнток раніше приймали бевацизумаб.

У дослідженні була досягнута його первинна мета: в загальній популяції відмічалася статистично значуще поліпшення показника ВБП у пацієнток, які отримували олапариб, у порівнянні з пацієнтками, які отримували плацебо, при відношенні ризиків (ВР) 0,35 (95 % ДІ 0,25–0,49; $p < 0,00001$; медіана 8,4 місяця у групі, що отримувала олапариб, і 4,8 місяця у групі застосування плацебо). Як показала фінальна оцінка ЗВ (дата закриття бази даних: 09 травня 2016 року), зрілість даних 79 %, відношення ризиків між групами, що отримували олапариб і плацебо, було 0,73 (95 % ДІ 0,55–0,95; $p = 0,02138$ [не відповідало заданому рівню значущості $< 0,0095$]; медіана 29,8 місяця у групі, що отримувала олапариб, і 27,8 місяця у групі застосування плацебо). Лікування протягом ≥ 2 років отримували 23,5 % ($n = 32/136$) пацієнток у групі застосування олапарибу і 3,9 % ($n = 5/128$) пацієнток у групі плацебо. Незважаючи на обмеженість кількості пацієнток, лікування протягом ≥ 5 років отримували 13,2 % ($n = 18/136$) пацієнток у групі застосування олапарибу і 0,8 % ($n = 1/128$) пацієнток у групі плацебо.

Провівши попередньо запланований аналіз підгруп, з'ясували, що пацієнтки з раком яєчників із мутацією гена *BRCA1/2* ($n = 136$; 51,3 %, зокрема 20 пацієнток із соматичною мутацією *BRCA1/2* в пухлині) складала підгрупу, що отримала найбільшу клінічну користь від підтримуючої монотерапії олапарибом. Кращий ефект, хоча й менший, також спостерігали у пацієнток з геном *BRCA1/2* дикого типу / його варіантами невизначеної значущості (*BRCA1/2wt/VUS*). Стратегії проведення множинних оцінок у підгрупах не було.

Зведені результати об'єктивної оцінки за первинною кінцевою точкою у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із мутацією гена *BRCA1/2* і варіантом *BRCA1/2wt/VUS* в Study 19, наведені в таблиці 4. Результати, отримані в усіх пацієнток в Study 19, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

*Зведені результати об'єктивної оцінки за первинною кінцевою точкою в усіх пацієнток і пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із мутацією гена *BRCA1/2* і варіантом *BRCA1/2wt/VUS* в Study 19*

	Усі пацієнтки ^a		З мутацією гена <i>BRCA1/2</i>		З варіантом <i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Олапариб	Плацебо	Олапариб	Плацебо	Олапариб	Плацебо
ВБП (дата закриття бази даних 30 червня 2010 року)						
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	8,4 (7,4–11,5)	4,8 (4,0–5,5)	11,2 (8,3–н. д.)	4,3 (3,0–5,4)	7,4 (5,5–10,3)	5,5 (3,7–5,6)
ВР (95 % ДІ) ^b	0,35 (0,25–0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34–0,85)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

ВБП – виживаність без прогресування; ДІ – довірчий інтервал; н. д. – не досягнуто.

^a Усі пацієнтки належать до таких підгруп: підгрупа з мутацією гена *BRCA1/2*, підгрупа з варіантом *BRCA1/2wt/VUS* і підгрупа з невідомим статусом мутацій гена *BRCA1/2* (11 пацієнток з невідомим статусом мутацій не включені в таблицю як окрема підгрупа).

^b ВР – відношення ризиків. Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з такими факторами, як терапія, етнічна приналежність, чутливість до препаратів платини та відповідь на останню терапію препаратами платини.

Зведені результати об'єктивної оцінки за основними вторинними кінцевими точками у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із мутацією гена *BRCA1/2* і варіантом *BRCA1/2wt/VUS* в Study 19 наведені в таблиці 5. Результати, отримані в усіх пацієнток в Study 19, наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

*Зведені результати об'єктивної оцінки за основними вторинними кінцевими точками в усіх пацієнток і пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників із мутацією гена *BRCA1/2* і варіантом *BRCA1/2 wt/VUS* в Study 19*

	Усі пацієнтки ^a		З мутацією гена <i>BRCA1/2</i>		З варіантом <i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Олапариб	Плацебо	Олапариб	Плацебо	Олапариб	Плацебо
ЗВ (дата закриття бази даних 09 травня 2016 року)						

Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	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)
ВР (95 % ДІ) ^b	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)		0,84 (0,57–1,25)	
Р-значення* (для двостороннього тесту)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST (дата закриття бази даних 09 травня 2016 року)						
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	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)
ВР (95 % ДІ) ^b	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22–0,49)		0,45 (0,30–0,66)	
Р-значення* (для двостороннього тесту)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

ЗВ – загальна виживаність; ДІ – довірчий інтервал; TFST – час від рандомізації до початку першої наступної терапії або смерті.

* Стратегії проведення множинних оцінок у підгрупах або для аналізу TFST в усіх пацієнток не було.

^a Усі пацієнтки належать до таких підгруп: підгрупа з мутацією гена *BRCA1/2*, підгрупа з варіантом *BRCA1/2wt/VUS* і підгрупа з невідомим мутаційним статусом гена *BRCA1/2* (11 пацієнток з невідомим мутаційним статусом не включені в таблицю як окрема підгрупа).

^b ВР – відношення ризиків. Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса з такими факторами, як терапія, етнічна приналежність, чутливість до препаратів платини та відповідь на останню терапію препаратами платини.

^c Приблизно чверть пацієнток, які отримували плацебо, у підгрупі з мутацією гена *BRCA* (14/62; 22,6 %) потім отримували інгібітор PARP.

Під час аналізу ВБП медіана тривалості лікування становила 8 місяців у групі, що отримувала олапариб, і 4 місяці у групі плацебо. Більшість пацієнток продовжували приймати олапариб у початковій дозі. Частота випадків припинення лікування, зменшення дози, відміни лікарського засобу через виникнення побічного явища становила відповідно 34,6 %, 25,7 % і 5,9 %. Найчастіше припиняли лікування та зменшували дозу протягом перших 3 місяців лікування. Побічними реакціями, що найчастіше призводили до припинення лікування або зменшення дози, були нудота, анемія, блювання, нейтропенія та втома. Частота виникнення побічних реакцій у формі анемії становила 22,8 % (≥ 3-го ступеня за СТСАЕ, 7,4 %).

Результати, про які повідомляли пацієнтки, оцінювали за частотою поліпшень і погіршень за індексом результатів дослідження і загальним балом оцінки раку яєчників за допомогою опитувальника для функціональної оцінки протипухлинної терапії. Жодних відмінностей у

результатах оцінки між пацієнтками, які застосовували олапариб, і пацієнтками, які отримували плацебо, не виявлено.

Дослідження OPINION

У OPINION, непорівняльному, багатоцентровому дослідженні фази IIIb, вивчалось застосування олапарибу як підтримуючої терапії пацієнткам з чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком після 2 або більше ліній хіміотерапії препаратами платини, у яких не було встановленої шкідливої або ймовірно шкідливої гермінальної мутації гена *BRCA*. У дослідження були включені пацієнтки, у яких відзначалася відповідь на лікування (ПВ або ЧВ) після завершення хіміотерапії препаратами платини. Всього до цього дослідження було включено 279 пацієнток, які отримували лікування олапарибом до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності. За результатами тестування у центральній лабораторії в 90,7 % не було підтверджено статусу гермінальних мутацій гена *BRCA*, а у 9,7 % було виявлено соматичні мутації гена *BRCA*.

Первинною кінцевою точкою була ВБП за оцінкою дослідника відповідно до модифікованих критеріїв RECIST версії 1.1. Вторинні кінцеві точки включали ЗВ.

Олапариб під час застосування підтримуючої терапії продемонстрував клінічну активність у пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників без гермінальних мутацій гена *BRCA*. На момент проведення заключного аналізу ЗВ (дата закриття бази даних 17 вересня 2021 р.) зрілість даних за показником ЗВ становила 52,3 %.

Зведені результати дослідження OPINION за первинною кінцевою точкою ВБП та вторинною кінцевою точкою ЗВ у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників без гермінальної мутації гена *BRCA* представлено в таблиці 6.

Таблиця 6

*Зведені дані ключових об'єктивних результатів дослідження OPINION у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників без гермінальної мутації гена *BRCA**

	Олапариб, таблетки по 300 мг, 2 р/д
ВБП (зрілість даних 75 %) (дата закриття бази даних 2 жовтня 2020 р.)	
Кількість явищ: загальна кількість пацієнтів (%)	210: 279 (75,3)
Медіана ВБП (95 % ДІ), місяці ^a	9,2 (7,6; 10,9)
ЗВ (зрілість даних 52,3 %) (дата закриття бази даних 17 вересня 2021 р.)	
Кількість явищ: загальна кількість пацієнтів (%)	146: 279 (52,3)
Медіана ЗВ (95 % ДІ), місяці ^a	32,7 (29,5–35,3)

^a Розраховувалася з використанням методу Каплана – Майєра.

Довірчі інтервали для медіани ВБП були отримані на основі методу Брукмейєра – Кроулі.

2 р/д – два рази на добу; ВБП – виживаність без прогресування; ЗВ – загальна виживаність; ДІ – довірчий інтервал.

Підтримуюча терапія першої лінії HRD-позитивного поширеного раку яєчників

Дослідження PAOLA-1

PAOLA-1 було рандомізованим, подвійно сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням III фази, в якому порівнювали ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Лінпарза (300 мг [2 таблетки по 150 мг] двічі на добу) у комбінації з бевацизумабом (15 мг/кг маси тіла, що вводили один раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії) та плацебо + бевацизумаб для підтримуючого лікування пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності після хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини та бевацизумабу. Лікування бевацизумабом тривало

загалом до 15 місяців / 22 цикли, включно з періодом, коли його призначали разом із хіміотерапією та як підтримуючу терапію.

У дослідженні було рандомізовано 806 пацієнтів (рандомізація у співвідношенні 2:1: 537 – олапариб/бевацизумаб; 269 – плацебо/бевацизумаб), в яких не було ознак захворювання через повну хірургічну резекцію або в яких спостерігалася повна відповідь (ПВ) або часткова відповідь (ЧВ) на лікування після завершення хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини та бевацизумабу. Пацієнти завершили мінімум 4 та максимум 9 циклів лікування, причому більшість із них (63 %) отримали 6 циклів хіміотерапії із застосуванням препаратів платини або таксанів, включно з мінімум 2 циклами бевацизумабу у комбінації з 3 останніми циклами хіміотерапії. Середня кількість циклів бевацизумабу до рандомізації становила 5.

Пацієнтів стратифікували за результатами терапії першої лінії (терміни та результати циторедуктивної операції та відповідь на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини) та статусом мутації *tBRCA*, що були визначені за допомогою проспективного аналізу у місцевій лабораторії. Пацієнти продовжували приймати бевацизумаб як підтримуючу терапію та розпочали лікування лікарським засобом Лінпарза мінімум через 3 тижні та максимум через 9 тижнів після прийому останньої дози хіміотерапії. Лікування лікарським засобом Лінпарза тривало до прогресування основного захворювання, виникнення неприйнятної токсичності або протягом не більше 2 років. Пацієнтки, які на думку лікуючого лікаря могли б отримати додаткову користь від подальшого лікування, могли продовжувати отримувати лікування понад 2 роки.

Демографічні дані та вихідні характеристики були загалом порівнянними в обох групах лікування: у всій популяції, що підлягали лікуванню (ITT), та у підгрупах із визначеним за біомаркером мутаційним статусом гена *tBRCA* (визначали проспективно та ретроспективно), ПГН та HRD статусом (визначені у цьому дослідженні за допомогою комбінації двох біомаркерів). Медіана віку пацієток в обох групах загалом становила 61 рік. Більшість пацієток в обох групах мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (70 %). Рак яєчників був первинною пухлиною у 86 % пацієток. Найбільш поширеним гістологічним типом був серозний рак (96 %). Ендометріїдний рак був зафіксований у 2 % пацієток. У більшості пацієток (63 %) був діагностований рак стадії ІІС за класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO). Усі пацієнтки отримували терапію першої лінії із застосуванням препаратів платини та бевацизумабу. Пацієток не обмежували за результатами операції, у 63 % пацієток була проведена повна первинна або інтервальна циторедукція, а у 37 % макроскопічне дослідження показало залишкові явища захворювання. У тридцяти відсотків (30 %) пацієток в обох групах було виявлено мутацію *tBRCA* під час скринінгу. Демографічні дані та вихідні характеристики у підгрупах із визначеним за біомаркером статусом мутації були порівнянними з такими даними у популяції ITT. У підгрупі з HRD-позитивним раком 65 % пацієток мали повну циторедукцію, а у 35 % пацієток макроскопічне дослідження показало залишкові явища захворювання. У загальній популяції включених у дослідження на момент скринінгу у 30 % пацієток в обох групах було виявлено мутації *tBRCA* (шкідливі/патогенні мутації) під час аналізів у місцевій лабораторії, а у 4 % пацієток мутаційний статус *tBRCA* був невідомий. Ретроспективний аналіз наявних клінічних зразків був проведений у 97 % пацієнтів для підтвердження мутаційного статусу *tBRCA* та дослідження показника геномної нестабільності, як описано вище. У 29 % пацієнтів, які не мали мутації *tBRCA* (19 % загальної популяції), був позитивний ПГН, попередньо визначений у цьому дослідженні як сукупний показник ≥ 42 . При поєднанні мутаційного статусу *tBRCA* та позитивного ПГН пацієнти з HRD-позитивним, HRD-негативним та HRD-невідомим статусом пухлин становили відповідно 48 %, 34 % та 18 % загальної популяції.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), яка визначалася як час від рандомізації до прогресування, що оцінювалось дослідником за допомогою

модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], версія 1.1), або до смерті. Вторинні кінцеві точки для оцінки ефективності включали час від рандомізації до другого прогресування або смерті (ВБП2), загальну виживаність (ЗВ), час від рандомізації до відміни лікування або смерті (TDT), час від рандомізації до першої наступної протипухлинної терапії або смерті (TFST) і пов'язану зі здоров'ям якість життя (HRQoL). За допомогою критеріїв RECIST 1.1 проводили оцінку пухлини на початку дослідження (на вихідному рівні), через кожні 24 тижні (КТ/МРТ через 12 тижнів, якщо відбулося прогресування за клінічними ознаками або за показником СА-125), протягом 42 місяців або до об'єктивного прогресування хвороби, що виявляли радіологічним методом.

У дослідженні була досягнута його первинна мета у популяції ІТТ та показано статистично значуще поліпшення показника ВБП, який оцінював дослідник, при застосуванні олапарибу/бевацизумабу у порівнянні із застосуванням плацебо/бевацизумабу (ВР 0,59; 95 % ДІ 0,49–0,72, р-значення < 0,0001; медіана 22,1 місяця для олапарибу/бевацизумабу у порівнянні з 16,6 місяця для плацебо/бевацизумабу). Результати збігалися з аналізом ВБП, який оцінювали за результатами BICR. Однак пацієнти, визначені як «позитивні» за біомаркерами (статус *tBRCAm*, ПГН, HRD-позитивні, визначені як *tBRCAm* та/або ПГН-позитивні), отримали найбільшу користь від лікування.

Остаточний аналіз ВБП2 (дата закриття бази даних 22 березня 2020 р., 53 % зрілості) у загальній популяції був статистично значущий (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,64–0,95, р = 0,0125 з медіаною 36,5 місяця для олапарибу/бевацизумабу у порівнянні з 32,6 місяця для плацебо/бевацизумабу).

На момент заключного аналізу ЗВ (дата закриття бази даних 22 березня 2022 р.) у пацієток із позитивним статусом HRD (*tBRCAm* та/або ПГН) спостерігалось кількісне поліпшення показників ЗВ у групі застосування олапарибу/бевацизумабу порівняно з групою плацебо/бевацизумабу (див. таблицю 7).

У рандомізованій підгрупі з *tBRCAm* (241 з 806 пацієнтів) медіана ВБП у пацієнтів, які приймали олапариб/бевацизумаб, становила 37,2 місяця у порівнянні з 22,0 місяця у групі плацебо/бевацизумабу (ВР = 0,34; 95 % ДІ 0,23; 0,51).

На момент заключного аналізу ЗВ (дата закриття бази даних 22 березня 2022 р.) у рандомізованій підгрупі пацієток із мутацією *tBRCAm* відзначалося кількісне зниження ризику смерті у групі олапарибу/бевацизумабу порівняно із групою плацебо/бевацизумабу (ВР 0,63; 95 % ДІ 0,41–0,97).

Результати ефективності в інших підгрупах, відібраних за біомаркерним статусом, отримані на основі ретроспективного аналізу зразків пухлин, представлено в таблиці 7.

Таблиця 7

*Зведені результати оцінки за основними показниками ефективності у пацієток із позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), визначеним за *tBRCAm* та/або ПГН у пацієток із поширеним раком яєчників у дослідженні PAOLA-1*

	<i>tBRCAm</i>^{*,c} (n = 235)		ПГН-позитивні (HRD- позитивні, за винятком <i>tBRCAm</i>)^{*,d} (n = 152)		HRD-позитивні[*] (n = 387)	
	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ бевацизумаб	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ бевацизумаб	Олапариб/ бевацизумаб	Плацебо/ бевацизумаб
ВБП за оцінкою дослідника (зрілість даних 46 %), дата закриття бази даних 22 березня 2019 р.^a						

Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Медіана часу (місяці)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
ВР (95 %) ДІ ^b	0,28 (0,19; 0,42)		0,43 (0,28; 0,66)		0,33 (0,25; 0,45)	
ВБП2 за оцінкою дослідника (зрілість даних 40 %), дата закриття бази даних 22 березня 2020 р.						
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)
Медіана часу (місяці)	Н.д.	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
ВР (95 %) ДІ ^b	0,53 (0,34; 0,82)		0,60 (0,38; 0,96)		0,56 (0,41; 0,77)	
Кінцевий аналіз ЗВ (зрілість даних 42 %), дата закриття бази даних 22 березня 2022 р.						
Кількість подій: загальна кількість пацієнток (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Медіана часу (місяці)	75,2	66,9	Н. д.	52,0	75,2	57,3
ВР (95 %) ДІ ^b	0,57 (0,37; 0,88)		0,71 (0,45; 1,13)		0,62 (0,45; 0,85)	

* Попередньо запланована підгрупа.

^a За результатами оцінок методом Каплана – Майєра частки пацієнток без прогресування захворювання через 12 та 24 місяці становили 89 % і 66 % у групі, що отримувала олапариб/бевацизумаб, і 71 % і 29 % у групі застосування плацебо/бевацизумабу.

^b Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним. Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, стратифікованих за відповіддю на хіміотерапію першої лінії на момент скринінгу та статусом *tBRCA*, визначеним у лабораторії.

^c Статус мутації *tBRCA* за оцінкою Myriad.

^d HRD-позитивний статус, за винятком *tBRCAm*, визначався як показник геномної нестабільності (ПГН) за оцінкою Myriad > 42 (попередньо встановлені межі).

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; Н. д. – не досягнуто.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику з гермінальними мутаціями гена *BRCA*

Дослідження OlumprA

Ефективність і безпеку застосування олапарибу як ад'ювантної терапії пацієнтам із гермінальними мутаціями *BRCA1/2* та HER2-негативним раком молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику, які завершили радикальну локальну терапію та неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію, вивчали у багатоцентровому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні фази III у паралельних групах (OlumprA). Пацієнти мали завершити принаймні 6 циклів неоад'ювантної чи ад'ювантної хіміотерапії, яка складалася з антрациклінів, таксанів чи обох класів препаратів. Дозволялася попередня терапія препаратами платини з приводу попереднього раку (наприклад раку яєчників) чи ад'ювантна або неоад'ювантна терапія з приводу раку молочної залози. Пацієнтів із раком молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику визначали таким чином:

- пацієнти, які пройшли попередню неоад'ювантну хіміотерапію: пацієнти з тричі негативним раком молочної залози (ТНРМЗ) або з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози повинні були мати залишковий інвазивний рак в молочній залозі та/або видалених лімфатичних вузлах (неповна патологічна відповідь) на момент проведення операції. До того ж пацієнти з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози повинні були мати бал ≥ 3 за шкалою CPS&EG, який розраховується на основі клінічної стадії до лікування та патологічної стадії після лікування (CPS), статусу рецептора естрогену (ER) та гістологічного ступеня, як показано в таблиці 8.

Таблиця 8

*Вимоги до стадії раннього раку молочної залози, рецепторного статусу та ступеня диференціювання для включення в дослідження**

Стадія/характеристика		Бали
Клінічна стадія (до лікування)	I/IIA	0
	IIВ/IIIA	1
	IIВ/IIIC	2
Патологічна стадія (після лікування)	0/I	0
	IIA/IIВ/IIIA/IIВ	1
	IIIC	2
Статус рецептора	ER-позитивний	0
	ER-негативний	1
Ступінь поліморфізму ядер	Ступінь поліморфізму ядер 1-2	0
	Ступінь поліморфізму ядер 3	1

* Пацієнти з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози повинні були мати загальний бал ≥ 3 .

- пацієнти, які пройшли попередню ад'ювантну хіміотерапію: пацієнти з тричі негативним раком молочної залози (ТНРМЗ) повинні були мати ураження лімфатичних вузлів або не мати його у разі розміру первинної пухлини ≥ 2 см; гормон-рецептор-позитивні, HER2-

негативні пацієнти повинні були мати ≥ 4 уражених лімфатичних вузлів, підтверджених патогістологічним дослідженням.

Пацієнтів рандомізовано розподіляли (1:1) до групи застосування олапарибу в дозі 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два рази на добу ($n = 921$) або плацебо ($n = 915$). Пацієнтів стратифікували за статусом рецептора гормону (ГР-позитивний/HER2-негативний проти ТНPMЗ), за попередньою неoad'ювантною хіміотерапією проти ад'ювантної, а також за попереднім використанням препаратів платини для лікування існуючого раку молочної залози (використовувалися чи ні). Лікування тривало до 1 року або до рецидиву захворювання, або до настання неприйнятних токсичних проявів. Пацієнти з ГР-позитивними пухлинами також отримували ендокринну терапію.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ), що визначалась як час від рандомізації до дати першого рецидиву, де рецидив визначався як інвазивний локорегіональний, віддалений рецидив, інвазивний контралатеральний рак молочної залози, новий рак чи смерть з будь-якої причини. До вторинних кінцевих точок належала ЗВ, виживаність без ознак віддаленого метастазування (ВБОВМ, що визначається як час від рандомізації до підтвердження першого віддаленого рецидиву раку молочної залози), частота нового первинного контралатерального раку молочної залози (інвазивного та неінвазивного), нового первинного раку яєчників, нового первинного раку фаллопієвих труб, нового первинного перитонеального раку, а також результати лікування, повідомлені пацієнтами, на основі опитувальників FACIT-Fatigue і EORTC QLQ-C30.

Централізований аналіз на гермінальні мутації гена *BRCA*, що проводився компанією Myriad або в локальній лабораторії, якщо існувала така можливість, використовували для встановлення придатності пацієнта до участі в дослідженні. Пацієнти, яких включили на основі локально проведеного аналізу на гермінальні мутації гена *BRCA*, надавали зразок для ретроспективного підтверджувального аналізу. Із 1836 пацієнтів, включених у дослідження OlympiA, у 1623 гермінальні мутації гена *BRCA* були підтверджені централізовано. Підтвердження робили проспективно або ретроспективно.

Демографічні та вихідні характеристики були добре збалансовані між двома групами лікування. Медіана віку пацієнтів становила 42 роки. З усіх пацієнтів 67 % належали до європеїдної раси, 29 % – до монголоїдної, а 2,6 % – до негроїдної. Два пацієнти (0,2 %) у групі олапарибу та чотири пацієнти (0,4 %) у групі плацебо були чоловічої статі. 61 % пацієнток були у передменопаузі. ECOG-статус у 89 % був 0, а у 11 % – 1. У 82 % пацієнтів був ТНPMЗ, а у 18 % – ГР-позитивне захворювання. П'ятдесят відсотків (50 %) пацієнтів отримували попередню неoad'ювантну хіміотерапію, а 50 % – ад'ювантну. Хіміотерапію на основі антрациклінів і таксанів отримували 94 % пацієнтів. Попередню терапію препаратами платини з приводу раку молочної залози отримували 26 % пацієнтів. У групі олапарибу та плацебо відповідно 87 % та 92 % пацієнтів із ГР-позитивним захворюванням отримували супутню ендокринну терапію. Загалом 89,5 % пацієнтів із ГР-позитивним захворюванням отримали ендокринну терапію, яка включала летрозол (23,7 %), тамоксифен (40,9 %), анастрозол (17,2 %) чи екземестан (14,8 %).

Дослідження досягло первинної кінцевої точки, демонструючи статистично достовірне покращення показника ВБОІЗ у групі олапарибу порівняно з групою плацебо. У 284 пацієнтів були підтверджені події ВБОІЗ, що становило 12 % пацієнтів у групі олапарибу (віддалений – 8 %, локальний/регіональний – 1,4 %, інвазивний контралатеральний рак молочної залози – 0,9 %, другі первинні злоякісні новоутворення, не пов'язані з молочною залозою, – 1,2 %, смерть – 0,2 %) і 20 % пацієнтів у групі плацебо (віддалений – 13 %, локальний/регіональний – 2,7 %, інвазивний контралатеральний рак молочної залози – 1,3 %, другі первинні злоякісні новоутворення, не пов'язані з молочною залозою, – 2,3 %, смерть – 0 %). Також повідомили про статистично достовірне покращення показника ВБОВМ у групі олапарибу порівняно з

плацебо. Під час наступного запланованого аналізу ЗВ було виявлено статистично значуще покращення показника ЗВ у групі олапарибу порівняно з плацебо.

Результати дослідження ефективності у популяції для повного аналізу (FAS) наведено в таблиці 9.

Таблиця 9

Результати дослідження ефективності ад'ювантної терапії у пацієнтів із раком молочної залози на ранній стадії з гермінальними мутаціями гена *BRCA*, дослідження *OlympiA*

	Олапариб 300 мг 2 р/д (N = 921)	Плацебо (N = 915)
ВБОІЗ (зрілість даних 15 %) – дата закриття бази даних 27 березня 2020 р.		
Кількість явищ: загальна кількість пацієнтів (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
ВР (99,5 % ДІ) ^a	0,58 (0,41; 0,82)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^b	0,0000073	
Відсоток (95 % ДІ) пацієнтів без інвазивного захворювання через 3 роки ^c	86 (83; 88)	77 (74; 80)
ВБОВМ (зрілість даних 13 %) – дата закриття бази даних 27 березня 2020 р.		
Кількість явищ: загальна кількість пацієнтів (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
ВР (99,5 % ДІ) ^a	0,57 (0,39; 0,83)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^b	0,0000257	
Відсоткова частка (95 % ДІ) пацієнтів без віддаленого метастазування за 3 роки ^c	88 (85; 90)	80 (77; 83)
ЗВ (зрілість даних 10 %) – дата закриття бази даних 12 липня 2021 р.		
Кількість явищ: загальна кількість пацієнтів (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
ВР (98,5 % ДІ) ^a	0,68 (0,47; 0,97)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^b	0,0091	
Відсоток (95 % ДІ) пацієнтів, живих через 3 роки ^c	93 (91; 94)	89 (87; 91)
Відсоток (95 % ДІ) пацієнтів, живих через 4 роки ^c	90 (87; 92)	86 (84; 89)

^a На основі стратифікованої пропорційної моделі ризиків Кокса, < 1 вказує на нижчий ризик для олапарибу у порівнянні з плацебо.

^b Р-значення зі стратифікованого логрангового тесту.

^c Відсотки розраховуються за методом КМ.

2 р/д – 2 рази на добу; ДІ – довірчий інтервал; ВБОВМ – виживаність без ознак віддаленого метастазування; ВБОІЗ – виживаність без ознак інвазивного захворювання; КМ – метод Каплана – Майєра; ЗВ – загальна виживаність.

HER2-негативний метастатичний рак молочної залози з гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* (gBRCA1/2)

OlympiAD (дослідження D0819C00003)

Безпеку і ефективність застосування олапарибу пацієнтам з HER2-негативним метастатичним раком молочної залози з гермінальними мутаціями гена *BRCA1/2* вивчали у рандомізованому, відкритому, контрольованому дослідженні фази III (*OlympiAD*). У цьому дослідженні 302 пацієнти із задокументованою патогенною або підозрюваною патогенною гермінальною мутацією гена *BRCA* були рандомізовані у співвідношенні 2:1 й отримували лікарський засіб Лінпарза (300 мг [2 таблетки по 150 мг] два рази на добу) або вибрану лікарем хіміотерапію (капецитабін 42 %, ерибулін 35 % або вінорельбін 17 %) до прогресування захворювання або виникнення неприйняттого токсичного ефекту. Пацієнтів з мутаціями гена *BRCA1/2* ідентифікували шляхом дослідження гермінальних мутацій у крові в місцевій лабораторії чи в центральній лабораторії компанії «Міріад» (Myriad). Пацієнтів стратифікували за

отриманням раніше курсів хіміотерапії метастатичного раку молочної залози (так/ні), гормон-рецептор-позитивного та тричі негативного раку молочної залози (ТНРМЗ), попереднім застосуванням препаратів платини для лікування раку молочної залози (так/ні). Первинною кінцевою точкою була ВБП, яку оцінювали засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії (BICR) за допомогою RECIST версії 1.1. Вторинні кінцеві точки включали ВБП2, ЗВ, частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) і пов'язану зі здоров'ям якість життя (HRQoL).

Пацієнтам мало проводитися лікування антрацикліном, якщо він не був протипоказаний, і таксаном у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження. Пацієнти з гормон-рецептор-позитивними (ER- та/або PgR-позитивними) пухлинами мали отримувати хоча б одну лінію ендокринної терапії (ад'ювантну або терапію метастатичного ураження), після якої у них мало бути прогресування захворювання, або повинно було бути захворювання, що на думку їхнього лікаря не піддавалося ендокринній терапії. Попередня терапія препаратами платини могла застосовуватися для лікування метастатичного ураження за умови, що під час лікування препаратами платини не було ознак прогресування хвороби, та як (нео)ад'ювантна за умови, що востаннє лікарський засіб приймався не менше ніж за 12 місяців до рандомізації. Раніше отримувати лікування інгібітором PARP, зокрема олапарибом, було заборонено.

Демографічні дані і вихідні характеристики у групах лікування, що отримували олапариб і лікарський засіб порівняння, були загалом порівнянними (див. таблицю 10).

Таблиця 10

Демографічні дані та вихідні характеристики пацієнтів у дослідженні OlympiAD

	Олапариб, 300 мг, два рази на добу n = 205	Хіміотерапія n = 97
Вік, у роках (медіана)	44	45
Стать (%)		
Жінки	200 (98)	95 (98)
Чоловіки	5 (2)	2 (2)
Расова приналежність (%)		
Європеоїдна раса	134 (65)	63 (65)
Азіатське походження	66 (32)	28 (29)
Інші	5 (2)	6 (6)
Функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Загальна класифікація за типами		
Метастатичний рак	205 (100)	97 (100)
Місцевопоширений рак	0	0
Вперше діагностований метастатичний рак молочної залози (%)	26 (13)	12 (12)
Гормон-рецепторний статус (%)		
Гормон-рецептор-позитивний	103 (50)	49 (51)
ТНРМЗ (тричі негативний рак молочної залози)	102 (50)	48 (49)
З гермінальною мутацією гена <i>BRCA</i> (<i>gBRCA</i>) (%)		
<i>gBRCA1</i>	117 (57)	51 (53)
<i>gBRCA2</i>	84 (41)	46 (47)
<i>gBRCA1</i> і <i>gBRCA2</i>	4 (2)	0
≥ 2 метастатичних осередків (%)	159 (78)	72 (74)
Локалізація метастазів (%)		

Лише метастази в кістки	16 (8)	6 (6)
Інші	189 (92)	91 (94)
Пухлина, що піддається вимірюванню за оцінкою BICR (%)	167 (81)	66 (68)
Прогресуюче захворювання під час рандомізації (%)	159 (78)	73 (75)
Стадія пухлини на момент визначення діагнозу		
Високодиференційована (G1)	5 (2)	2 (2)
Помірно диференційована (G2)	52 (25)	23 (24)
Низькодиференційована (G3)	108 (53)	55 (57)
Недиференційована (G4)	4 (2)	0
Не піддається оцінці (GX)	27 (13)	15 (16)
Немає даних	9 (4)	2 (2)
Кількість попередніх ліній хіміотерапії метастатичного раку молочної залози (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Попередня терапія із застосуванням препаратів платини (%)	55 (27)	21 (22)
тільки (нео)ад'ювантна терапія	12 (6)	6 (6)
тільки терапія метастатичного ураження	40 (20)	14 (14)
(нео)ад'ювантна терапія та терапія метастатичного ураження	3 (1)	1 (1)
Попереднє лікування антрацикліном		
(нео)ад'ювантна терапія	169 (82)	76 (78)
терапія метастатичного ураження	41 (20)	16 (17)
Попереднє лікування таксаном		
(нео)ад'ювантна терапія	146 (71)	66 (68)
терапія метастатичного ураження	107 (52)	41 (42)
Попереднє лікування антрацикліном і таксаном	204 (99,5)	96 (99)

У групах, що отримували досліджуваний лікарський засіб і лікарський засіб порівняння, відповідно 0,5 % і 8 % пацієнтів отримували наступну терапію інгібітором PARP. Відповідно 29 % і 42 % пацієнтів отримували наступну терапію препаратами платини.

У пацієнтів, які отримували олапариб, у порівнянні з тими, хто отримував лікарський засіб порівняння, було продемонстровано статистично значуще покращення показника ВБП, що була первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності (див. таблицю 11).

Таблиця 11

Зведені дані про основні результати оцінки ефективності у пацієнтів з HER2-негативним метастатичним раком молочної залози з гермінальною мутацією гена BRCA1/2 у дослідженні OlympiAD

	Олапариб, 300 мг, два рази на добу	Хіміотерапія
ВБП (зрілість даних 77 %), дата закриття бази даних 09 грудня 2016 року		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	7,0 (5,7–8,3)	4,2 (2,8–4,3)
ВР (95 % ДІ)	0,58 (0,43–0,80)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^a	p = 0,0009	
ВБП2 (зрілість даних 65 %), дата закриття бази даних 25 вересня 2017 року^b		

Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	12,8 (10,9–14,3)	9,4 (7,4–10,3)
ВР (95 % ДІ)	0,55 (0,39–0,77)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^a	p = 0,0005	
ЗВ (зрілість даних 64 %), дата закриття бази даних 25 вересня 2017 року		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	19,3 (17,2–21,6) ^c	17,1 (13,9–21,9)
ВР (95 % ДІ)	0,90 (0,66–1,23)	
Р-значення (для двостороннього тесту) ^a	p = 0,5131	
Підтверджена ЧОВ, дата закриття бази даних 09 грудня 2016 року		
Кількість пацієнтів, в яких була зафіксована об'єктивна відповідь: загальна кількість пацієнтів з пухлиною, що піддавалася вимірюванню (%)	87: 167 (52) ^d	15:66 (23)
95 % ДІ	44,2–59,9	13,3–35,7
Тривалість відповіді, дата закриття бази даних 09 грудня 2016 року		
Медіана, місяці (95 % ДІ)	6,9 (4,2; 10,2)	7,9 (4,5; 12,2)

ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; HR+ – гормон-рецептор-позитивний рак; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ЗВ – загальна виживаність; ВБП – виживаність без прогресування; ВБП2 – час до другого прогресування або смерті; ТНРМЗ – тричі негативний рак молочної залози.

^a За використання стратифікованого логрангового критерію.

^b Ретроспективний аналіз.

^c Медіана часу подальшого спостереження в цензурованих випадках становила 25,3 місяця у групі, що отримувала олапариб, і 26,3 місяця у групі, яка отримувала лікарський засіб порівняння.

^d Підтверджені відповіді (за результатами засліпленої оцінки незалежною центральною лабораторією або BICR) визначалися як зафіксована ПВ або ЧВ, повторно підтверджена візуалізаційним методом не менше ніж через 4 тижні після візиту, під час якого відповідь спостерігали вперше. Повна відповідь була зафіксована у 8 % пацієнтів з пухлиною, що піддавалася вимірюванню, в групі, яка отримувала олапариб, і у 1,5 % пацієнтів в групі, що отримувала лікарський засіб порівняння. Часткову відповідь мали 74/167 (44 %) пацієнтів в групі, що отримувала олапариб, і 14/66 (21 %) пацієнтів в групі, яка отримувала хіміотерапію. В підгрупі пацієнтів з ТНРМЗ підтверджена ЧОВ становила 48 % (41/86) в групі, що отримувала олапариб, і 12 % (4/33) в групі, яка отримувала лікарський засіб порівняння. В підгрупі пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком підтверджена ЧОВ становила 57 % (46/81) в групі, що отримувала олапариб, і 33 % (11/33) в групі, яка отримувала лікарський засіб порівняння.

Результати, отримані в усіх сформованих підгрупах пацієнтів, узгоджувалися між собою. Аналіз підгруп показав кращу ВБП у пацієнтів, які отримували олапариб, ніж у пацієнтів, які отримували лікарський засіб порівняння, як в підгрупі з ТНРМЗ (відношення ризиків 0,43; 95 % ДІ 0,29–0,63, n = 152), так і в підгрупі з гормон-рецептор-позитивним раком (відношення ризиків 0,82; 95 % ДІ 0,55–1,26, n = 150).

В ретроспективному аналізі підгрупи пацієнтів, у яких не було виявлено прогресування захворювання після неплатинової хіміотерапії, медіана ВБП становила 8,3 місяця (95 % ДІ 3,1–16,7) в групі, що отримувала олапариб (n = 22), і 2,8 місяця (95 % ДІ 1,4–4,2) в групі, яка отримувала хіміотерапію (n = 16). ВР було 0,54 (95 % ДІ 0,24–1,23). Однак кількість пацієнтів є надто обмеженою, щоб робити слушні висновки про ефективність лікарського засобу для цієї підгрупи пацієнтів.

Були рандомізовані сім пацієнтів чоловічої статі (5 отримували олапариб і 2 – лікарський засіб порівняння). Під час аналізу ВБП у 1 пацієнта у групі, що отримувала олапариб, була

підтверджена часткова відповідь, яка тривала 9,7 місяця. В групі, що отримувала лікарський засіб порівняння, підтверджених відповідей не було.

Аналіз ЗВ у пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію метастатичного раку молочної залози, показав кращий ефект у цих пацієнтів: відношення ризиків (ВР) було 0,45 (95 % ДІ 0,27–0,77), тоді як після проведення ліній терапії ВР було більше 1.

Підтримуюче лікування після першої лінії терапії у пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози із гермінальною мутацією у гені BRCA

Дослідження POLO

Безпеку та ефективність застосування олапарибу як підтримуючої терапії вивчали у рандомізованому (3:2), подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні за участю 154 пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози із гермінальною мутацією гена *BRCA1/2*. Пацієнти отримували або лікарський засіб Лінпарза 300 мг (2 таблетки по 150 мг) два рази на добу ($n = 92$), або плацебо ($n = 62$) до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Захворювання пацієнтів не повинно було прогресувати під час хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини, і пацієнти мали пройти мінімум 16 тижнів безперервного лікування препаратами платини, яке могло бути припинено у будь-який час після його початку через виникнення неприйнятної токсичності, тоді як прийом решти лікарських засобів продовжували за запланованою схемою або до виникнення неприйнятної токсичності до інших компонентів. Пацієнтів, які могли переносити хіміотерапію із застосуванням препаратів платини до прогресування захворювання, не розглядали як учасників у цьому дослідженні. Підтримуючу терапію розпочинали через 4–8 тижнів після останньої дози компонента(-ів) хіміотерапії першої лінії за відсутності прогресування захворювання та якщо всі токсичні ефекти після попередньої протипухлинної терапії були зведені до ступеня 1 за СТСАЕ, окрім алопеції, периферичної нейропатії 3 ступеня та рівня гемоглобіну ≥ 9 г/дл.

Тридцять один відсоток (31 %) пацієнтів із гермінальною мутацією гена *BRCA1/2* було виявлено за результатами попередніх тестувань у місцевій лабораторії, а 69 % пацієнтів – за результатами тестування у центральній лабораторії. У групі олапарибу 32 % пацієнтів мали гермінальну мутацію гена *BRCA1*, 64 % – гермінальну мутацію гена *BRCA2* та 1 % – мали гермінальну мутацію як гена *BRCA1*, так і гена *BRCA2*. У групі плацебо 26 % пацієнтів мали гермінальну мутацію *BRCA1*, 73 % – гермінальну мутацію гена *BRCA2* і жоден пацієнт не мав гермінальної мутації одночасно в гені *BRCA1* та в гені *BRCA2*. Мутаційний статус *BRCA* усіх пацієнтів, ідентифікованих за допомогою попередніх результатів тестування у місцевій лабораторії, був підтверджений, в окремих випадках надісланий у листі, тестуванням у центральній лабораторії. Дев'яносто вісім відсотків (98 %) пацієнтів мали шкідливу мутацію, а 2 % мали підозрювано шкідливу мутацію. Великі перебудови в генах *BRCA1/2* були виявлені у 5,2 % (8/154) рандомізованих пацієнтів.

Демографічні дані та вихідні характеристики у групах лікування, що отримували олапариб і плацебо, були загалом порівнянними. Медіана віку пацієнтів в обох групах становила 57 років; 30 % пацієнтів у групі олапарибу були віком ≥ 65 років у порівнянні з 20 % пацієнтів у групі плацебо. П'ятдесят вісім відсотків (58 %) пацієнтів у групі олапарибу та 50 % пацієнтів у групі плацебо були чоловічої статі. У групі олапарибу 89 % пацієнтів належали до європеїдної раси, а 11 % – до неєвропеїдної раси; у групі плацебо 95 % пацієнтів належали до європеїдної раси, а 5 % – до неєвропеїдної раси. Більшість пацієнтів мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) (71 % у групі олапарибу та 61 % у групі плацебо). Загалом до хіміотерапії метастази локалізувалися у печінці – 72 %, легенях – 10 % та інших місцях – 50 %. Медіана часу з моменту встановлення початкового діагнозу до рандомізації для обох груп становила 6,9 місяця (діапазон від 3,6 до 38,4 місяця).

Загалом 75 % пацієнтів отримували FOLFIRINOX із медіаною 9 циклів (діапазон 4–61), 8 % – FOLFOX або XELOX, 4 % – GEMOX та 3 % – гемцитабін плюс цисплатин; решта 10 %

пацієнтів отримували інші схеми хіміотерапії. Тривалість хіміотерапії першої лінії при метастатичному захворюванні становила 4–6 місяців, від > 6 до < 12 місяців та ≥ 12 місяців відповідно у 77 %, 19 % та 4 % пацієнтів у групі олапарибу та у 80 %, 17 % та 3 % у групі плацебо з інтервалом приблизно 1 місяць від останньої дози компонента(-ів) хіміотерапії першої лінії до початку прийому досліджуваного лікування в обох групах. Як найкраща відповідь на хіміотерапію першої лінії 7 % пацієнтів у групі олапарибу та 5 % пацієнтів у групі плацебо мали повну відповідь, 44 % пацієнтів у групі олапарибу та 44 % пацієнтів у групі плацебо мали часткову відповідь, а 49 % пацієнтів у групі олапарибу і 50 % пацієнтів у групі плацебо мали стабілізацію захворювання. На момент рандомізації пухлина, що піддавалася вимірюванню, була зареєстрована у 85 % та 84 % пацієнтів відповідно у групах олапарибу та плацебо. Медіана часу від початку хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини до рандомізації становила 5,7 місяця (діапазон від 3,4 до 33,4 місяця).

На момент проведення аналізу ВБП 33 % пацієнтів у групі олапарибу та 13 % у групі плацебо продовжували отримувати досліджуване лікування. Сорок дев'ять відсотків пацієнтів (49 %) у групі олапарибу та 74 % у групі плацебо отримували подальшу терапію. Сорок два відсотки (42 %) пацієнтів у групі олапарибу та 55 % у групі плацебо отримували препарати платини як подальшу терапію. Один відсоток (1 %) пацієнтів у групі олапарибу та 15 % у групі плацебо отримували інгібітор PARP як подальшу терапію. Із 33 (36 %) та 28 (45 %) пацієнтів, які отримували першу подальшу терапію препаратами платини, у групах олапарибу та плацебо спостерігалася стабільне захворювання відповідно у 8 та 6 пацієнтів, тоді як у 1 та 2 пацієнтів спостерігалася відповідь на лікування.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП), яка визначалася як час від рандомізації до прогресування захворювання, що встановлювалося дослідником за допомогою модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, скорочено RECIST), версія 1.1, або до смерті. Вторинні кінцеві точки для оцінки ефективності включали загальну виживаність (ЗВ), час від рандомізації до другого прогресування або смерті (ВБП2), час від рандомізації до першої подальшої протипухлинної терапії або смерті (TFST), частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), тривалість відповіді (ТВ), частоту відповіді, час до появи відповіді і пов'язану зі здоров'ям якість життя (HRQoL).

Дослідження показало статистично значуще поліпшення показника ВБП при застосуванні олапарибу в порівнянні з плацебо (таблиця 12). Оцінка ВБП, яку проводили методом засліпленої оцінки незалежною центральною лабораторією (BICR), була зіставною з оцінкою дослідника.

Під час проведення заключного аналізу ЗВ відсоток пацієнтів, що залишалися живими та знаходилися під подальшим спостереженням, становив 28 % у групі олапарибу та 18 % у групі плацебо.

Таблиця 12

Результати оцінки ефективності у пацієнтів із метастатичною аденокарциномною підшлункової залози та з гермінальною мутацією гена BRCA у дослідженні POLO

	Олапариб 300 мг 2 р/д	Плацебо
ВБП (зрілість даних 68 %) ^{a,b} (BICR, дата закриття бази даних 15 січня 2019 р.)		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	7,4 (4,14–11,01)	3,8 (3,52–4,86)
ВР (95 % ДІ) ^{c,d}	0,53 (0,35–0,82)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p =0,0038	
ЗВ (зрілість даних 70 %) ^e (дата закриття бази даних 21 липня 2020 року)		

Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Медіана часу (місяці) (95 % ДІ)	19,0 (15,28–26,32)	19,2 (14,32–26,12)
ВР (95 % ДІ) ^d	0,83 (0,56–1,22)	
Р-значення (для двостороннього тесту)	p = 0,3487	

^a За результатами оцінок методом Каплана – Майєра частка пацієнтів, які були живими та не мали прогресування захворювання через 12 та 24 місяці, становила 34 % та 22 % у групі олапарибу у порівнянні з 15 % та 10 % у групі плацебо.

^b Для ВБП медіана часу спостереження для цензурованих випадків становила 9,1 місяця у групі олапарибу та 3,8 місяця у групі плацебо.

^c Якщо значення < 1, олапариб є більш ефективним.

^d Аналіз виконано з використанням стратифікованого логрангового критерію.

^e Для ЗВ медіана тривалості подальшого спостереження для цензурованих пацієнтів становила 31,3 місяця у групі олапарибу та 23,9 місяця у групі плацебо.

2 р/д – два рази на добу; ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; ЗВ – загальна виживаність; ВБП – виживаність без прогресування.

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози з мутаціями генів BRCA1/2

Дослідження PROfound

Безпеку та ефективність застосування олапарибу пацієнтам із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ) досліджували у рандомізованому, відкритому, багатоцентровому дослідженні III фази, в якому оцінювали ефективність лікарського засобу Лінпарза та лікарського засобу порівняння у групі, що приймала НГП ([новий гормональний препарат] ензалутамід або абіратерону ацетат) за вибором дослідника.

Пацієнти мали зазнати прогресування захворювання після попереднього лікування НГП для отримання лікування метастатичного раку передміхурової залози та/або КРРПЗ. Для включення в когорту А пацієнтам потрібно було мати шкідливі або підозрювано шкідливі мутації генів *BRCA1* або *BRCA2*. Пацієнти з мутаціями ATM також були рандомізовані до когорти А, але позитивне співвідношення користь/ризик неможливо було продемонструвати в цій субпопуляції пацієнтів. Пацієнтів із мутаціями інших генів рандомізували до когорти В.

У цьому дослідженні 387 пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 для отримання або олапарибу (300 мг [2 таблетки по 150 мг] двічі на добу), або препарату порівняння. У когорті А було 245 пацієнтів (162 отримували олапариб та 83 – препарат порівняння), а у когорті В – 142 пацієнти (94 отримували олапариб та 48 – лікарський засіб порівняння). Пацієнтів стратифікували за попереднім досвідом застосування таксанів та доказами вимірюваних проявів хвороби. Лікування тривало до прогресування захворювання. Пацієнтам, рандомізованим до групи застосування лікарського засобу порівняння, була надана можливість переходу на олапариб після прогресування захворювання, підтвердженого за допомогою радіологічного оцінювання, яке проводилося методом засліпленої оцінки незалежною центральною лабораторією (BICR). Пацієнти з мутаціями генів *BRCA1* та *BRCA2*, виявленими у пухлинах, були зараховані на основі проспективного тестування у центральній лабораторії, за винятком 3 пацієнтів, зарахованих за результатами тестування у місцевій лабораторії. Зі 160 пацієнтів із мутацією генів *BRCA1* або *BRCA2* у дослідженні PROfound 114 пацієнтів пройшли ретроспективний аналіз для визначення того, чи виявлена мутація генів *BRCA1/2* мала гермінальний або соматичний характер. У цих пацієнтів було виявлено 63 мутації генів *BRCA1/2* у гермінальних зразках крові, і, отже, було визначено, що вони мають гермінальний характер. У решті (51 пацієнта) не виявлено пухлини, що мають мутації генів *BRCA1/2*, які можна ідентифікувати у гермінальних зразках крові, а отже, мутації генів *BRCA1/2* визначені як соматичні. У решті (46 пацієнтів) характер мутацій невідомий: соматичні чи гермінальні.

Демографічні дані та вихідні характеристики були загалом добре збалансованими у групах пацієнтів із мутаціями генів *BRCA1/2*, що отримували олапариб або лікарський засіб порівняння. Медіана віку становила 68 років і 67 років відповідно у групах олапарибу та лікарського засобу порівняння. Попередня терапія у групі олапарибу становила: 71 % – таксани, 41 % – ензалутамід, 37 % – абіратерону ацетат та 20 % – ензалутамід та абіратерону ацетат. Попередня терапія у групі порівняння становила: 60 % – таксани, 50 % – ензалутамід, 36 % – абіратерону ацетат та 14 % як ензалутамід, так і абіратерону ацетат. П'ятдесят вісім відсотків (58 %) пацієнтів у групі олапарибу та 55 % у групі препарату порівняння мали вимірювані прояви захворювання на момент зарахування у дослідження. Частка пацієнтів з метастазами у кістки, лімфатичні вузли, органи дихання та печінку становила відповідно 89 %, 62 %, 23 % та 12 % у групі олапарибу та відповідно 86 %, 71 %, 16 % та 17 % у групі лікарського засобу порівняння. Більшість пацієнтів в обох групах лікування мали функціональний статус 0 або 1 (93 %) за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). Вихідні показники болю (найсильніший біль за Коротким опитувальником оцінки вираження больового синдрому (BPI-SF)) становили від 0 до < 2 (52 %), 2–3 (10 %) або > 3 (34 %) у групі олапарибу та від 0 до < 2 (45 %), 2–3 (7 %) або > 3 (45 %) у групі лікарського засобу порівняння. Медіана ПСА на вихідному рівні становила 57,48 мкг/л у групі олапарибу та 103,95 мкг/л у групі лікарського засобу порівняння.

Первинною кінцевою точкою дослідження була радіологічна виживаність без прогресування (рВБП) у когорті А, яку визначала незалежна центральна лабораторія (BICR) за допомогою RECIST версії 1.1 (м'які тканини) та Робоча група з дослідження раку передміхурової залози (PCWG3) (кістки). Основні вторинні кінцеві точки включали підтверджену частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) за оцінкою BICR, рВБП за оцінкою BICR, час до прогресування болю (ЧДПБ) та загальну виживаність (ЗВ).

Дослідження продемонструвало статистично значуще поліпшення рВБП за оцінкою BICR та остаточної ЗВ для олапарибу порівняно з лікарським засобом порівняння у когорті А.

Результати, отримані у пацієнтів із мутацією гена *BRCA1/2*, представлено в таблиці 13. Відмічено статистично значуще поліпшення рВБП за оцінкою BICR для олапарибу порівняно з НГП за вибором дослідника у групі пацієнтів із мутацією гена *BRCA1/2*. Остаточний аналіз ЗВ показав номінально статистично значуще поліпшення ЗВ у пацієнтів із мутацією *BRCA1/2*, рандомізованих до групи лікування лікарським засобом Лінпарза, порівняно з пацієнтами, які приймали лікарський засіб порівняння.

Таблиця 13

Зведені дані про основні результати оцінки ефективності у пацієнтів із мКРПІЗ із мутацією гена *BRCA1/2* у дослідженні PROfound

	Олапариб 300 мг 2 р/д (N = 102)	НГП на вибір дослідника (N = 58)
рВБП за оцінкою BICR^{a,b,c}, дата закриття бази даних 4 червня 2019 р.		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	62:102 (61) ^c	51:58 (88) ^c
Медіана рВБП (95 % ДІ) [місяці]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
ВР (95 % ДІ) ^c	0,22 (0,15; 0,32)	
Підтверджена ЧОВ за оцінкою BICR^a		
Кількість пацієнтів, в яких була зафіксована об'єктивна відповідь: загальна кількість пацієнтів з пухлиною, що піддавалася вимірюванню на вихідному рівні (%)	25:57 (44)	0:33 (0)

Відношення шансів (95 % ДІ)	НО (НО, НО)	
ЗВ ^а , дата закриття бази даних 20 березня 2020 р. ^с		
Кількість подій: загальна кількість пацієнтів (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Медіана ЗВ (95 % ДІ) [місяці]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4 (10,7; 18,9)
ВР (95 % ДІ)	0,63 (0,42; 0,95)	

^a Без контролю на множинність.

^b pВБП 71 % зрілість даних.

^c ВР та ДІ розраховували за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, що включала поняття лікування, чинника та лікування за взаємодією чинників.

2 р/д – два рази на добу; ВІСР – оцінка засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії; ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків; НО – не піддається обчисленню; НГП – новий гормональний препарат; ЧОВ – частота об'єктивної відповіді; ЗВ – загальна виживаність; pВБП – радіологічна виживаність без прогресування

Терапія мКРРПЗ першої лінії

Дослідження PROpel

Безпеку та ефективність застосування олапарибу пацієнтам із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ) досліджували у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні III фази, в якому оцінювали ефективність застосування лікарського засобу Лінпарза (300 мг [2 таблетки по 150 мг] двічі на добу) у комбінації з абіратероном (1000 мг [2 таблетки по 500 мг] один раз на добу) та препарату порівняння, плацебо у комбінації з абіратероном. Пацієнти в обох групах також отримували преднізон або преднізолон у дозі 5 мг двічі на добу.

У цьому дослідженні 796 пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 1 : 1 (399 отримували олапариб/абіратерон, 397 — плацебо/абіратерон). Учасники дослідження мали підтверджену гістологічним дослідженням аденокарциному передміхурової залози та метастатичний статус, який визначався за наявністю принаймні одного метастатичного вогнища, підтвердженого за допомогою остеосцинтиграфії або КТ/МРТ. Також пацієнти не отримувати хіміотерапію чи лікування НГП з приводу мКРРПЗ. До етапу мКРРПЗ допускалося лікування НГП (крім абіратерону) без прогресування (біохімічного/ клінічного/радіологічного) під час лікування за умови його припинення принаймні за 12 місяців до рандомізації. Також допускалося лікування антиандрогенними засобами першого покоління (наприклад бікалутамідом, нілутамідом, флутамідом) за умови наявності періоду вимивання тривалістю 4 тижні. Під час неоад'ювантної/ад'ювантної терапії локалізованого раку передміхурової залози та на етапі метастатичного гормоночутливого раку передміхурової залози (мГЧРПЗ) допускалося лікування доцетакселом, якщо під час такого лікування або одразу після нього були відсутні ознаки прогресування захворювання. Усі пацієнти отримували аналог гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) або перенесли попередню двосторонню орхіектомію. Пацієнтів стратифікували за різновидом метастазів (лише кісткові, вісцеральні або іншої локалізації) та лікуванням доцетакселом на етапі мГЧРПЗ (його наявністю чи відсутністю). Лікування продовжували до радіологічно підтвердженого прогресування основного захворювання або виникнення неприйнятних токсичних ефектів.

Демографічні дані та вихідні характеристики в обох групах дослідження були загалом збалансованими. Медіана віку в обох групах становила 69 років, водночас більшість (71 %) пацієнтів належали до вікової групи > 65 років. З усіх пацієнтів 189 осіб (24 %) отримували терапію доцетакселом на етапі мГЧРПЗ. Загалом у 434 (55 %) пацієнтів були кісткові метастази (метастази у кісткову тканину без віддалених уражень інших локалізацій), у 105 (13 %) були вісцеральні метастази (віддалені метастази у м'які тканини, в органи, наприклад

у печінку чи легені), а 257 (32 %) осіб мали метастази інших локалізацій (до таких осіб могли належати, зокрема, пацієнти з метастазами у кісткову тканину та віддалені лімфатичні вузли або пацієнти з ураженням лише віддалених лімфатичних вузлів).

Більшість пацієнтів в обох групах (70 %) мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG). У групі застосування олапарибу симптоматичний перебіг захворювання відзначався у 103 (25,8 %) пацієнтів, а у групі застосування плацебо — у 80 (20,2 %) пацієнтів. Пацієнти із симптомами мали оцінку за пунктом 3 Короткого опитувальника болю – Короткої форми (BPI-SF), яка дорівнювала або перевищувала 4 бали, та/або отримували наркотичні анальгетики перед початком лікування.

Статус біомаркерів не був підставою для включення пацієнтів у дослідження. Статус мутації гена HRR оцінювали ретроспективно за допомогою аналізу на цпДНК і дослідження пухлинної тканини для визначення стабільності ефекту лікування в популяції для повного аналізу (FAS). Серед усіх пацієнтів, які пройшли аналіз на цпДНК і дослідження пухлинної тканини, відповідно 198 і 118 пацієнтів мали мутацію в генах HRR. Розподіл пацієнтів із мутацією в генах HRR в обох групах був добре збалансованим.

Первинною кінцевою точкою дослідження була радіологічна виживаність без прогресування (рВБП), яка оцінювалася дослідником за допомогою модифікованих Критеріїв відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST), версія 1.1, та критеріїв Робочої групи з дослідження раку передміхурової залози (PCWG-3) (кісткова тканина). Основною вторинною кінцевою точкою оцінювання ефективності була загальна виживаність (ЗВ). До додаткових вторинних кінцевих точок для оцінки ефективності належали час від рандомізації до другого прогресування або смерті (ВБП2), час від рандомізації до першої повторної терапії або смерті (ЧППТ) і пов'язана зі здоров'ям якість життя (HRQoL).

Дослідження досягло первинної кінцевої точки, продемонструвавши статистично значуще покращення (за оцінкою дослідника) показника ризику радіологічно підтвердженого прогресування захворювання або смерті у групі застосування олапарибу/абіратерону у порівнянні з групою застосування плацебо/абіратерону (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,54, 0,81; $p < 0,0001$; медіана рВБП 24,8 місяця у групі застосування олапарибу/абіратерону та 16,6 місяця у групі застосування плацебо/абіратерону). рВБП за оцінкою дослідника була підтверджена незалежною центральною лабораторією (BICR). Результат аналізу чутливості рВБП за оцінкою BICR узгоджувався з оцінкою дослідника (ВР 0,61; 95 % ДІ 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; медіана рВБП 27,6 місяця у групі застосування олапарибу/абіратерону та 16,4 місяця у групі застосування плацебо/абіратерону).

Результати у всіх попередньо визначених підгрупах, включно з пацієнтами, які попередньо отримували або не отримували таксани на етапі мГЧРПЗ, пацієнтами з різними метастатичними ураженнями на початку дослідження (лише кісткові, вісцеральні та інші метастази) та пацієнтами з мутацією в генах HRR або без неї, узгоджувалися із загальними результатами у групі застосування олапарибу/абіратерону порівняно з плацебо/абіратероном. Результати оцінювання ефективності наведено в таблиці 14.

Таблиця 14

Резюме основних висновків дослідження PROpel щодо ефективності терапії для пацієнтів із мКРРПЗ

	Олапариб/абіратерон N = 399	Плацебо/абіратерон N = 397
рВБП (за оцінкою дослідника) (зрілість даних 50 %) (дата закриття бази даних 30 липня 2021 р.)		
Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Медіана часу (95 % ДІ) (місяців)	24,8 (20,5; 27,6)	16,6 (13,9; 19,2)

ВР (95 % ДІ) ^a	0,66 (0,54; 0,81)	
р-значення ^b	< 0,0001	
Кінцевий аналіз ЗВ (зрілість даних 48 %) (дата закриття бази даних 12 жовтня 2022 р.)		
Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Медіана часу (95% ДІ) (місяців)	42,1 (38,4, НР)	34,7 (31,0, 39,3)
ВР (95 % ДІ) ^a	0,81 (0,67; 1,00)	
р-значення ^b	p = 0,0544	
% пацієнтів, які вижили через 36 місяців (95 % ДІ) ^c	56,9 (51,7; 61,7)	49,5 (44,3; 54,5)

^a ВР та ДІ розраховували за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, скоригованої за змінними, вибраними у стратегії первинного об'єднання: наявність метастазів, лікування доцетакселом на етапі мГЧРПЗ. Для обробки збігів використовували метод Ефрона. ВР < 1 свідчить на користь комбінації олапариб 300 мг 2 рази на добу + абіратерон 1000 мг 1 раз на добу.

^b Двостороннє р-значення розраховували за допомогою логрангового критерію, стратифікованого за тими самими змінними, вибраними в основній стратегії об'єднання.

^c Розраховано за методом Каплана — Майєра.

Таблиця 15

Аналіз показників рВБП у підгрупах (за оцінкою дослідника) — дослідження PROpel (дата закриття бази даних 30 липня 2021 р.)

	Олапариб/абіратерон	Плацебо/абіратерон
Радіологічно підтверджена виживаність без прогресування (рВБП) за оцінкою дослідника		
Аналіз сукупних підгруп за статусом мутацій в генах HRR ^a		
Позитивний статус мутацій в генах HRR	N = 111	N = 115
Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Медіана (місяців)	HP	13,86
Відношення ризиків (95 % ДІ) ^b	0,50 (0,34; 0,73)	
Негативний статус мутацій в генах HRR	N = 279	N = 273
Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Медіана (місяців)	24,11	18,96
Відношення ризиків (95 % ДІ) ^b	0,76 (0,60; 0,97)	
Аналіз сукупних підгруп за статусом мутацій в генах BRCA ^m ^a		
Позитивний статус мутацій в генах BRCA ^m	N = 47	N = 38
Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Медіана (місяців)	HP	8,38
Відношення ризиків (95 % ДІ) ^b	0,23 (0,12; 0,43)	
Негативний статус мутацій в генах BRCA ^m	N = 343	N = 350

Кількість випадків: загальна кількість пацієнтів (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Медіана (місяців)	24,11	18,96
Відношення ризиків (95 % ДІ) ^b	0,76 (0,61; 0,94)	

^a Сукупні підгрупи визначалися за групами аналізу цпДНК та дослідження пухлинної тканини.

^b Аналіз проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, включно з термінами для групи дослідження, фактора підгрупи й ефективності лікування залежно від підгрупи. Довірчий інтервал розраховували за методом профілю ймовірності. Якщо $BP < 1$, олапариб у дозі 300 мг двічі на добу є більш ефективним.

Аналіз кожної підгрупи проводили за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса, яка включала такі терміни, як призначене лікування, фактор та ефективність лікування залежно від фактора. Якщо відношення ризиків < 1 , то це свідчить про менший ризик прогресування при застосуванні олапарибу.

* За винятком пацієнтів без оцінки на вихідному рівні. ДІ — довірчий інтервал; ECOG — Східна об'єднана онкологічна групи; мГЧРПЗ — метастатичний гормоночутливий рак передміхурової залози; НР — не можна розрахувати; ПСА — простатоспецифічний антиген.

Педіатрична популяція

Європейським агентством з лікарських засобів скасовано вимогу обов'язкового повідомлення про результати досліджень лікарського засобу Лінпарза в усіх підгрупах дитячої популяції при раку яєчників (за винятком рабдоміосаркоми та герміногенних пухлин) (про застосування лікарського засобу дітям див. розділ «Діти»).

Фармакокінетика

Фармакокінетика олапарибу в лікарській формі таблеток в дозі 300 мг характеризується уявним кліренсом з плазми крові, близьким до 7 л/год, уявним об'ємом розподілу, близьким до 158 л, і кінцевим періодом напіввиведення, що становить 15 годин. Після введення повторних доз показник АUC щодо накопичення лікарського засобу становив 1,8, ФК деякою мірою залежала від часу.

Абсорбція

Після перорального прийому в лікарській формі таблеток (2 таблетки по 150 мг) олапариб швидко всмоктується. Медіана часу до досягнення його максимальної концентрації в плазмі крові після прийому лікарського засобу становить, як правило, 1,5 години.

При прийомі олапарибу з їжею його абсорбція уповільнювалася (t_{max} збільшувався на 2,5 години і C_{max} зменшувалась приблизно на 21 %), але ступінь його абсорбції суттєво не змінювався (показник АUC збільшувався на 8 %). Отже, лікарський засіб Лінпарза можна приймати під час прийому їжі або в інший час (див. розділ «Особливості застосування»).

Розподіл

Ступінь зв'язування олапарибу з білками плазми крові *in vitro* становить близько 82 % при концентрації 10 мкг/мл, що є близькою до C_{max} .

Ступінь зв'язування олапарибу з білками плазми крові людини *in vitro* залежав від дози. Його зв'язана фракція була близькою до 91 % при концентрації 1 мкг/мл, зменшуючись до 82 % при концентрації 10 мкг/мл і до 70 % при концентрації 40 мкг/мл. У розчинах очищених білків фракція олапарибу, зв'язаного з альбуміном, була близькою до 56 % і не залежала від концентрацій олапарибу. За допомогою того самого тесту визначили фракцію олапарибу, зв'язаного альфа-1-кислим глікопротеїном, що становила 29 % при концентрації 10 мкг/мл і зменшувалась при вищих концентраціях.

Біотрансформація

In vitro показано, що CYP3A4/5 являють собою основні ферменти, які відповідають за метаболізм олапарибу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Після перорального прийому пацієнтами міченого олапарибу (^{14}C) незмінений олапариб, на який припадала більша кількість циркулюючої радіоактивної мітки в плазмі крові (70 %), був основним компонентом, присутнім як у сечі, так і в калі (відповідно 15 % і 6 % дози). Олапариб метаболізується екстенсивно. Основну роль в метаболізмі відігравали реакції окиснення з утворенням низки компонентів, що в подальшому зазнавали глюкуронідної або сульфатної кон'югації. У плазмі крові, сечі та калі було виявлено відповідно до 20, 37 і 20 метаболітів, на більшість з яких припадало <1 % введеної дози. Основними циркулюючими компонентами були піперазин-3-ол з розкритим циклом і два монооксигеновані метаболіти (на кожний з яких припадало близько 10 %). Один з монооксигенованих метаболітів також був основним метаболітом, присутнім в екскретах (у сечі та калі на нього припадали відповідно 6 % і 5 % радіоактивності).

In vitro олапариб слабо інгібував UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 або ізоформи CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 чи 2E1 або не інгібував їх зовсім і не повинен викликати жодного клінічно значущого часозалежного інгібування будь-якого з цих ферментів CYP. Олапариб інгібував активність UGT1A1 *in vitro*, однак результати моделювання із застосуванням фізіологічно обґрунтованої фармакокінетичної моделі свідчать про те, що цей ефект не є важливим з клінічної точки зору. *In vitro* олапариб являє собою субстрат ефлюксового білка-транспортера Р-глікопротеїну, однак мало ймовірно, щоб ця його властивість була клінічно значущою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

In vitro дані також свідчать про те, що олапариб не є субстратом OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP або MRP2 і не є інгібітором OATP1B3, OAT1 або MRP2.

Виведення

Після однократного введення міченого олапарибу (^{14}C) близько 86 % введеної радіоактивної мітки виводилися протягом 7-денного періоду забору зразків, з яких близько 44 % виводилися з сечею і близько 42 % – з калом. Лікарський засіб в основному виводився у формі метаболітів.

Особливі групи пацієнтів

У популяційному аналізі ФК вік пацієнтів, їхня стать, маса тіла, розташування пухлини або расова приналежність (включаючи пацієнтів, які належали до європеїдної раси, і пацієнтів японської національності) не були значущими коваріатами.

Порушення функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок AUC збільшувалася на 24 %, а C_{max} – на 15 %. Пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня не потребують корекції дози лікарського засобу Лінпарза.

У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 31–50 мл/хв) у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок AUC збільшувалася на 44 %, а C_{max} – на 26 %. Для пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня рекомендується корекція дози лікарського засобу Лінпарза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Даних щодо пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня або термінальною нирковою недостатністю (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв) немає.

Порушення функції печінки

У порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки, у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) AUC збільшувалася на 15 % і C_{max} – на 13 %, а в пацієнтів з порушенням функції печінки помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) AUC збільшувалася на 8 % і C_{max} зменшувалася на 13 %. Пацієнти з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня не потребують корекції дози

лікарського засобу Лінпарза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Даних щодо пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) немає.

Педіатрична популяція

Досліджень фармакокінетики олапарибу у дітей не проводили.

Клінічні характеристики

Показання

Рак яєчників

Лінпарза показана як монотерапія для:

- підтримуючого лікування дорослих пацієток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена *BRCA1/2* (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини;
- підтримуючого лікування дорослих пацієток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини.

Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:

- підтримуючого лікування дорослих пацієток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та в яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена *BRCA1/2* та/або геномною нестабільністю (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Рак молочної залози

Лінпарза показана як:

- монотерапія чи у комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена *BRCA1/2*, які мають HER2-негативний рак молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику і раніше отримували неоад'ювантну чи ад'ювантну хіміотерапію (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»);
- засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена *BRCA1/2*, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія.

Аденокарцинома підшлункової залози

Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена *BRCA1/2*, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і в яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії.

Рак передміхурової залози

Лінпарза показана як:

- монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ) та мутаціями гена *BRCAl/2* (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату;
- у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном для лікування дорослих пацієнтів із мКРРПЗ, яким клінічно не показане проведення хіміотерапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад».

Годування груддю у період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічні взаємодії

Клінічні дослідження олапарибу у комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами, у тому числі засобами, що спричиняють пошкодження ДНК, свідчать про потенціювання та подовження мієлосупресивної токсичності лікарського засобу.

Доза лікарського засобу Лінпарза, рекомендована для монотерапії, не прийнятна у разі застосування цього лікарського засобу в комбінації з мієлосупресивними протипухлинними лікарськими засобами.

Комбінації олапарибу з вакцинами або імуносупресорами не досліджувались. Тому слід з обережністю застосовувати ці лікарські засоби одночасно з лікарським засобом Лінпарза і проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на дію олапарибу

СYP3A4/5 – це ізоферменти, що в основному відповідають за метаболічний кліренс олапарибу.

Клінічне дослідження, в якому оцінювали вплив ітраконазолу, відомого інгібітора СYP3A, показало, що одночасне застосування з олапарибом зумовлює підвищення середньої C_{max} олапарибу на 42 % (90 % ДІ 33–52 %), а середньої AUC – на 170 % (90 % ДІ 144–197 %). Таким чином, не рекомендується застосовувати відомі потужні (наприклад ітраконазол, телітроміцин, кларитроміцин, інгібітори протеази, бустовані ритонавіром або кобіцистатом, боцепревір, талапревір) або помірні (наприклад еритроміцин, дилтіазем, флуконазол, верапаміл) інгібітори цього ізоферменту одночасно з лікарським засобом Лінпарза (див. розділ «Особливості застосування»). У разі необхідності супутнього введення потужних або помірних інгібіторів СYP3A дозу лікарського засобу Лінпарза слід зменшити. Дозу лікарського засобу Лінпарза рекомендується зменшити до 100 мг два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 200 мг) при введенні разом із потужним інгібітором СYP3A або до 150 мг два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 300 мг) при введенні разом з помірним інгібітором СYP3A (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»). Також під час терапії лікарським засобом Лінпарза не рекомендується споживати грейпфрутовий сік, оскільки він є інгібітором СYP3A.

У клінічному дослідженні впливу рифампіцину, відомого індуктора СYP3A, при його супутньому введенні з олапарибом середня C_{max} олапарибу зменшувалася на 71 % (90 % ДІ 76–67 %), а середня AUC – на 87 % (90 % ДІ 89–84 %). Таким чином, застосування відомих потужних індукторів цього ізоферменту (таких як фенітоїн, рифампіцин, рифапентин, карбамазепін, невірапін, фенобарбітал і препарати звіробоя) з лікарським засобом Лінпарза не рекомендується з огляду на можливе істотне зниження ефективності лікарського засобу

Лінпарза. Величина впливу помірних або потужних індукторів (наприклад ефавірензу, рифабутину) на експозицію олапарибу не встановлена, тому одночасне застосування лікарського засобу Лінпарза з цими лікарськими засобами також не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив олапарибу на дію інших лікарських засобів

Олапариб пригнічує CYP3A4 *in vitro* та, як прогнозують, є слабким інгібітором CYP3A *in vivo*. Тому при комбінації з олапарибом чутливих субстратів CYP3A або субстратів з вузькими терапевтичними межами (наприклад симвастатину, цизаприду, циклоспорину, алкалоїдів ріжків, фентанілу, пімозиду, сиролімусу, такролімусу та кветіапіну) слід діяти з обережністю. У разі супутнього застосування з олапарибом субстратів CYP3A з вузькими терапевтичними межами рекомендується забезпечити належний клінічний моніторинг стану пацієнта.

Індукція CYP1A2, 2B6 і 3A4 свідчила, що *in vitro* CYP2B6 з вищою імовірністю буде індукований до клінічно значущого обсягу. Імовірна здатність олапарибу індукувати CYP2C9, CYP2C19 і Р-глікопротеїн (Р-рр) також не може бути виключена. Таким чином, олапариб після одночасного застосування може зумовлювати зниження експозиції субстратів цих метаболічних ферментів і транспортного білка. Ефективність деяких гормональних контрацептивів при супутньому застосуванні з олапарибом може знижуватись (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

In vitro олапариб інгібує активність ефлюксного білка-транспортера Р-глікопротеїну (концентрація напівмаксимального інгібування (IC50) 76 мкмоль/л), тому не можна виключати клінічно значущої взаємодії олапарибу із субстратами Р-глікопротеїну (наприклад із симвастатином, правастатином, дабігатраном, дигоксином і колхіцином). Рекомендується забезпечити належний клінічний моніторинг стану пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби цього типу.

Як показано *in vitro*, олапариб є інгібітором BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 і MATE2K. Не можна виключити того, що олапариб здатний збільшувати експозицію субстратів BCRP (наприклад метотрексату, розувастатину), OATP1B1 (наприклад бозентану, глібенкламіду, репаглініду, статинів і валсартану), OCT1 (наприклад метформіну), OCT2 (наприклад креатиніну сироватки крові), OAT3 (наприклад фуросеміду та метотрексату), MATE1 (наприклад метформіну) і MATE2K (наприклад метформіну). Зокрема, необхідно з обережністю застосовувати олапариб у комбінації з будь-яким статином.

Комбінація з анастрозолом, летрозолом і тамоксифеном

Проводилося клінічне дослідження застосування олапарибу у комбінації з анастрозолом, летрозолом або тамоксифеном. Не було зареєстровано клінічно значущих взаємодій.

Особливості застосування

Гематологічна токсичність

У пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом Лінпарза, повідомлялося про прояви гематологічної токсичності, в тому числі клінічного діагнозу та/або результатів лабораторних аналізів, що свідчить про анемію, нейтропенію, тромбоцитопенію і лімфопенію, зазвичай легкого або помірного ступеня тяжкості (ступеня 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]).

Пацієнтам не слід починати застосування лікарського засобу Лінпарза, поки гематотоксичні ефекти попередньої протипухлинної терапії повністю не минуть (рівні гемоглобіну, тромбоцитів і нейтрофілів повинні бути $\leq$ 1-го ступеня за CTCAE). На початковому етапі рекомендується проводити розгорнутий аналіз крові щомісяця протягом перших 12 місяців лікування і періодично потім для моніторингу клінічно значущих змін будь-яких показників у період лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі тяжкої гематологічної токсичності або розвитку залежності від переливання крові застосування лікарського засобу Лінпарза слід припинити, після чого необхідно провести належне гематологічне дослідження. Якщо показники крові лишаються клінічно патологічними через 4 тижні після того, як застосування лікарського засобу тимчасово припинили, рекомендується зробити аналіз кісткового мозку та/або цитогенетичний аналіз крові.

Мієлодиспластичний синдром / гострий мієлоїдний лейкоз

Загальна частота випадків мієлодиспластичного синдрому / гострого мієлоїдного лейкозу (МДС/ГМЛ) у пацієнтів, які отримували у клінічних дослідженнях монотерапію лікарським засобом Лінпарза, включаючи подальше спостереження за тривалістю виживаності, становила < 1,5 %. Вища частота випадків була у пацієнтів із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників та мутацією гена *BRCA*, які попередньо одержували щонайменше дві лінії хіміотерапії препаратами платини та перебували під подальшим спостереженням впродовж 5 років (див. розділ «Побічні реакції»). Більшість подій мала летальний наслідок. Тривалість терапії олапарибом у пацієнтів з МДС/ГМЛ варіювала від < 6 місяців до > 4 років.

Якщо є підозра на МДС/ГМЛ, рекомендується направити пацієнта до гематолога для проведення додаткових обстежень, включно з аналізом кісткового мозку та цитогенетичним аналізом крові. Якщо після дослідження пролонгованої гематологічної токсичності МДС/ГМЛ підтверджується, слід припинити застосування лікарського засобу Лінпарза та надати пацієнту належне лікування.

Венозні тромбоемболічні ускладнення

Венозні тромбоемболічні ускладнення, переважно випадки тромбоемболії легеневої артерії, фіксувалися у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Лінпарза і не мали стабільної клінічної картини. Вища частота таких випадків спостерігалася у пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози, які також отримували андроген-деприваційну терапію, у порівнянні із застосуванням за іншими затвердженими показаннями (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти мають перебувати під спостереженням із метою виявлення клінічних ознак і симптомів тромбозу вен і тромбоемболії легеневої артерії та отримувати відповідне лікування за медичними показаннями. Пацієнти з венозними тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі можуть бути більш схильними до ризику виникнення таких явищ у майбутньому, тому їхній стан потребує належного контролю.

Пневмоніт

Повідомлялося про випадки пневмоніту, у тому числі з летальним наслідком, у < 1,0 % пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Лінпарза в клінічних дослідженнях. Випадки пневмоніту не мали чіткої клінічної картини і його можна було сплутати зі схожими явищами, спричиненими дією численних факторів (рак легень та/або метастази в легені, основне захворювання легень, паління в анамнезі та/або проведення хіміо- і радіотерапії раніше). У разі появи нових або ускладнення вже наявних симптомів з боку дихальної системи, таких як задишка, кашель і підвищення температури тіла, або відхилення на рентгенограмі з боку органів грудної клітки слід припинити лікування лікарським засобом Лінпарза і негайно провести обстеження. У разі підтвердження пневмоніту терапію лікарським засобом Лінпарза слід припинити та надати пацієнту належне лікування.

Гепатотоксичність

Повідомлялося про випадки гепатотоксичності у пацієнтів, які отримували лікування олапарибом (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи клінічних симптомів або ознак, що вказують на гепатотоксичність, слід одразу провести клінічне обстеження пацієнта та виконати аналізи для визначення показників функції печінки. У разі підозри на медикаментозне ураження печінки (МУП) лікування слід призупинити. У разі тяжкого МУП припинення лікування слід вважати клінічно доцільним.

Ембріофетальна токсичність

З огляду на механізм дії (пригнічення полі-[АДФ-рибози]-полімерази [PARP]), лікарський засіб Лінпарза може шкідливо впливати на плід у разі застосування у період вагітності. У доклінічних дослідженнях олапариб спричиняв побічні реакції, що впливали на ембріофетальну виживаність у щурів, і значні вади розвитку плода при експозиціях, менших за ті, що очікуються при його застосуванні в рекомендованій для людини (300 мг два рази на добу) дозі.

Вагітність / методи контрацепції

Лікарський засіб Лінпарза не слід застосовувати у період вагітності. Перш ніж розпочати терапію лікарським засобом Лінпарза, жінки репродуктивного віку повинні користуватися двома надійними методами контрацепції і продовжувати їх використовувати під час терапії, та протягом 6 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу. Рекомендується користуватися двома високоефективними методами контрацепції, що доповнюють один одного. Пацієнти чоловічої статі та їхні партнерки репродуктивного віку у період терапії та протягом 3 місяців після останнього прийому лікарського засобу Лінпарза повинні користуватися надійним методом контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодії

Одночасне застосування з лікарським засобом Лінпарза потужних або помірних інгібіторів СYP3A не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності супутнього введення сильного або помірного інгібітора СYP3A дозу лікарського засобу Лінпарза потрібно зменшити (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування лікарського засобу Лінпарза із сильними або помірними індукторами СYP3A не рекомендується. Якщо пацієнт вже отримує лікарський засіб Лінпарза і потребує лікування сильним або помірним індуктором СYP3A, лікар, який призначає лікування, повинен враховувати, що ефективність лікарського засобу Лінпарза в такому разі може бути значно нижчою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Натрій

Лікарський засіб Лінпарза містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одній таблетці, що містить 100 мг або 150 мг олапарибу, тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у жінок

Жінкам репродуктивного віку не слід вагітніти під час прийому лікарського засобу Лінпарза або бути вагітними на початок лікування. Перед початком лікування та регулярно протягом усього періоду лікування всім жінкам репродуктивного віку необхідно проводити тести на вагітність.

Перш ніж розпочати терапію лікарським засобом Лінпарза, жінки репродуктивного віку повинні користуватися двома надійними методами контрацепції і продовжувати їх використовувати під час терапії та протягом 6 місяців після прийому останньої дози лікарського засобу Лінпарза, якщо обраним методом контрацепції не буде утримання від статевих стосунків (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується користуватися двома високоефективними методами контрацепції, що доповнюють один одного.

Оскільки не можна виключати ймовірність того, що олапариб здатний знижувати експозицію субстратів СYP2C9, індукуючи цей фермент, ефективність деяких гормональних контрацептивів при їх супутньому застосуванні з олапарибом може знижуватися. Тому в період лікування слід розглянути можливість використання додаткових негормональних методів контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»). Жінкам з гормонозалежним раком потрібно розглянути можливість застосування двох негормональних методів контрацепції.

Методи контрацепції у чоловіків

Чи виділяється олапариб або його метаболіти в сім'яну рідину, невідомо. У період терапії та протягом 3 місяців з моменту отримання останньої дози лікарського засобу Лінпарза під час статевих актів з вагітною жінкою або жінкою репродуктивного віку пацієнти чоловічої статі повинні користуватися презервативом. Жінки репродуктивного віку – партнерки пацієнтів чоловічої статі також повинні користуватися високоефективним методом контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). У період терапії та протягом 3 місяців з моменту прийому останньої дози лікарського засобу Лінпарза пацієнти чоловічої статі не повинні бути донорами сперми.

Вагітність

У дослідженнях на тваринах спостерігався токсичний вплив на репродуктивну функцію, у тому числі серйозні тератогенні ефекти та ефекти, що впливали на ембріофетальну виживаність у щурів при системних експозиціях лікарського засобу у вагітних самиць, що були нижчими, ніж у людини при введенні терапевтичних доз. Даних про застосування олапарибу вагітним жінкам немає, однак, зважаючи на механізм дії олапарибу, лікарський засіб Лінпарза не можна застосовувати вагітним, а також жінкам репродуктивного віку, які не користуються надійним методом контрацепції під час терапії та протягом 6 місяців з моменту прийому останньої дози лікарського засобу (додатково про методи контрацепції та тести на вагітність див. у попередньому розділі «Жінки, репродуктивного віку / контрацепція у жінок»).

Годування груддю

Досліджень щодо проникнення олапарибу в материнське молоко у тварин не проводили. Невідомо, чи проникає олапариб або його метаболіти в грудне молоко жінки. Зважаючи на фармакологічні властивості лікарського засобу Лінпарза, його застосування у період грудного вигодовування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Клінічні дані щодо впливу на фертильність відсутні. У дослідженнях на тваринах жодного впливу на запліднення не було, але спостерігався небажаний вплив на ембріофетальну виживаність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб Лінпарза помірно впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб Лінпарза, можлива втома, астенія або запаморочення. Пацієнти, в яких виникають ці симптоми, повинні керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами з обережністю.

Спосіб застосування та дози

Терапію лікарським засобом Лінпарза слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Відбір пацієнтів

Підтримуюча терапія першої лінії поширеного раку яєчників із мутацією BRCA

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза як лікарського засобу першої лінії підтримуючої терапії епітеліального раку яєчників (ЕРЯ), раку фаллопієвих труб (РФТ) або первинного перитонеального раку (ППР) високого ступеня злоякісності у пацієнтів повинні

бути підтверджені або підозрювані шкідливі гермінальні та/або соматичні мутації гена схильності до раку молочної залози (*BRCA*) 1 або 2 за допомогою валідованого тесту.

Підтримуюча терапія чутливого до препаратів платини рецидивуючого раку яєчників

Перед застосуванням лікарського засобу Лінпарза для підтримуючої монотерапії рецидивуючого ЕРЯ, РФТ або ППР у пацієнтів з повною або частковою відповіддю на терапію із застосуванням препаратів платини тестування на мутацію гена *BRCA1/2* проводити не потрібно.

Підтримуюча терапія першої лінії ППР-позитивного поширеного раку яєчників у комбінації з бевацизумабом

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза з бевацизумабом як підтримуючої терапії першої лінії ЕРЯ, РФТ або ППР у пацієнтів повинні бути підтверджені або підозрювані шкідливі мутації гена *BRCA1/2* та/або визначена геномна нестабільність за допомогою валідованого тесту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

*Ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику та гермінальними мутаціями гена *BRCA**

Перш ніж призначати лікарський засіб Лінпарза для ад'ювантної терапії HER2-негативного раку молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику, потрібно отримати підтвердження наявності шкідливої гермінальної мутації генів *BRCA1/2* або підозри на таку за допомогою валідованого тесту (див. розділ «Фармакодинаміка»).

*Монотерапія HER2-негативного метастатичного раку молочної залози з мутацією гена *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*)*

У разі місцевопоширеного або метастатичного HER2-негативного раку молочної залози (де HER2 – це рецептор 2 епідермального фактора росту людини) з гермінальною мутацією гена схильності до раку молочної залози (*gBRCA1/2*) перед призначенням лікарського засобу Лінпарза у пацієнтів повинна бути підтверджена або підозрювана шкідлива мутація *gBRCA1/2*. Мутаційний статус *gBRCA1/2* повинен визначатися досвідченим персоналом лабораторії за допомогою валідованого методу проведення тесту. Даних, що підтверджують клінічну валідованість тестів гена *BRCA1/2* пухлини при раку молочної залози, наразі немає.

*Підтримуюча терапія першої лінії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози із мутацією гена *BRCA**

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза як лікарського засобу першої лінії підтримуючої терапії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози із мутацією гена *BRCA1/2* у пацієнтів повинна бути підтверджена або підозрювана шкідлива мутація *gBRCA1/2*. Мутаційний статус *gBRCA1/2* повинен визначатися досвідченим персоналом лабораторії за допомогою валідованого методу проведення тесту. Даних, що підтверджують клінічну валідованість тестів гена *BRCA1/2* пухлини при аденокарциномі підшлункової залози, наразі немає.

*Монотерапія метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з мутаціями гена *BRCA1/2**

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (мКРРПЗ) з мутаціями гена *BRCA1/2* у пацієнтів повинні бути підтверджені або підозрювані шкідливі мутації гена *BRCA1/2* (за допомогою зразка пухлини чи крові) (див. розділ «Фармакодинаміка»). Статус мутації гена *BRCA1/2* повинен визначатися досвідченим персоналом лабораторії за допомогою валідованого тесту.

Лікування мКРРПЗ лікарським засобом Лінпарза у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном для лікування пацієнтів із мКРРПЗ генетичні дослідження не потрібні.

Відповідно до місцевих настанов потрібно проводити генетичні консультації пацієнтам, які проходять тестування щодо виявлення мутацій гена *BRCA1/2*.

Дози

Лікарський засіб Лінпарза є доступним у формі таблеток по 100 мг і 150 мг.

Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у разі застосування в комбінації з бевацизумабом (для лікування раку яєчників) чи з абіратероном і преднізоном або преднізолоном (для лікування раку передміхурової залози) або з ендокринною терапією – 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози існують таблетки по 100 мг.

Монотерапія лікарським засобом Лінпарза

Пацієнти з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопієвих труб чи первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини, повинні починати лікування лікарським засобом Лінпарза не пізніше ніж через 8 тижнів після прийому препарату платини востаннє.

Лінпарза у комбінації з бевацизумабом

У разі застосування лікарського засобу Лінпарза у комбінації з бевацизумабом як підтримуючої терапії першої лінії епітеліального раку яєчників, раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності після завершення хіміотерапії першої лінії із застосуванням препаратів платини доза бевацизумабу становить 15 мг/кг один раз на 3 тижні. Дивіться повну інформацію про бевацизумаб (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Лінпарза у комбінації з ендокринною терапією

Інформація про дозування наведена в детальній інструкції до компонента(-ів) ендокринної терапії (інгібітора ароматази / антиестрогенового засобу та/або аналога ЛГРГ).

Лінпарза у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном

У разі застосування лікарського засобу Лінпарза у комбінації з абіратероном для лікування пацієнтів із мКРРПЗ доза абіратерону становить 1000 мг перорально 1 раз на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»). Абіратерон слід застосовувати з преднізоном або преднізолоном у дозі 5 мг перорально два рази на добу. Повна інформація про абіратерон наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Тривалість лікування

*Підтримуюча терапія першої лінії поширеного раку яєчників із мутацією гена *BRCA**

Пацієнтки можуть продовжувати лікування до прогресування захворювання, що буде виявлене радіологічним методом, до виникнення неприйнятного токсичного ефекту або протягом не більше 2 років, якщо захворювання не підтверджене радіологічним методом через 2 роки лікування. Пацієнтки, в яких через 2 роки лікування виявлятиметься захворювання і які, на думку лікуючого лікаря, отримають додаткову користь від подальшого лікування, можуть продовжувати отримувати лікування понад 2 роки.

Підтримуюча терапія чутливого до препаратів платини рецидивуючого раку яєчників

Пацієнткам із чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, раком фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності рекомендується продовжувати лікування доти, доки не прогресує основне захворювання або не виникне неприйнятний токсичний ефект.

Підтримуюча терапія першої лінії ПГР-позитивного поширеного раку яєчників у комбінації з бевацизумабом

Пацієнтки можуть продовжувати лікування лікарським засобом Лінпарза до прогресування захворювання, що буде виявлене радіологічним методом, до виникнення неприйнятного

токсичного ефекту або протягом не більше 2 років, якщо захворювання не підтверджене радіологічним методом через 2 роки лікування. Пацієнтки, в яких через 2 роки лікування виявлятиметься захворювання і які, на думку лікуючого лікаря, отримають додаткову користь від подальшого лікування лікарським засобом Лінпарза, можуть продовжувати отримувати лікування понад 2 роки. Дивіться інформацію про бевацизумаб з приводу рекомендованої загальної тривалості лікування, що становить максимум 15 місяців, включно з періодами поєднання з хіміотерапією, та як підтримуючої терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Ад'ювантна терапія раку молочної залози на ранній стадії з високим ступенем ризику та гермінальними мутаціями гена BRCA

Рекомендується проводити лікування до 1 року або до рецидиву захворювання, або до розвитку неприйнятних токсичних проявів, залежно від того, що станеться раніше.

Моноterapia HER2-негативного метастатичного раку молочної залози з гермінальною мутацією гена BRCA1/2 (gBRCA1/2)

Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або виникнення неприйнятних токсичних ефектів.

Даних щодо ефективності або безпеки підтримуючої терапії лікарським засобом Лінпарза після першого або наступного рецидиву у пацієток із раком яєчників немає. Даних щодо ефективності або безпеки повторної терапії пацієток із раком молочної залози немає (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Підтримуюча терапія першої лінії метастатичної аденокарциноми підшлункової залози із гермінальною мутацією гена BRCA

Рекомендується продовжувати лікування доти, доки не прогресує основне захворювання або не виникне неприйнятний токсичний ефект.

Моноterapia метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози з мутаціями гена BRCA1/2

Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або виникнення неприйнятних токсичних ефектів. Під час лікування пацієнтів, які не зазнали хірургічної кастрації, необхідно продовжувати медичну кастрацію за допомогою аналогу лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону (ЛГРГ).

Лікування мКРРПЗ лікарським засобом Лінпарза у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном

У разі застосування лікарського засобу Лінпарза у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або виникнення неприйнятних токсичних ефектів. Лікування аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) слід продовжувати під час лікування усіх пацієнтів, або пацієнтам попередньо має бути проведена двостороння орхіектомія. Інформація про абіратерон наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даних щодо ефективності або безпеки повторної терапії лікарським засобом Лінпарза для пацієнтів з раком передміхурової залози немає (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пропущений прийом

Якщо пацієнт пропустить прийом лікарського засобу Лінпарза, наступного разу потрібно прийняти звичайну дозу в призначений час.

Корекція дози при виникненні побічних реакцій

Лікування може бути припинене для контролю побічних реакцій, таких як нудота, блювання, діарея та анемія. Можливо, дозу доведеться зменшити (див. розділ «Побічні реакції»).

Дозу рекомендується зменшувати до 250 мг (одна таблетка дозуванням 150 мг і одна таблетка дозуванням 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 500 мг).

Якщо буде необхідно ще зменшити дозу, її рекомендується зменшити до 200 мг (дві таблетки по 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 400 мг).

Корекція дози лікарського засобу при супутньому введенні інгібіторів СУРЗА

Супутнє застосування сильних або помірних інгібіторів СУРЗА не рекомендується. Слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів. Якщо буде необхідним супутнє введення сильного інгібітора СУРЗА, дозу лікарського засобу Лінпарза рекомендується зменшити до 100 мг (одна таблетка дозуванням 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 200 мг). Якщо буде необхідним супутнє введення помірного інгібітора СУРЗА, дозу лікарського засобу Лінпарза рекомендується зменшити до 150 мг (одна таблетка дозуванням 150 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 300 мг) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку не потребують корекції початкової дози.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 31–50 мл/хв) рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза – 200 мг (дві таблетки по 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 400 мг) (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарський засіб Лінпарза можуть приймати пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) без корекції дози.

Лікарський засіб Лінпарза не рекомендується призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок або термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв), оскільки у цих пацієнтів безпеку застосування і фармакокінетику препарату не досліджували. Лікарський засіб Лінпарза можна призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок лише у разі, коли користь переважатиме ризик. У цьому випадку пацієнт потребуватиме ретельного моніторингу функції нирок і побічних реакцій.

Порушення функції печінки

Лікарський засіб Лінпарза можна приймати пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки (класу А або В за шкалою Чайлда – П'ю) без корекції дози (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікарський засіб Лінпарза не рекомендується призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю), оскільки у цих пацієнтів безпеку застосування та фармакокінетику лікарського засобу не досліджували.

Пацієнти, які не належать до європеїдної раси

Клінічні дані від пацієнтів, які не належать до європеїдної раси, є обмеженими. Однак корекція дози з огляду на етнічне походження не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Лінпарза призначений для перорального застосування.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати цілими, не розжовуючи, не подрібнюючи, не розчиняючи та не розділяючи їх на частини. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати під час прийому їжі або в інший час.

Діти

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Лінпарза дітям і підліткам не вивчали. Дані відсутні.

Передозування

Досвід передозування олапарибом є обмеженим. У невеликої кількості пацієнтів, які приймали олапариб в лікарській формі таблеток в добовій дозі не більше 900 мг протягом двох днів, не було зафіксовано жодних непередбачуваних побічних реакцій. Симптоми передозування не визначені, специфічного лікування на випадок передозування лікарським засобом Лінпарза немає. У разі передозування лікарі повинні вжити загальних заходів терапії супроводження, проводячи симптоматичне лікування пацієнта.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

На тлі терапії лікарським засобом Лінпарза спостерігалися побічні реакції легкого або помірного ступеня (ступінь 1 або 2 за Загальними критеріями визначення термінології для позначення побічних явищ [CTCAE]), які не вимагали припинення застосування лікарського засобу. Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися у клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза ($\geq 10\%$), були нудота, втома/астенія, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, нейтропенія, дисгевзія, кашель, лейкопенія, запаморочення, задишка та диспепсія.

Побічними реакціями ≥ 3 -го ступеня, що виникали в $> 2\%$ пацієнтів, були анемія (14 %), нейтропенія (5 %), втома/астенія (4 %), лейкопенія (2 %) та тромбоцитопенія (2 %).

Побічними реакціями при монотерапії, що найчастіше призводили до припинення прийому лікарського засобу та/або зменшення дози, були анемія (16 %), нудота (7 %), втома/астенія (6 %), нейтропенія (6 %) та блювання (6 %). Побічними реакціями, що найчастіше призводили до повної відміни лікарського засобу, були анемія (1,7 %), нудота (0,9 %), втома/астенія (0,8 %), тромбоцитопенія (0,7 %), нейтропенія (0,6 %) та блювання (0,5 %).

Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом для лікування раку яєчників або у комбінації з абіратероном і преднізоном або преднізолоном для лікування раку передміхурової залози, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених лікарських засобів при їх використанні як монотерапії.

Побічні реакції призводили до переривання прийому олапарибу та/або зменшення його дози у 57 % пацієнтів при його застосуванні у комбінації з бевацизумабом та до повної відміни лікування олапарибом/бевацизумабом та плацебо/бевацизумабом відповідно у 21 % та 6 % пацієнтів. Побічними реакціями, що найчастіше призводили до переривання прийому лікарського засобу та/або зменшення дози, були анемія (21,7 %), нудота (9,5 %) втома/астенія (5,4 %), блювання (3,7 %), нейтропенія (3,6 %), тромбоцитопенія (3,0 %) та діарея (2,6 %). Побічними реакціями, що найчастіше призводили до повної відміни лікарського засобу, були анемія (3,7 %), нудота (3,6 %) та втома/астенія (1,5 %).

Побічні реакції призводили до призупинення застосування олапарибу та/або зменшення його дози у 50,7 % пацієнтів у разі його застосування у комбінації з абіратероном та до повної відміни лікування олапарибом/абіратероном та плацебо/абіратероном відповідно у 19,0 % та 8,8 % пацієнтів. Побічними реакціями, що найчастіше призводили до призупинення застосування лікарського засобу та/або зменшення дози, були анемія (17,1 %), втома/астенія (5,5 %), нудота (4,1 %), нейтропенія (3,4 %), блювання (2,3 %), діарея (2,1 %) та венозно-тромботичні явища (2,1 %). Побічними реакціями, що найчастіше призводили до повної відміни лікарського засобу, були анемія (4,5 %) та втома/астенія (1,3 %).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

В основу профілю безпеки покладені об'єднані дані від 4499 пацієнтів із солідними пухлинами, які у клінічних дослідженнях отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза в рекомендованій дозі.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза і в яких експозиція була відомою, були виявлені зазначені нижче побічні реакції.

Побічні реакції на лікарський засіб подані в таблиці 14 згідно з класифікацією Словника медичних термінів у сфері здійснення регуляторної діяльності (MedDRA) за системно-органним класом (СОК) і терміном переважного використання. В середині кожного СОК побічні реакції зазначаються термінами переважного використання в порядку зменшення частоти виникнення та серйозності реакції. За частотою виникнення побічні реакції визначають таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ від $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), реакції, частота виникнення яких є невідомою (не можна оцінити з огляду на наявні дані).

Таблиця 16

Системно-органний клас згідно з класифікацією MedDRA	Побічні реакції	
	Частота виникнення побічних реакцій всіх ступенів за CTCAE	Частота виникнення побічних реакцій 3-го ступеня та вище за CTCAE
Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (у тому числі кістки та поліпи)	Нечасто Мієлодиспластичний синдром / гостра мієлоїдна лейкемія ^a	Нечасто Мієлодиспластичний синдром / гостра мієлоїдна лейкемія
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто Анемія ^a , нейтропенія ^a , лейкопенія ^a Часто Лімфопенія ^a , тромбоцитопенія ^a	Дуже часто Анемія ^a Часто Нейтропенія ^a , тромбоцитопенія ^a , лейкопенія ^a , лімфопенія ^a
З боку імунної системи	Нечасто Гіперчутливість ^a Рідко Ангіоневротичний набряк*	Рідко Реакції гіперчутливості ^a
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто Підвищення рівня трансаміназ ^a Частота невідома Медикаментозне ураження печінки*	
З боку обміну речовин і харчування	Дуже часто Зниження апетиту	Нечасто Зниження апетиту
З боку нервової системи	Дуже часто Запаморочення, головний біль, дисгевзія ^a	Нечасто Запаморочення, головний біль
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Дуже часто Кашель ^a , задишка ^a	Часто Задишка ^a Нечасто Кашель ^a
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто Блювання, діарея, нудота, диспепсія Часто Стоматит ^a , біль у верхньому відділі живота	Часто Блювання, нудота Нечасто Стоматит ^a , діарея Рідко Диспепсія, біль у верхній частині живота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто Висип ^a	Нечасто Висип ^a

	Нечасто Дерматит ^a Рідко Вузлова еритема	Рідко Дерматит ^a
Порушення загального характеру та реакції в місці введення лікарського засобу	Дуже часто Втома (зокрема астения)	Часто Втома (зокрема астения)
Результати лабораторних та інструментальних досліджень ^b	Часто Підвищення рівня креатиніну в крові Нечасто Підвищення значень середнього об'єму еритроцитів	Рідко Підвищення рівня креатиніну в крові
З боку судин	Часто Венозна тромбоемболія ^a	Часто Венозна тромбоемболія ^a

^a МДС/ГМЛ включають такі терміни переважного використання (ТПВ), як гостра мієлоїдна лейкемія, мієлодиспластичний синдром та мієлоїдна лейкемія.

Анемія включає такі ТПВ, як анемія, макроцитарна анемія, еритропенія, зниження гематокриту, зниження гемоглобіну, нормоцитарна анемія та зменшення кількості еритроцитів.

Нейтропенія включає такі ТПВ, як фебрильна нейтропенія, нейтропенія, нейтропенічна інфекція, нейтропенічний сепсис і зменшення кількості нейтрофілів.

Тромбоцитопенія включає такі ТПВ, як зменшення кількості тромбоцитів і тромбоцитопенія.

Лейкопенія включає такі ТПВ, як лейкопенія і зменшення кількості лейкоцитів.

Лімфопенія включає такі ТПВ, як зменшення кількості лімфоцитів та лімфопенія.

Гіперчутливість включає такі ТПВ, як гіперчутливість до лікарського засобу та гіперчутливість.

Підвищення рівня трансаміназ включає такі ТПВ, як підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня печінкових ферментів і гіпертрансаміназемія.

Дисгевзія включає такі ТПВ, як дисгевзія та смакові розлади.

Кашель включає такі ТПВ, як кашель і продуктивний кашель.

Задишка включає такі ТПВ, як задишка та задишка при фізичному навантаженні.

Стоматит включає такі ТПВ, як афтозна виразка, утворення виразок у порожнині рота та стоматит.

Висип включає такі ТПВ: еритема, ексфолюативний висип, висип, еритематозний висип, макулярний висип, макулопапульозний висип, папульозний висип, висип зі свербіжем.

Дерматит включає такі ТПВ: дерматит та алергічний дерматит.

Венозні тромбоемболічні ускладнення включають такі ТПВ: емболія, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз, тромбоз глибоких вен, тромбоз порожнистої вени і тромбоз вен.

^b Зареєстровані дані лабораторних аналізів представлено нижче в підпунктах «Гематологічна токсичність» та «Інші результати лабораторних аналізів».

* Згідно зі спостереженнями під час післяреєстраційного періоду.

Опис окремих побічних реакцій

Гематологічна токсичність

Анемія та інші прояви гематологічної токсичності загалом були низького ступеня (1-го або 2-го ступеня за СТСАЕ), однак були зафіксовані реакції 3-го ступеня та вище за СТСАЕ. Найбільш поширеною побічною реакцією $\geq$ 3-го ступеня за СТСАЕ в клінічних дослідженнях була анемія. Медіана часу до першого настання анемії становила приблизно 4 тижні

(приблизно 7 тижнів у разі явищ ≥ 3 -го ступеня за СТСАЕ). Анемію контролювали шляхом припинення лікування та зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а також, якщо це було необхідним, проводячи гемотрансфузію. У клінічних дослідженнях лікарського засобу в лікарській формі таблеток частота виникнення побічних реакцій у вигляді анемії становила 35,2 % (≥ 3 -го ступеня за СТСАЕ – 14,8 %), а частота випадків припинення лікування, зменшення дози і відміни лікарського засобу через анемію відповідно 16,4 %, 11,1 % і 2,1 %. 15,6 % пацієнтів, які отримували олапариб, потребували проведення однієї або більше гемотрансфузій. Продемонстрована наявність залежності зниження гемоглобіну від дози олапарибу. У клінічних дослідженнях лікарського засобу Лінпарза частота випадків зміни (зниження) показників відносно вихідного рівня ≥ 2 -го ступеня за СТСАЕ була такою: гемоглобін – 21 %, абсолютне число нейтрофілів – 17 %, тромбоцити – 5 %, лімфоцити – 26 %, лейкоцити – 19 % (усі значення є приблизними).

Частота випадків збільшення середнього об'єму еритроцитів від низького або нормального до перевищення верхньої межі норми (ВМН) становила приблизно 51 %. Після відміни лікування показники поверталися до норми без жодних клінічних наслідків.

На початковому етапі рекомендується зробити клінічний аналіз крові та повторювати його щомісяця протягом перших 12 місяців лікування і потім час від часу для моніторингу клінічно значущих змін будь-яких показників у період лікування, що можуть вимагати припинення лікування або зменшення дози та/або подальшого лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Мієлодиспластичний синдром / гостра мієлоїдна лейкемія

МДС/ГМЛ – це серйозні побічні реакції, що нечасто виникали у клінічних дослідженнях монотерапії олапарибом, який застосовували у терапевтичних дозах за всіма показаннями (0,9 %). Частота виникнення становила 0,5 %, включно з явищами, зареєстрованими протягом тривалого періоду подальшого спостереження за безпекою (частота розрахована за даними загальної популяції чисельністю 18576 пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу перорального олапарибу у клінічних дослідженнях). У всіх пацієнтів були потенційні чинники, що могли спричинити розвиток МДС/ГМЛ, адже вони раніше отримували хіміотерапію, що містила препарати платини. Багато з них також отримували інші лікарські засоби, що уражають ДНК, та променеву терапію. У більшості випадків ці явища фіксувалися у носіїв гермінальної мутації гена 1 або 2 схильності до раку молочної залози (*gBRCA1/2*). Частота випадків МДС/ГМЛ була аналогічною у пацієнтів з *gBRCA1m* та *gBRCA2m* (1,6 % та 1,2 % відповідно). У деяких пацієнтів в анамнезі були онкологічні захворювання або дисплазія кісткового мозку.

У пацієнтів із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчників та мутацією гена *BRCA*, які попередньо одержували щонайменше дві лінії хіміотерапії препаратами платини та досліджуваний лікарський засіб до прогресування захворювання (дослідження SOLO2, застосування олапарибу в лікарській формі таблеток протягом ≥ 2 років у 45 % пацієнтів), через 5 років періоду подальшого спостереження поширеність МДС/ГМЛ становила 8 % у групі прийому олапарибу і 4 % у групі плацебо. У групі олапарибу 9 з 16 випадків МДС/ГМЛ виникли після відміни олапарибу під час періоду подальшого спостереження за виживаністю. Частота МДС/ГМЛ розглядалася у контексті подовженої загальної виживаності у групі олапарибу та пізнього початку МДС/ГМЛ. Ризик МДС/ГМЛ залишається низьким для пацієнтів, які отримують терапію першої лінії, коли підтримуюча терапія олапарибом призначалася після однієї лінії хіміотерапії препаратами платини протягом 2 років (у дослідженні SOLO1 цей ризик становив 1,5 % протягом 7 років подальшого спостереження, а в дослідженні PAOLA-1 — 1,1 % протягом 5 років подальшого спостереження). Інформацію щодо зниження ризиків та управління ними див. у розділі «Особливості застосування».

Венозні тромбоемболічні ускладнення

У чоловіків, які отримували олапариб у комбінації з абіратероном як терапію першої лінії для лікування мКРРПЗ (дослідження PROpel), частота виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень у групі застосування олапарибу у комбінації з абіратероном становила 8 %, а у групі застосування плацебо у комбінації з абіратероном — 3,3 %. Медіана часу до появи ускладнення в цьому дослідженні становила 170 днів (діапазон від 12 до 906 днів). Більшість пацієнтів видужували після ускладнення й могли продовжувати лікування олапарибом у поєднанні зі стандартною медикаментозною терапією.

Пацієнтів із серйозними серцево-судинними захворюваннями не включали в дослідження. Критерії виключення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями наведені в інформації про лікарський засіб абіратерон (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші лабораторні показники

У клінічних дослідженнях лікарського засобу Лінпарза частота випадків зміни (підвищення) рівнів креатиніну в крові відносно вихідного рівня ≥ 2 -го ступеня за СТСАЕ становила приблизно 11 %. Дані подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження показали, що медіана підвищення цього показника до 23 % відносно вихідного рівня значно не змінювалася з плином часу. Показник повертався до вихідного значення після відміни лікування. Клінічних наслідків зміни цього показника не спостерігалось. На момент початку дослідження у 90 % пацієнтів були зміни рівнів креатиніну 0-го ступеня за СТСАЕ і у 10 % – зміни 1-го ступеня за СТСАЕ.

Токсичні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту

Нудоту загалом фіксували дуже рано. У більшості пацієнтів вона вперше наставала протягом першого місяця лікування лікарським засобом Лінпарза. Блювання фіксували рано. У більшості пацієнтів воно вперше наставало протягом перших двох місяців лікування лікарським засобом Лінпарза. У більшості пацієнтів фіксували то нудоту, то блювання. Їх контролювали шляхом припинення лікування, зменшення дози та/або проведення протиблювотної терапії. Профілактику блювання проводити не потрібно.

При проведенні підтримуючої терапії раку яєчників першої лінії у пацієток були нудота (77 % пацієток, які отримували олапариб, 38 % пацієток, які отримували плацебо), блювання (40 % пацієток, які отримували олапариб, 15 % пацієток, які отримували плацебо), діарея (34 % пацієток, які отримували олапариб, 25 % пацієток, які отримували плацебо) та диспепсія (17 % пацієток, які отримували олапариб, 12 % пацієток, які отримували плацебо). Випадки нудоти призвели до відміни лікарського засобу у 2,3 % пацієнтів, які отримували олапариб (2-го ступеня за СТСАЕ), і у 0,8 % пацієнтів, які отримували плацебо (1-го ступеня за СТСАЕ). Через блювання та диспепсію низького ступеня (2-го ступеня за СТСАЕ) лікування було відмінено відповідно у 0,8 % і 0,4 % пацієнтів, які отримували олапариб. Жодному з пацієнтів, які отримували олапариб або плацебо, лікування не було відмінено через діарею. Жодному з пацієнтів, які отримували плацебо, лікування не було відмінено через блювання або диспепсію. Випадки нудоти призвели до припинення лікування та зменшення дози відповідно у 14 % і 4 % пацієнтів, які отримували олапариб. Випадки блювання призвели до припинення лікування у 10 % пацієнтів, які отримували олапариб. У жодного з пацієнтів, які отримували олапариб, не було блювання, що призвело б до зменшення дози.

Педіатрична популяція

Досліджень з участю пацієнтів дитячого віку не проводили.

Інші особливі групи пацієнтів

Дані щодо безпеки, отримані у пацієнтів, які не належать до європеїдної раси, є обмеженими.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

48 місяців.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 7 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

1. АстраЗенека ЮК Лімітед.
2. АстраЗенека АБ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

1. Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.
2. Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція.

Дата останнього перегляду

25.11.2025