

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЛІНПАРЗА (ОЛАПАРИБ)

для розміщення на сайті
Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України

ДО ВІДОМА

*КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

*ЛВ — листок-вкладка

*Розділ 4.4 КХЛЗ відповідає розділу «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

*Розділ 4.6 КХЛЗ відповідає розділу «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

*Розділ 4.8 КХЛЗ відповідає розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

*Розділ 2 ЛВ — не застосовно для посилання на інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

*Розділ 4 ЛВ — не застосовно для посилання на інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

*Повний перелік показань наведено в розділі «Показання» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза

VI: ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЛІНПАРЗА (ОЛАПАРИБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Лінпарза. У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу Лінпарза, спосіб, у який ці ризики можна звести до мінімуму, та спосіб, у який буде отримано більше інформації про ризики та чинники невизначеності (відсутню інформацію) для лікарського засобу Лінпарза.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) для олапарибу та листок-вкладка (ЛВ) надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як треба застосовувати лікарський засіб олапариб.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Лінпарза потрібно читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінювання та його резюме, викладеним доступною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінювання лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до наявних проблем будуть включені в оновлення ПУР для лікарського засобу Лінпарза.

VI: 1 ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ЙОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Лінпарза є інгібітором ПАРП (полі-[аденозиндифосфат-рибоза]-полімерази). Інгібітори ПАРП руйнують ракові клітини, використовуючи дефекти в сигнальних шляхах, пов'язаних із ДНК. Ці ракові клітини можна ідентифікувати за реакцією на хіміотерапію на основі препаратів платини або шляхом пошуку пошкоджених (мутованих) генів репарації ДНК, наприклад генів *BRCA* (BReast CAncer — ген схильності до раку молочної залози).

Лікарський засіб Лінпарза зареєстрований як засіб монотерапії для підтримуючого лікування рецидивуючого раку яєчників із мутацією гена *BRCA* у разі відповіді на хіміотерапію препаратами платини, а також для підтримуючого лікування дорослих пацієток з вперше діагностованим раком яєчників з мутацією гена *BRCA*, у яких спостерігається відповідь на першу лінію хіміотерапії препаратами платини.

Лікарський засіб Лінпарза також зареєстрований як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієток із HER2-негативним метастатичним раком молочної залози із гермінальною мутацією гену *BRCA*, які вже отримували хіміотерапію. Ці пацієтки могли отримувати хіміотерапію у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження (повний перелік показань наведений у КХЛЗ). У пацієнтів із гормон-рецептор-позитивним (HR-позитивним) раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, котрі не підходять для отримання ендокринної терапії (повний перелік показань наведено у КХЛЗ).

Лікарський засіб Лінпарза у формі таблеток також застосовується у вигляді монотерапії або в комбінації з ендокринною терапією для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з гермінативними мутаціями *BRCA1/2*, які мають HER2-негативний, ранній рак молочної залози з високим ризиком прогресування, лікування якого раніше проводилося неoad'ювантною або ад'ювантною хіміотерапією.

Лікарський засіб Лінпарза також використовується як засіб монотерапії для лікування певного типу раку підшлункової залози (з мутацією гена *BRCA*), який продемонстрував відповідь на стандартну хіміотерапію першої лінії на основі препаратів платини. Існує тест, що дозволяє з'ясувати, чи є у пацієнта рак підшлункової залози з мутацією гену *BRCA*.

Лікарський засіб Лінпарза також використовується як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози із гермінальними та/або соматичними мутаціями гену *BRCA1/2*, що прогресував після попередньої терапії із застосуванням нового гормонального препарату.

Лікарський засіб Лінпарза у комбінації з бевацизумабом використовується для підтримуючого лікування дорослих пацієнок із поширеним високодиференційованим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком, які досягли відповіді (повної або часткової) після завершення хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини разом із бевацизумабом; при цьому рак пов'язаний із позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією генів *BRCA1/2* та/або геномною нестабільністю.

Лікарський засіб Лінпарза у комбінації з абіратероном та преднізоном або преднізолоном використовується для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози (мКРРПЗ), у яких немає клінічних показань до застосування хіміотерапії.

Лікарський засіб Лінпарза у формі таблеток містить олапариб як діючу речовину та застосовується перорально.

Більш докладна інформація щодо оцінки користі лікарського засобу Лінпарза міститься в ЕПАР для лікарського засобу Лінпарза, зокрема в стислому викладенні доступною мовою, опублікованому на вебсайті ЕМА, на вебсторінці зазначеного лікарського засобу.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp.

VI: 2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИЗАЦІЇ РИЗИКІВ

Важливі ризики лікарського засобу Лінпарза, а також заходи з мінімізації таких ризиків і запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу Лінпарза, наведено нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад, застереження, заходи перестороги та рекомендації щодо правильного застосування, включена в листок-вкладку та КХЛЗ, призначені для пацієнтів і фахівців у галузі охорони здоров'я;
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається так, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- категорія відпуску лікарського засобу — спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У тому, що стосується лікарського засобу Лінпарза, ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними нижче як відповідні важливі ризики.

Додатково до цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, зокрема оцінюється Регулярний звіт з оцінки співвідношення користь/ризик (PBREER), щоб за необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність із фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Лінпарза, ще не доступна, то вона наведена нижче в розділі «відсутня інформація».

VI: 2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики застосування лікарського засобу Лінпарза — це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням лікарського засобу Лінпарза підтверджується доказами, що мають достатню силу. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але такий зв'язок ще не встановлений і вимагає додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка наразі відсутня та має бути зібрана (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Таблиця VI-1. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	Мієлодиспластичний синдром/гостра мієлоїдна лейкемія
Важливі потенційні ризики	Нове первинне злоякісне новоутворення Вплив на ембріофетальну виживаність та вади розвитку
Відсутня інформація	Тривалий вплив/потенційна токсичність олапарибу

VI: 2.2 Резюме важливих ризиків

Таблиця VI-2. Важливі ідентифіковані ризики

МДС/ГМЛ	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Звіти про випадки МДС/ГМЛ були отримані з клінічних досліджень і з самостійних повідомлень лікарів.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Чинники ризику охоплюють попередню цитотоксичну хіміотерапію та/або опромінення, професійний вплив та паління (Strom et al 2008). Вторинний МДС виникає як пізній токсичний ефект лікування раку, зазвичай, коли використовується комбінація радіації та радіоміметичних алкілувальних засобів, таких як бісульфан або прокарбазин (з інкубаційним періодом 5–7 років) або інгібітори ДНК-топоізомерази (2 роки). Як набута апластична анемія після імуносупресивного лікування, так і генетична анемія Фанконі можуть перетворитися на МДС. Пацієнти з анемією Фанконі мають вищий ризик розвитку МДС та ГМЛ (Kutler et al 2003). Є деякі докази того, що ризик МДС/ГМЛ може бути підвищений у пацієнтів з мутацією гену <i>BRCA</i> (Friedenson 2007, Cole and Strair 2010), але немає достатніх опублікованих даних про кількісне оцінювання цього ризику через рідкісність такого явища і відсутність історичних даних рутинного скринінгу на мутацію гену <i>BRCA</i>. Відомо, що гермінальна мутація гену <i>BRCA</i> є чинником розвитку в пацієнтів солідних пухлин, особливо пухлин яєчників і молочної залози; Коул (Cole) і Стрейр (Strair) висунули гіпотезу, що дефіцит експресії генів <i>BRCA</i> може також зробити пацієнтів більш уразливими до побічних ефектів хіміотерапії і, отже, бути чинником підвищеного ризику розвитку в них МДС/ГМЛ (Cole and Strair 2010). Нещодавно Болтон (Bolton) та ін. досліджували взаємозв'язок між клональним гемопоезом та терапією інгібіторами ПАРП та виявили, що пацієнти, які отримували терапію інгібіторами ПАРП, з більшою ймовірністю мали клональний гемопоез (33 %), у сигнальному каскаді відповіді на пошкодження ДНК, у порівнянні з пацієнтами, які застосовували іншу системну або променеви терапію (18 %), або пацієнтами, які не отримували лікування (16 %) (Bolton et al 2020).</p> <p>Загалом у дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії (N=7161) брали участь 2594 (41,3%) пацієнтів із гермінальною мутацією гену <i>BRCA1</i>, з яких 40 із 2954 (1,4%) мали МДС/ГМЛ та 1516 (21,2%) пацієнтів із гермінальною мутацією гену <i>BRCA2</i>, з яких 14 із 1516 (0,9%) мали МДС/ГМЛ.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розділи 4.4 та 4.8 КХЛЗ • Розділи 2 та 4 ЛВ
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Рутинні заходи з фармаконагляду, окрім повідомлень про побічні реакції та виявлення сигналів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подальший цілеспрямований опитувальник для оцінювання безпеки • Кумулятивна оцінка (надається одночасно з кожним річним PBRER)

Таблиця VI-3. Важливі потенційні ризики

Нове первинне злоякісне новоутворення	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлення про випадки нових первинних злоякісних новоутворень (НПЗН) були отримані за результатами клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнтки з раком яєчників, раком молочної залози та мутаціями <i>BRCA</i> наражаються на ризик розвитку інших поширених ракових захворювань (Bergfeldt et al 1995, Fowble et al 2001, Wesolowski et al 2007). Чинники ризику, спричинені терапією, зокрема попередньою променевою терапією або хіміотерапією препаратами, що пошкоджують ДНК, як відомо, збільшують частоту розвитку злоякісних захворювань (наприклад, раку сечового міхура, лімфоми та лейкемії).</p> <p>Інші поширені чинники ризику охоплюють:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вплив ультрафіолету, який може спричинити пошкодження ДНК, призводячи до раку шкіри; • вплив чинників довкілля, наприклад формальдегіду, азбесту; • аліментарні чинники в разі раку товстої кишки та молочної залози; • гормональні чинники, наприклад естрогензалежні (рак ендометрію та молочної залози); • паління, яке було пов'язано з декількома видами раку, наприклад, легень; • Імунологічні чинники: деякі онкологічні хворі мають пригнічену імунологічну функцію, а деякі стани імуносупресії можуть спричинити певне злоякісне захворювання. <p>Загалом у дослідженнях монотерапії та комбінованої терапії (N=7161) брали участь 2954 (41,3%) пацієнтів із гермінальною мутацією гену <i>BRCA1</i>, з яких 75 з 2954 (2,5%) пацієнтів мали НПЗН та 1516 (21,2%) пацієнтів із гермінальною мутацією гену <i>BRCA2</i>, з яких 25 із 1516 (1,6%) мали НПЗН.</p>
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику для нових первинних злоякісних новоутворень відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Рутинні заходи з фармаконагляду, окрім повідомлень про побічні реакції та виявлення сигналів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подальший цілеспрямований опитувальник для оцінювання безпеки
Вплив на ембріофетальну виживаність та вади розвитку	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Доклінічні дослідження на пацюках показали, що лікарський засіб Лінпарза чинить негативний вплив на ембріофетальну виживаність та індукує основні вади розвитку плода за експозиції, меншої ніж очікувана за рекомендованої дози для людини 300 мг двічі на добу. Лікарський засіб Лінпарза не був мутагенним у дослідженні на мутагенність із застосуванням бактерій (тест Еймса), але був кластогенним в аналізі хромосомних аберацій <i>in vitro</i> та індукував мікроядра в кістковому мозку щурів після перорального дозування.</p>

Таблиця VI-3. Важливі потенційні ризики

Фактори ризику та групи ризику	Не відомі.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none">• Розділи 4.4, 4.6 КХЛЗ• Розділ 2 ЛВ

Таблиця VI-4. Відсутня інформація

Тривалий вплив/потенційна токсичність олапарибу	
Заходи з мінімізації ризику	Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Немає

VI: 2.3 Заплановані дослідження в післяреєстраційному періоді

VI: 2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Зазначене нижче дослідження є умовою отримання реєстраційного посвідчення:

Дослідження D0818C00001 (SOLO1): Дослідження безпеки та ефективності таблеток лікарського засобу Лінпарза у жінок із поширеним раком яєчників із певними змінами у генах *BRCA1* або *BRCA2* (мутації), рак яких відповів (зменшився в розмірах або зник) на хіміотерапію першої лінії на основі препаратів платини.

Мета дослідження: Дослідити ефективність таблеток лікарського засобу Лінпарза за ВБП (використовуючи оцінку зображень дослідником відповідно до модифікованих критеріїв RECIST 1.1) як підтримуючої монотерапії у хворих на рак яєчників із мутацією *BRCA*, які досягли повної чи часткової відповіді після хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини.

VI: 2.3.2 Інші дослідження, заплановані в післяреєстраційному періоді

Для лікарського засобу Лінпарза не потрібно проводити жодних обов'язкових досліджень.