

Non-Clinical Study Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any):	Lynparza (international non-proprietary name olaparib)
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
2) conducted studies	■ yes
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	<p>Lynparza is an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymes, including PARP1, PARP2, and PARP3. The anticancer activity of the PARP inhibitor olaparib works through a process called synthetic lethality. Olaparib inhibits and traps PARP at the sites of DNA single-strand damage, both preventing DNA repair and during replication, and leading to the generation of the more serious DNA double strand breaks (DSBs). In normal cells, these DSBs are repaired accurately and efficiently, but in cancer cells with a deficiency in the repair pathway, such as those with BRCA1 or BRCA2 mutations, genome instability is accumulated and to preferential killing of cancer cells over normal cells is observed.</p> <p>The sensitivity to PARP inhibition is dependent on BRCA mutation (and cancers with deficiency in the Homologous Recombination Repair pathway), and is agnostic to tumor type in pre-clinical models</p>
2) secondary pharmacodynamics	<p>8234: Olaparib receptor binding was tested on 50 receptors in vitro. Olaparib had no significant activity at a concentration of 10 μM.</p> <p>0818SY: Olaparib had no significant (defined as >50% inhibition) activity in 220 in vitro radioligand binding and enzyme assays when tested at a concentration of 10 μM.</p> <p>Olaparib was also tested in electrophysiological assays at 7 types of human recombinant voltage-gated cardiac ion channel: Electrophysiological assays were all conducted in concentration-response mode. Olaparib was inactive when tested at a concentration of 31.6 μM.</p> <p>8157: Olaparib had no significant activity in 6 in vitro phosphodiesterase binding assays at a concentration of 10 μM.</p>
3) safety pharmacology	<p><u>Dimension of pivotal safety pharmacology studies are in line with industry standard. AZ conducts a statistical health check on our study designs</u></p> <p><u>0242SZ</u>: A Good Laboratory Practice (GLP) study was conducted to evaluate the effects of olaparib on the voltage - dependent potassium channel encoded by the human ether-a-go-go related gene (hERG). The study was conducted in in vitro Chinese Hamster Ovary (CHO) cells at doses of 1, 3, 10, 30,</p>

	<p>100 and 300 μM. The hERG IC₅₀ value was 226 μM.</p> <p><u>2229/053: KU0059436</u>: A GLP study to examine the cardiovascular and respiratory effects in the anaesthetised Beagle dog was conducted with intravenous (IV) infusion over 10 mins at doses of 0, 1.5, 5, 15 mg/kg to 2 males (M) and 2 females (F). IV administration of olaparib, at doses of 1.5 and 5 mg/kg had no noticeable effects on the cardiovascular or respiratory parameters of anaesthetised dogs when compared to the vehicle control group.</p> <p>A dose of 15 mg/kg elicited a slight increase in heart rate (123 bpm vs baseline of 88 bpm and dP/dtmax 5927 mmHg/s 10-min post dose vs baseline of 3925 mmHg/s), but this was not statistically significant compared with the vehicle treated group. A decrease was observed in the PR interval (the time from the onset of the P wave to the start of the QRS complex) at 10 minutes after administration of the high dose.</p> <p><u>2229/047</u>: A GLP study to examine the effects on general activity and behaviour in 6M Wistar rats, following oral gavage administration at doses of 0, 20, 115 and 250 mg/kg was conducted. There were no behavioural or physiological changes in rats at all tested doses when compared to vehicle-treated animals.</p>
4) pharmacodynamic interactions	Pharmacodynamic drug interaction studies have not been included in this application as olaparib will not be co-administered with other agents for this indication.
3. Pharmacokinetic properties:	
1) analytical procedures and reports on their validation	<p><u>KPV034, KPV052, 319614, KPV029, KPV001, KPV053, 319609, KPV028, KPV058</u>: Methods to assess concentrations of olaparib in mouse, rat and dog plasma were developed and validated by Covance Laboratories, Harrogate, UK. Samples were prepared by solid phase extraction (SPE). Quantitative analysis was by high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectroscopy (HPLC-MS/MS). These methods were subsequently transferred to, and partially revalidated by, Charles River, Edinburgh, Scotland, UK. In separate studies, Charles River developed and validated methods for assessment of concentrations of olaparib in microsamples of rat and mouse plasma.</p>
2) absorption	<p><u>KPM035, ASU0117</u>: In male and female Crl:CD-1 mice after single low oral doses of olaparib formulated in DMSO diluted 1:10 with 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPβC) in phosphate buffered saline (PBS), absorption was rapid (maximal plasma concentrations after <1 hour) and exposure was similar in each sex. Exposure increased less than in proportion to dose in both sexes but the effect was more pronounced in male mice. After 14 daily oral doses, exposure was markedly lower at all dose levels in male and female mice, which may reflect induction of clearance although this was not further characterized.</p>

	<p><u>KKR007, 2229/037, TH012, 8000589, 526803</u>: After single low oral doses of olaparib formulated in DMSO diluted 1:10 with 10% HPβC in PBS to male and female rats, absorption was fast (maximal plasma concentrations after 1 to 2-hours) and exposure was markedly higher in female rat (up to 5 fold exposure in male rat). After single doses, exposure increased more than in proportion to dose in male and female rats. After daily dosing for 1 and 6 months, exposure was largely unchanged at low doses but decreased by 25-45% at high doses; as with mice this may reflect induction of clearance. Toxicokinetics were also derived when male and female rats were administered higher doses of olaparib, which was formulated in 0.5% hydroxypropyl methylcellulose in 0.1% Tween 80 in water. Higher exposures were achieved than previously on the first day of dosing, reflecting the higher doses used. Exposure increased less than in proportion to dose. Reductions in exposure were clear after 28 days and 13 weeks of dosing and this was particularly marked in male animals (received higher doses).</p> <p><u>KMD008, 2229/038, TH0011</u>: In male dogs, following a single low oral dose, absorption was fast (maximal plasma concentrations after 1 to 2 hours). After single doses to male and female dogs, exposure was similar and increased in proportion to dose between the low and mid doses. Exposure increased less than proportionately between the mid and high dose in male dogs but proportionately in female dogs. Exposure was similar after single doses and daily dosing for 1 and 6 months.</p>
3) distribution	<p><u>KJP019, 8293107, 8305083</u>: Olaparib at 0.010 to 40.0 μg/mL (0.023 to 92.1 μM) demonstrated low binding to plasma proteins in in vitro studies. Binding in whole plasma was lowest in dog (37.9-47.7% unbound), followed by mouse (28.4-33.9% unbound), rat (26.5-31.3% unbound) and human (8.8-29.8% unbound). Protein binding was independent of olaparib concentration in mouse and rat plasma. In dog and human plasma, the unbound fraction increased in proportion to olaparib concentration. Binding of olaparib (0.100 to 40.0 μg/mL; 0.23 to 92.1 μM) to human serum albumin (HSA) and alpha-1 acid glycoprotein (α1AGP) was investigated and showed that the unbound drug fraction was lower in the presence of HSA than α1AGP indicating that HSA was likely to be the dominant plasma binding protein in vivo.</p> <p>The distribution of [14C]-olaparib between blood cells and plasma, following in vitro incubation with whole blood from male mice, rats, dogs and human volunteers, was investigated. Association with blood cells was moderate at 25 and 24% in mouse and rat blood respectively; no concentration dependence was observed in these species. In contrast, [14C]-olaparib had a greater association with dog blood cells and the interaction was concentration related with more drug binding to blood cells at higher than at lower concentrations (34% at 0.1 μg/mL and 44% at 10 μg/mL). [14C]-olaparib had a lower association with</p>

	<p>human blood cells and the interaction was again concentration related (12% at 0.1 µg/mL and 30% at 10 µg/mL).</p> <p><u>BS001884-14</u>: The in vitro protein binding of the 3 major circulating human metabolites of olaparib, namely AZ14102299 (M12), AZ14102296 (M15) and AZ14102567 (M18), were assessed in mouse and human plasma over a standard concentration range (0.1 to 100 µM). The percentage unbound for AZ14102299 (M12) ranged from 44.0% at 0.1 µM to 45.0% at 100 µM in mouse and from 6.82% at 0.1 µM to 47.1% at 100 µM in human. The percentage unbound for AZ14102296 (M15) ranged from 60.1% at 0.1 µM to 57.1% at 100 µM in mouse and from 56.8% at 0.1 µM to 60.3% at 100 µM in human. The percentage unbound for AZ14102567 (M18) ranged from 24.6% at 0.1 µM to 31.5% at 100 µM in mouse and from 11.6% at 0.1 µM to 23.4% at 100 µM in human.</p> <p><u>KMR017, KMR004</u>: Following single oral doses of [¹⁴C]-olaparib to rats, radioactivity was widely distributed although, with the exception of organs of the GI tract and excretory organs, concentrations of radioactivity in many tissues were similar to whole blood; this was consistent with the low volume of distribution of olaparib. Radioactivity was not quantifiable in brain or spinal cord. A slightly prolonged association was noted with melanin containing tissues (uveal tract and pigmented skin) but this was of short duration. Distribution in male and female rats was similar but tissue concentrations were higher in females, which was consistent with the higher plasma concentrations.</p> <p><u>KMM016</u>: Single oral doses of [¹⁴C]-olaparib to female nude mice bearing HTC-116 human colorectal tumours produced a similar distribution of radioactivity to that in rat. However, radioactivity was present in tumour at higher concentrations than blood and was retained in tumour longer than in blood.</p>
4) metabolism	<p><u>KMX039, KMX009, KMX041</u>: Investigations in human in vitro systems indicated Phase I metabolism of olaparib was CYP mediated and that CYP3A4 and 3A5 were the dominant metabolic enzymes and the main sites of metabolism were the piperazine and fluorobenzyl ring structures.</p> <p><u>KMX032, KMN018, KMX033, ADME 186, ADME 426, BE001071-20, BE000726-40, BE000726-54</u>: The metabolic fate of [¹⁴C]-olaparib was investigated in plasma and excreta from rats and humans but less extensively in samples from dogs and it was not investigated in mice. Following oral doses, metabolism was extensive in humans and rats. Metabolism occurred in all parts of the molecule although the main sites of metabolism were the piperazine and fluorobenzyl ring structures. Metabolism was mainly represented by Phase I oxidative processes (oxidation/hydroxylation) with only very limited Phase II metabolism (glucuronidation and sulphation), which was restricted to secondary metabolism of Phase I metabolites. Olaparib was the major circulating component in human plasma (70% of plasma radioactivity) although 3</p>

	<p>metabolites, M12 (ring-open piperazin-3-ol), M15 (4-fluorophenol (hydroxy)methyl) and M18 (piperazin-3-ol) were quantified and each accounted for 9-14% of the plasma radioactivity. Each of these was also present in similar proportions in male rat plasma. In female rat plasma M12 and M15 were present but insufficiently abundant to quantify reflecting the sex difference in rat metabolism. Olaparib represented the most abundant drug related component in human urine (10-19% of the dose) and faeces (<1-14% of the dose). However, as 86% of the dose related material was recovered in excreta and only a limited proportion was parent drug, this implied extensive metabolism. Human urine contained up to 37 metabolites of which 18 were quantifiable and faeces contained up to 19 metabolites of which 6 were quantifiable. The most abundant metabolite in both matrices was M15 ($\leq 8\%$ and $\leq 14\%$ of the dose in urine and faeces respectively). All other metabolites accounted for $\leq 2\%$ of the dose in urine and $\leq 6\%$ in faeces. Following administration of single oral doses of [^{14}C]-olaparib to rats and dogs, parent drug was the most abundant component in both faeces and urine.</p>
5) elimination	<p><u>KKR007, KMR017, KMR027</u>: Following administration of single oral doses of [^{14}C]-olaparib to male and female rats, elimination was rapid (94-96% within 48 hours) and recovery was complete within 5 days. Faeces provided the major route of elimination of radioactivity in rats of both sex although a greater proportion of the dose was eliminated in the faeces of male rats. A corresponding sex difference in urinary elimination was observed with female rats eliminating a larger proportion of the dosed radioactivity by this route. Following single IV doses of [^{14}C]-olaparib to bile duct cannulated male and female rats, the sex difference in elimination route was confirmed with male rats eliminating a much greater proportion of the dose in the bile. These findings were consistent with the sex difference in metabolism of olaparib in rat.</p> <p><u>KMD008</u>: After single oral and IV doses of [^{14}C]-olaparib to male dogs, elimination was rapid (91 and 99% within 48 hours after oral and IV dosing) and recovery complete within 7 days. Faecal elimination provided the major route of elimination</p>
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	<p><u>KMX001, ADME-AZS-Wave3-140725</u>: The direct CYP inhibitory potential of olaparib (0.100 to 100 μM) was tested against a panel of enzyme activities. Olaparib had no significant effect against CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2D6 or 2E1 and caused only slight inhibition of CYPs 2C9 (22% at 100 μM) and 2C19 (26% at 100 μM). Olaparib (0.100 to 500 μM) inhibited CYP3A4/5 (midazolam 1-hydroxylation) and the IC_{50} was 119 μM. When olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, clinically significant direct inhibition of either hepatic or intestinal CYP3A cannot be excluded.</p> <p><u>KMX001, ADME-AZS-Wave4-131106, KMX002, 00008CYP IND HHEP</u>: In time dependent CYP inhibition assays, olaparib (10 μM) had no effect against CYPs 1A2, 2A6,</p>

2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 2E1 and only a minor effect against CYP3A ($\leq 20\%$). In a separate study, olaparib (2 to 200 μM) functioned as a time dependent inhibitor of CYP3A mediated midazolam 1-hydroxylation and K_i and K_{inact} values of 72.2 μM and 0.0675 min^{-1} were derived. The possibility that olaparib may precipitate clinically significant time dependent CYP inhibition in patients if olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, cannot be excluded.

KMX002, 00008CYP_IND_HHEP, BE000778-11: The CYP induction potential of olaparib was investigated in two separate studies using cultures of human hepatocytes. In the second, more definitive study, olaparib (0.061 to 133 μM) caused minor concentration related increases in CYP1A2 and 2B6 mRNA (up to 2.7 and >6.1 fold, respectively) and a more marked increase in CYP3A4 mRNA (>65 fold). These data suggested clinically meaningful induction of hepatic CYPs and gastrointestinal CYP3A4 was possible. In the presence of olaparib, CYP3A4/5 enzyme activity declined in hepatocyte cultures from some individual donors, which may indicate time dependent CYP inhibition in this closed in vitro system.

8305966: The potential of olaparib to inhibit human hepatic microsomal uridine di-phosphoglucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) and UGT2B7 isozymes was studied. Olaparib exhibited concentration dependent inhibition of UGT1A1 (IC_{50} was 96.7 μM). Therefore, when olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, clinically significant direct inhibition of either hepatic or intestinal UGT1A1 cannot be excluded. Olaparib had no appreciable inhibitory effect on UGT2B7 activity

KMX006, KMX020, ADME-AZS-Wave3-140714, KMN040, KMX042, KMN037, KMN046, 13ASTRUKP7S2,

13ASTRUKP7S1: In studies using MDCKII cells transfected with MDR1 (Pgp), BCRP or MRP2 drug efflux transporters, olaparib was an inhibitor of MDR1 at high olaparib concentrations ($\text{IC}_{50} = 76.0 \mu\text{M}$) but had only minimal inhibitory effect on BCRP ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$). Olaparib caused limited inhibition of MRP2 when expressed in cultures of MDCKII cells but had no inhibitory effect against MRP2 in the more robust membrane vesicle assay format. When olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, clinically significant inhibition of either hepatic or intestinal MDR1 cannot be excluded.

The possibility that olaparib may inhibit hepatic drug uptake transporters was investigated. In isolated human hepatocytes and in HEK-293 cells transfected with OCT1, olaparib was an OCT1 inhibitor (IC_{50} s of 11.9 μM and 37.9 μM respectively). Considering known technical issues encountered with the hepatocyte assay, the latter data is preferred. In HEK-293 cells transfected with OATP1B1, olaparib functioned as an inhibitor (substrate dependent IC_{50} values of 20.3 μM and 27.1 μM). In HEK-293 cells that expressed OATP1B3, olaparib did not cause significant inhibition. In isolated human hepatocytes, olaparib caused only very minor inhibition of Ntcp. When olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, clinically

	<p>meaningful inhibition of hepatic OCT1 and OATP1B1 cannot be excluded. However, the risk of a significant interaction occurring due to OCT1 inhibition is limited as only a small number of clinically used drugs are substrates for OCT1.</p> <p>Studies to investigate whether olaparib could inhibit renal drug uptake transporters were undertaken using monolayers of HEK-293 cells transfected separately with OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K. Olaparib did not inhibit OAT1 but inhibited OCT2 (IC₅₀ =19.9 µM), OAT3 (IC₅₀ =18.4 µM), MATE1 (IC₅₀ =5.50 µM) and MATE2K (IC₅₀ =47.1 µM). When olaparib is given as a 300 mg bd tablet dose, clinically meaningful inhibition of renal OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K may occur.</p> <p>The possibility that olaparib may be a substrate of MDR1, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 was investigated using variations of the assay formats employed for the inhibitory studies. Olaparib was shown to be a substrate for only MDR1.</p>
7) other pharmacokinetic studies	N/A
<p>4. Toxicology:</p> <p><u>Dimension of pivotal toxicology studies are in line with industry standard. AZ conducts a statistical health check on our study designs.</u></p>	
1) single-dose toxicity	<p><u>2229-035</u>: A GLP single dose oral toxicity study was conducted in the CrI:CD-1™ (ICR)BR mouse.</p> <p>Oral gavage (vehicle DMSO in 10% HβCB in PBS) of doses 20, 100, 200 and 300 mg/kg to 1M and 1F in the preliminary phase resulted in no mortalities or adverse signs. All mice gained weight over the course of the study. In the main study phase, administration of olaparib at a dose of 300 mg/kg to 5M and 5F on Day 8 or 15 showed no macroscopic abnormalities at necropsy.</p> <p><u>2229-036</u>: A GLP single dose IV toxicity study was conducted in the CrI:CD-1™ (ICR)BR mouse. IV doses (vehicle 10% DMSO, 10% HβCB in PBS) of olaparib at 25, 50, 70, 100, 140 and 200 mg/kg to 1M and 1F in the preliminary phase resulted in the following:</p> <p>200 mg/kg: both animals died immediately post-dose. 140 mg/kg: male and female had prone posture within 2 minutes of dosing but recovered by 15 minutes post-dose. 100 and 70 mg: only males had prone posture within 2 minutes of dosing but recovered by 15 minutes post-dose. No macroscopic changes were seen in any animal at necropsy</p> <p>Main Phase:</p> <p>Intravenous doses of 100 and 140 mg/kg to 5M and 5F in the main phase test resulted in the following:</p> <p>140 mg/kg: 4M and 3F died immediately after dosing; prone posture and dyspnoea; ataxia, palpebral closure, hunched posture and/or ↓ activity with lethargy.</p> <p>100 mg/kg: 1M and 1F died 5 minutes after dosing; prone</p>

posture and dyspnoea; ataxia, palpebral closure, hunched posture and/or ↓ activity with lethargy. No macroscopic changes seen in any animal at necropsy.

2229/033: A GLP single dose oral gavage toxicity study was conducted in the Crl:WI (Glx/BRL/Han) IGSBR rat. Oral gavage doses (vehicle 10% DMSO, 10% H β CB in PBS) of olaparib at 50, 100, 200, 240 and 300 mg/kg to 1M and 1F in the preliminary phase resulted in the following:

300 mg/kg: both animals found dead on Day 2 or 3.

palpebral closure, ↓ activity, hypothermia, tremors, salivation, piloerection and lachrymation.

50, 100, 200, 240 mg/kg: well tolerated, with no mortalities.

No macroscopic changes related to treatment at necropsy.

Oral gavage dose of 240 mg/kg to 5M and 5F in the main phase of the study was well tolerated with no mortalities.

2229-044: A GLP single dose oral gavage toxicity study was conducted in the Crl:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR rat. Oral gavage doses (vehicle 10% DMSO, 10% H β CB in PBS) of olaparib at 240 and 300 mg/kg to 1M and 1F in the preliminary phase resulted in the following:

300 mg/kg: female dosed at 300 mg/kg found dead on Day 2. salivation, lachrymation, hypothermia, ↓ activity, hunched posture and palpebral closure. Macroscopic examination revealed severe darkening to all lobes of the lungs.

In the male: well tolerated; adverse signs in animals included red extremities on Day 1 and/or 2.

240 mg/kg: in both sexes: well tolerated; adverse signs in animals included red extremities on Day 1 and/or 2.

Main phase:

Oral gavage doses of 240 mg/kg to 5F and 300 mg/kg to 5M in main phase of the study resulted in the following:

300 mg/kg: 1M found dead on Day 1; no macroscopic changes were seen at necropsy. Clinical signs in males included salivation and red extremities, diarrhoea, discoloured faeces and anogenital soiling. These signs were resolved by Day 4.

240 mg/kg: Clinical signs in the females dosed at 240 mg/kg were salivation, hunched posture, decreased activity, hypothermia, lethargy, chromodacryorrhoea, dyspnoea, palpebral closure, vocalisation, staining of the snout, diarrhoea, soft and discoloured faeces and anogenital soiling. All signs in the females had resolved by Day 4.

2229-034: A GLP single dose IV toxicity study in the Crl:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR rat was conducted. IV doses (vehicle 10% DMSO, 10% H β CB in PBS) of olaparib at dose levels of 25, 50, 70 and 100 mg/kg were given to 1M and 1F in the preliminary phase and 70 mg/kg to 5M and 5F in the main test. The major findings were:

Preliminary phase:

	<p>100 mg/kg: both animals died immediately post-dose.</p> <p>70 mg/kg: ↓ activity seen for both animals from approximately 15 minutes post-dosing, with recovery by 2 hours post-dose. No macroscopic changes at necropsy for animals that died on Day 1 or were killed on Day 8.</p> <p>Main phase:</p> <p>70 mg/kg: well tolerated, with no mortalities. Clinical signs limited to palpebral closure, seen from approximately 15 minutes post-dosing on Day 1, with recovery by 2 hours post-dose. All animals gained weight during the observation period and there were no macroscopic changes at necropsy on Day 15.</p>
2) repeated-dose toxicity	<p><u>2229/040</u>: A GLP 7-day oral (gavage) administration study in the CrI:WI(GLX/BRL/HAN) IGsBR rat followed by a 21-day treatment free recovery period was conducted. Groups of 6M and 6F rats were dosed with olaparib at dose levels of 0, 15, 100 and 200 mg/kg/day. Major findings were:</p> <p>100 mg/kg/d and above: Adverse signs and reduced body weight gain, food consumption and/or haematology parameters (red and white blood cells, reticulocytes, platelets, haemoglobin concentration) in one or both sexes during the dosing period.</p> <p>↑ in myeloid:erythroid ratio in bone marrow.</p> <p>↓ megakaryocytes in spleen (high dose) (only liver and spleen evaluated).</p> <p>15 mg/kg/day: Reduced body weight gain in females. All effects seen during the dosing period showed recovery by the end of the 21-day observation period.</p> <p>The no observed effect level (NOEL) was 15 mg/kg/day for males. A no observable adverse effect level (NOAEL) was not established for females.</p> <p><u>2229-037</u>: A GLP 28 day oral (gavage) administration toxicity study in the CrI:WI(GLX/BRL/HAN) IGsBR rat followed by a 28 day treatment free recovery period was conducted. Groups of 10M and 10 F rats were dosed with olaparib at dose levels of 0, 5, 15 and 40 mg/kg/day. Major findings were:</p> <p>5, 15 and 40 mg/kg/d: well tolerated.</p> <p>40 mg/kg/d: minor transient clinical signs, ↓ in food consumption and body weight gain (in males).</p> <p>Effects on the endothelial reticular system as expressed by changes in white cell populations, red blood cell parameters and the precursor haematopoietic cells in the bone marrow in females.</p> <p>At necropsy, ↑ spleen weight in females only, and histopathological findings in the bone marrow, spleen, liver and thymus in both sexes.</p> <p>The changes were more evident in the females, which correlated with a higher exposure to the drug in the females compared to males. All changes showed recovery following the cessation of treatment. 15 mg/kg/day: minor changes in both sexes (↓ in food consumption in males and histopathological findings in the spleen and liver of females): considered not to be adverse.</p>

The NOAEL was 15 mg/kg/d.

1858KR: A GLP one month compound-batch comparison oral toxicity study in the AlpkHsdRec Han:WIST rat was conducted. Groups of 10M and 10F were dosed with olaparib at dose levels of 0 and 40 mg/kg/day. The aim of the study was to qualify impurities in a new batch of olaparib (batch C436/4) produced by a new route of synthesis. The study compared 2 batches of olaparib at a single high dose level of 40 mg/kg/day. There were no noteworthy differences in exposure or toxicological findings between the 2 batches of olaparib administered to rats at a dose of 40 mg/kg/day for 28 days. There were reductions in body weight gain and food consumption, changes in haematology affected red and white blood cells, platelets and reticulocytes, decreases in plasma protein and decreased thymus weight.

TI10012: A GLP 26 Week oral (gavage) toxicity study in the CrI:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR rat was conducted. Olaparib was administered at 0, 5, 15 and 30 mg/kg/day to males (20/group) and 0, 1, 5 and 15 mg/kg/day to females (20/group) The major findings were:

Males:

30 mg/kg/d: well tolerated.

5, 15 and 30 mg/kg/d: haematological effects included ↓ red blood cell parameters

Females:

15 mg/kg/d: well tolerated.

↓ body weight gain and food consumption.

↓ red blood cell parameters, ↑ platelet counts and ↓ neutrophil counts in females at 5 and/or 15 mg/kg/day.

The bone marrow smears of females showed ↑ in late myeloid cells and ↓ in early erythroid cells, with ↑ myeloid:erythroid ratio.

The NOAEL was 30 mg/kg/d for males and 5 mg/kg/d for females.

8000589: A non GLP 1-month oral (gavage) toxicity study in the rat was conducted to provide data to set a suitable high dose level for use in the subsequent 3 month oral toxicity study in rats (526803).

Groups of 10M and 10F Wistar Hannover rats were dosed once daily with olaparib at dose levels of 0, 100, 250, 500 and 1000 mg/kg/day (males) or 0, 25, 50, 100 and 250 mg/kg/day (females) for one month. in 0.5% hydroxylpropyl methyl cellulose (HPMC) and 0.1% Tween 80.

Oral administration up to 1000 mg/kg/day in males and 250 mg/kg/day in females was tolerated. Females at > 100 mg/kg/day ↓ bodyweight gain, food consumption and plasma alkaline phosphatase and/or triglycerides in both sexes at all dose levels.

Haematological changes: ↓ including decreases in red blood cell parameters (red blood cell count, haemoglobin and haematocrit), leukocyte counts (lymphocytes, neutrophils,

monocytes, eosinophils, basophils), reticulocytes and/or ↑ in platelets, were seen for males at ≥ 500 mg/kg/day and for females at ≥ 25 mg/kg/day.

Treatment-related histopathological findings were seen in the bone marrow, spleen, thymus, mesenteric lymph node and caecum. ↓ hematopoietic cellularity in the bone marrow and atrophy of the red pulp in the spleen was seen in males dosed at 1000 mg/kg/day and in females at > 100 mg/kg/day. Lymphoid depletion was seen in the thymus of males dosed at > 250 mg/kg/day and in females at > 50 mg/kg/day. ↑ sinusal histiocytosis in the mesenteric lymph node in males at > 100 mg/kg/day and in females at 250 mg/kg/day. Epithelial erosion (characterised by a thinned, basophilic surface epithelium with occasional single epithelial cell necrosis, and with regenerative glandular epithelial hyperplasia and mucosal infiltrates of mixed inflammatory cells) was noted in the caecum in some males at > 100 mg/kg/day but was not present in females at any dose level.

The NOAEL was 500 mg/kg/day for males and 50 mg/kg/day for females.

526803: A GLP 3-month oral (gavage) toxicity study in the rat was conducted to examine the dose response for toxicity. Groups of 10M and 10F Wistar Hannover rats were dosed once daily with olaparib at dose levels of 0, 100, 250 and 1000 mg/kg/day (males) or 0, 25, 50 and 100 mg/kg/day (females) for at least 91 days in 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80.

Oral administration up to 1000 mg/kg/day in males and 100 mg/kg/day in females was tolerated however bodyweight gain and food consumption were ↓ in both sexes at all dose levels throughout the dosing period. Haematological changes, ↓ red blood cell parameters (red blood cell count, haemoglobin and haematocrit), leukocyte counts (lymphocytes, neutrophils, monocytes, eosinophils and/or basophils), and reticulocytes, were seen for males at 1000 mg/kg/day and for females at 50 or 100 mg/kg/day. ↑ in mean corpuscular volume, mean corpuscular haemoglobin, red blood cell distribution width and platelet count were seen for females at 100 mg/kg/day. Plasma chemistry changes, including ↓ in creatinine, cholesterol and total protein levels in males at 250 and/or 1000 mg/kg/day and triglycerides and total protein in females at dose levels up to 100 mg/kg/day. Glucose levels were higher in both males and females at all dose levels.

Oral administration of olaparib to rats for 3 months was associated with findings in lympho-haemopoietic organs and small intestine. There were dose-related lower group mean thymus weights in females at ≥ 25 mg/kg/day and in males at 1000 mg/kg/day.

Treatment-related histopathological findings were present in the bone marrow (decreased haematopoietic cellularity), lymphoid organs (lymphoid depletion: thymus, GALT, mesenteric lymph node), spleen/ liver (increased extramedullary haematopoiesis, females only), spleen (decreased incidence of extramedullary haematopoiesis, males, only) and/or small intestine (epithelial

degeneration in duodenum, jejunum, ileum, males only) for males at 1000 mg/kg/day and/or females at 50 or 100 mg/kg/day. Regenerative erythropoiesis was seen in the liver, spleen, and femoral and sternal bone marrow of females at 100 mg/kg/day, which was considered to be secondary to the anaemia seen in these animals.

Based on the effects on bodyweight gain, a NOEL was not determined. However, based on haematology and pathology findings, the no-adverse-effect dose level NOAEL for this study was considered to be 25 mg/kg/day for females and 250 mg/kg/day for males.

2229/039: A GLP bioavailability study and maximum tolerated dose (MTD) followed by a 7-day fixed dose oral (gavage) administration toxicity study in the Beagle dog was conducted.

MTD phase:

One group of 1M and 1F dogs was dosed with olaparib over 2-5 days at doses of 2.5, 5, 15, 30, 50 and 75 mg/kg. The major findings were:

75 mg/kg/day: adverse signs, weight loss and inappetence.

50 mg/kg/day: slight weight loss and ↓ food consumption.

30 mg/kg/day: slightly ↓ food consumption but no effects on body weight.

5 mg/kg/day and above: haematology changes (reduced red blood cell parameters, white blood cells, reticulocytes, platelets). Bone marrow atrophy was seen for both dogs.

Fixed dose phase:

One group of 2M and 2F dogs was dosed for 7 days at a dose of 50 mg/kg. The adverse findings included weight loss and ↓ food consumption in 1 dog, which required this dog to be killed prematurely on Day 5. Haematology changes, similar to those seen in the MTD phase, and bone marrow atrophy were seen, with the greatest severity in the dog killed prematurely. A NOAEL was not established.

2229-046: A GLP 7 day oral (gavage) administration study in the Beagle dog followed by a 21 day treatment free recovery period was conducted. Groups of 1M and 1F dogs were dosed with olaparib at dose levels of 2.5, 5 and 15 mg/kg/day.

The major findings were:

2.5, 5 and 15 mg/kg: no premature deaths. no adverse effects on body weight or food consumption.

Minor haematology changes and small increases in plasma globulin, ALT and/or AST with no dose response relationship. All changes were small and, in the absence of any notable macroscopic and microscopic histopathology findings, were considered not to be toxicologically significant.

5 or 15 mg/kg/day: mydriasis.

The NOAEL was 15 mg/kg/day.

2229-038: A GLP 28 day oral (gavage) administration toxicity study in the Beagle dog followed by a 4 week treatment-free period was conducted. Groups of 3M and 3F dogs were dosed with olaparib at dose levels of 0, 2.5, 5 and 15 mg/kg/day. The major findings were:


	<p>2.5, 5 and 15 mg/kg: well tolerated. 5 and 15 mg/kg: changes in haematology parameters, including ↓ in red blood cell parameters, and white blood cell, platelet and/or reticulocyte counts. At necropsy, bone marrow examination showed reductions in erythroid and ↑ in myeloid elements, with an ↑ in myeloid:erythroid ratio predominantly at 15 mg/kg/day. At histopathological examination, bone marrow atrophy was present in 1 male and 1 female dosed at 15 mg/kg/day. ↑ in prostate weight, with no histopathological correlate, were seen in several males dosed at 5 or 15 mg/kg/day at terminal kill. All changes showed reversibility following a 28-day recovery period. The NOAEL was 5 mg/kg/d.</p> <p><u>TH0011</u>: A GLP 26-week oral (gavage) toxicity study in the Beagle dog was conducted. Groups of 4M and 4F were dosed with olaparib dose levels of 0, 1, 3 and 10 mg/kg/day. The major findings were: Males: 10 mg/kg/d: well tolerated. Haematological changes, including ↓ in red blood cell parameters, white blood cell, platelet and reticulocyte counts in animals dosed at 10 mg/kg/day, with slightly ↓ white blood cell and platelet counts in males at 3 mg/kg/day. ↑ pigmentation in the liver, mainly in Kupffer cells. Females: 10 mg/kg/d: well tolerated. a small ↓ in myeloid:erythroid ratio and a marginal ↑ in total erythroid cells in the bone marrow smear was seen. ↑ pigmentation in the liver, mainly in Kupffer cells. The NOAEL was 3 mg/kg/d.</p>
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	<p><u>TH0007</u>: A GLP gene mutation test in bacteria was conducted in <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA98, TA100) and <i>E. coli</i> (WP2P, WP2PuvrA) at olaparib concentrations up to 5000 µg/plate in the presence and absence of S9. The result demonstrated that olaparib was not mutagenic.</p> <p><u>TH0008</u>: A GLP mammalian cell cytogenetic test was conducted in Chinese hamster ovary cells (CHO). Olaparib was clastogenic at concentrations ≥ 300 µg/ml in activated cells and concentrations ≥ 5 µg/ml in non-activated cells.</p>
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetics assessment)	<p><u>775498</u>: A GLP micronucleus test in bone marrow cells of 5M and 5F CD rats at olaparib doses of 0, 100, 200 or 400 mg/kg/d for 2 days resulted in induction of micronuclei in bone marrow cells in rats at all dose levels.</p>
4) carcinogenicity:	<p>Carcinogenicity studies have not been conducted for this indication in accordance with ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. All eligible cancer patients will have received prior therapy with multiple cycles of platinum-containing chemotherapy and following relapse would continue to receive further courses of genotoxic chemotherapy.</p>

long-term studies	N/A
short-term studies or mid-term studies	N/A
additional studies	N/A
5) reproductive and developmental toxicity:	
effect on fertility and early embryonic development	<p><u>1557GR</u>: A GLP oral (gavage) fertility and early embryonic development study in 22 female AlpkHsdRccHan-WIST rats at olaparib doses of 0, 0.05, 0.5 or 15 mg/kg/day, from 14day prior to pairing (with undosed males) and continuing up to Day 6 post-coitum inclusive was conducted.</p> <p>Major findings were:</p> <p>15 mg/kg/day: showed slight toxicity including ↓ food consumption during gestation and ↓ body weight gain from the first week of dosing that continued throughout gestation for main test animals. Recovery animals dosed with 15 mg/kg/day also had ↓ weight gain during the dosing period and during the first 2 weeks of the recovery period, although during the latter part of the recovery period cumulative body weight gain was similar to that of recovery control animals. Maternal body weight gain for the recovery animals dosed with 15 mg/kg/day was also slightly higher than controls during the early part of gestation.</p> <p>↑ incidence of females that had extended oestrus.</p> <p>None of the recovery animals dosed with 15 mg/kg/day had extended oestrus after a minimum of 14 days recovery.</p> <p>There was no effect of olaparib on mating performance or fertility (ovulation and pregnancy rates) at any dose level.</p> <p>↓ embryofetal survival after dosing with 15 mg/kg/day for main test animals resulted in a slightly ↓ % of live foetuses per litter (90% versus 96% for controls). There was no effect on embryofetal survival after dosing with 0.05 or 0.5 mg/kg/day.</p> <p>After the recovery period, there was no decrement in embryofetal survival seen for animals previously dosed with olaparib at 15 mg/kg/day.</p> <p>There were no significant maternal in-life effects after dosing with 0.05 or 0.5 mg/kg/day.</p> <p>The NOEL was 0.5 mg/kg/d.</p> <p><u>1558GR</u>: A GLP oral (gavage) fertility and early embryonic development study in the male AlpkHsdRccHan:WIST rat was conducted. Olaparib was administered at doses of 0, 5, 15 or 40 mg/kg/day for a minimum of 70 consecutive days prior to the start of the pairing period and continuing until fertility was proven.</p> <p>Major findings were:</p> <p>15 or 40 mg/kg/day: ↓ in body weight gain and food consumption, ↑ salivation and ↑ incidence of hair loss.</p> <p>40 mg/kg/day: slightly ↓ red blood cell counts.</p> <p>The NOEL was 40 mg/kg/day.</p>

embryotoxicity	<p><u>1555RR</u>: A GLP oral (gavage) dose range finding embryofetal development study in 6 pre-mated female AlpkHsdRccHan-WIST rats. Olaparib was administered at doses of 0, 0.05, 0.1, 0.5, 5, 15 and 40 mg/kg/day on gestation days 6 to 16.</p> <p>Major findings were:</p> <p>5, 15 or 40 mg/kg/day: reduced body weight gain and food consumption.</p> <p>↓ in reticulocyte, white blood cell, neutrophil, monocyte and/or lymphocyte counts, indicating the bone marrow as a potential target organ.</p> <p>Embryofetal toxicity, resulting in no surviving foetuses.</p> <p>15 or 40 mg/kg/day: ↓ cumulative body weight gain was seen from Day 9 post-coitum, with reduced food consumption from Day 6 post-coitum.</p> <p>5 mg/kg/day: ↓ body weight gain and food consumption.</p> <p><u>1556TR</u>: A GLP oral (gavage) embryofetal development study in 22 pre-mated female AlpkHsdRccHan-WIST rats was conducted. Olaparib was administered at 0, 0.05 and 0.5 mg/kg/day on gestation days 6 to 16.</p> <p>Major findings were:</p> <p>0.5 mg/kg/day: ↓ body weight gain from Gestation Day 16 and increased food consumption prior to necropsy (between Day 18 to 21). There were no maternal effects after dosing with 0.05 mg/kg/day.</p> <p>Early embryofetal survival and weights of the surviving foetuses were reduced.</p> <p>Major eye (anophthalmia, microphthalmia) and vertebral/rib malformations occurred.</p> <p>There were ↑ incidences of several commonly occurring visceral observations (slightly non-uniform palate rugal pattern; additional liver lobe(s); left sided umbilical artery; slightly dilated ureter; kinked ureters).</p> <p>↑ incidence of severely dilated ureters.</p> <p>↑ incidences of several transient skeletal minor abnormalities and/or variants (affecting cervical, thoracic and caudal vertebra, sternbrae and hindlimb bones).</p> <p>Caudal displacement of the thoracolumbar border, indicated by the presence of 14th extra rib(s) or ossification centre, with associated shift in pelvic girdle positioning.</p> <p>0.05 mg/kg/day: no effect on embryofetal survival or weights noted for the foetuses from females.</p> <p>In addition, there was a single foetus with bilateral anophthalmia.</p> <p>↑ incidence of severely dilated ureters.</p> <p>↑ incidence of 14th extra rib(s).</p>
prenatal and postnatal toxicity	<p>Pre-natal and post-natal development studies have not been conducted. Olaparib has been shown to be embryo-lethal and cause fetal malformation in rats and will be administered to patients who have received prior therapy with multiple cycles of platinum agents. Patients will be informed of the risk of olaparib causing fetal harm and women who are pregnant or</p>

	planning a pregnancy should not receive olaparib.
studies in which the drug is administered in the offspring (juvenile animals) and/or late effect is assessed	Studies in juvenile animals have not been conducted because the intended patient population will be adult patients.
6) local tolerance	Local tolerance studies have not been conducted as the oral route is the clinical route of administration for olaparib.
7) additional toxicity studies:	
antigenicity (antibody production)	Antigenicity studies have not been conducted because there was no evidence of immunological effects of olaparib in repeat dose toxicity studies or in clinical trials (ICH S8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals).
immunotoxicity	Specific immunotoxicity studies have not been conducted because the design of the general toxicity studies was considered sufficient to assess the immunotoxic potential of olaparib. This is accordance with ICHS8 and ICHS9 guidance.
mechanistic study	Mechanistic studies have not been conducted, as the principle nonclinical findings observed are considered to be related to the pharmacology of olaparib.
drug dependence	Dependence studies have not been conducted because there was no conclusive evidence of any adverse effects on the central and peripheral nervous systems in safety pharmacology and repeat dose toxicity studies, or in clinical trials. Additionally, whole body autoradiography studies show that following oral dosing olaparib is not detected in the brain or spinal cord in rodents.
toxicity of metabolites	No specific studies were conducted with olaparib metabolites, as all major metabolites of olaparib identified in humans were present in rats and/or dogs after oral dosing
toxicity of impurities	No specific studies with impurities are included in this MAA. Specification limits for all named organic impurities in drug substance have been based on qualification in the toxicology studies or have been set in accordance with the qualification threshold defined in ICH guidelines. All potential genotoxic impurities will be controlled to acceptable levels for non-mutagenic impurities, in accordance with ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. Olaparib is genotoxic and all patients will have received prior therapy with multiple cycles of platinum-containing chemotherapy and following relapse would continue to receive further courses of genotoxic chemotherapy.
other	<u>Phototoxicity potential</u> Olaparib showed little absorbance within the UV range of 290 to 700 nm, with the peak of absorbance occurring at 276 nm. The molar extinction coefficient determined at 290 nm was 5926 L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹ . Further nonclinical studies assessing

	<p>phototoxic potential in vitro or in vivo were not conducted</p> <p><u>p11296</u>: Myelotoxicity Studies with a Variety of Experimental Compounds: To explore potential effects of Olaparib on the bone marrow, ex vivo studies were conducted using human bone marrow cells obtained from donors. These studies consisted of a colony forming unit/granulocyte/monocyte assay (CFU-GM), in which cells were continuously exposed to Olaparib for 14 days, and a bone marrow proliferation test, in which cells were continuously exposed to Olaparib for 3 days. Olaparib had an [C50 value of 3.9 μM in the CFU-GM assay (from a single donor) and a mean IC50 of 2.7 μM in the proliferation assay (n=4, range 1.05 to 4.6 μM). Olaparib was also tested for myelotoxicity in bone marrow cells obtained from Sprague-Dawley rats in the CFU-GM assay, in which cells were continuously exposed to olaparib for 14 days. In this study, Olaparib had an IC50 value of 0.33 μM.</p> <p><u>ASU0117 (0642DM)</u>: 14 Day Oral (Gavage) Tolerability and TK Study in the Mouse: A repeat dose study was conducted in mice to explore Toxicity and TK, as part of dose setting work to support possible future longer duration studies in this species. Oral dosing for up to 14 days at 400 mg/kg/day was not tolerated, with 1 animal killed prematurely on Day 11 following deterioration in its clinical condition. Whilst the cause of death for this animal was not established an association with treatment could not be discounted. Haematology changes, affecting reticulocytes, red blood cell parameters and leucocyte counts, were seen at 200 or 400 mg/kg/day. Systemic exposure in this study was markedly lower on Day 14, compared to Day 1.</p>
5. Conclusions on non-clinical study	<p>Olaparib is a potent inhibitor of human poly (ADP ribose) polymerase enzymes (PARP-1, PARP-2, and PARP-3), and has been shown to inhibit the growth of selected tumour cell lines in vitro and tumour growth in vivo either as a standalone treatment or in combination with established chemotherapies. In BRCA deficient in vivo models, olaparib given after platinum treatment resulted in a delay in tumour progression and an increase in overall survival compared to platinum treatment alone.</p> <p>In repeat dose toxicity studies of up to 6 months duration in rats and dogs, daily oral doses of olaparib were well tolerated. The major primary target organ for toxicity in both species was the bone marrow, with associated changes in peripheral haematology parameters. These findings occurred at exposures below those seen clinically and were largely reversible within 4 weeks of cessation of dosing. Ex vivo studies using human bone marrow cells also confirmed that olaparib is cytotoxic to human bone marrow cells.</p> <p>Gastrointestinal toxicity has been observed in the carcinogenicity dose setting repeat-dose toxicity studies</p>

	<p>performed in rats. Olaparib related histopathological findings were observed within the intestinal tract in male animals following 1- or 3-month daily oral dosing with the compound formulated in 0.5% HPMC and 0.1% Tween 80. Based on its mechanism of action (PARP inhibition), olaparib could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Non-clinical studies in rats have shown that olaparib causes adverse effects on embryofoetal survival and induces major foetal malformations at exposures below those expected at the recommended human dose of 300 mg twice daily. Therefore, olaparib should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using reliable contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of olaparib. Given the pharmacologic property of the product, olaparib is also contraindicated during breast feeding and for 1 month after receiving the last dose.</p>
Applicant (Marketing Authorization Holder)	<p> (signature) <u>Maryam Ratie-Kolpin</u> (full name)</p>

ЗВІТ

про доклінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення):	Лінпарза (міжнародна непатентована назва — олапариб)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
2) проведені дослідження	■ так
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Лінпарза — це інгібітор полі(АДФ-рибоза)-полімераз (PARP), включно з PARP1, PARP2 та PARP3.</p> <p>Протипухлинна активність інгібітора PARP олапарибу проявляється через процес, що називається синтетичною летальністю. Олапариб інгібує та блокує PARP у ділянках одноланцюгового пошкодження ДНК, перешкоджаючи репарації ДНК та реплікації, і спричиняючи утворення більш серйозних дволанцюгових розривів ДНК (ДЛР). У здорових клітинах репарація таких ДЛР відбувається чітко та ефективно, проте у пухлинних клітинах із порушеннями шляху репарації, наприклад з мутаціями BRCA1 або BRCA2, накопичується геномна нестабільність та спостерігається селективне знищення пухлинних клітин порівняно зі здоровими клітинами.</p> <p>Чутливість до інгібування PARP залежить від мутації BRCA (та пухлин з дефіцитом у шляху рекомбінації шляхом гомологічної репарації) та не залежить від типу пухлини на доклінічних моделях.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>8234: Зв'язування олапарибу з рецепторами досліджувалося <i>in vitro</i> для 50 рецепторів. Олапариб не мав значущої активності в концентрації 10 мкмоль/л.</p> <p>0818SY: Олапариб не мав значущої (визначається як >50 % інгібування) активності в 220 радіолігандних та ферментних аналізах <i>in vitro</i> при дослідженні в концентрації 10 мкмоль/л.</p> <p>Олапариб також вивчався шляхом проведення електрофізіологічних досліджень 7 типів рекомбінантних потенціал-залежних іонних каналів серця людини: Усі електрофізіологічні дослідження проводилися в режимі «концентрація-ефект». Олапариб був неактивним, коли досліджувався в концентрації 31,6 мкмоль/л.</p> <p>8157: Олапариб не продемонстрував значущої ефективності у 6 аналізах зв'язування фосфодіестерази <i>in vitro</i> в концентрації 10 мкмоль/л.</p>
3) фармакологія безпеки	Параметри базових клінічних досліджень фармакологічної безпечності відповідають стандарту. Компанія АЗ

	<p><u>проводить статистичний медичний контроль за дизайнами власних досліджень</u></p> <p><u>0242SZ</u>: Було проведено дослідження у межах Належної лабораторної практики (GLP) для оцінки впливу олапарибу на потенціал-залежний калієвий канал, що кодується геном специфічних калієвих каналів серця людини (hERG). Дослідження проводилось <i>in vitro</i> на клітинах яєчників китайського хом'яка (CHO) у дозах 1, 3, 10, 30, 100 та 300 мкмоль/л. Значення IC₅₀ (концентрації напівмаксимального інгібування) hERG становило 226 мкмоль/л.</p> <p><u>2229/053: KU0059436</u>: Дослідження у межах GLP для вивчення впливу на серцево-судинну та дихальну систему серед собак породи бігль під анестезією проводилося шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії протягом 10 хвилин у дозах 0, 1,5, 5, 15 мг/кг 2 самцям та 2 самицям. В/в введення олапарибу в дозах 1,5 та 5 мг/кг не продемонструвало помітного впливу на показники кровообігу та дихання собак під анестезією, порівнюючи з контрольною групою, що одержувала наповнювач. Доза 15 мг/кг спричиняла незначне підвищення частоти серцевих скорочень (123 уд./хв, порівнюючи з вихідним рівнем 88 уд./хв, та dP/dtmax 5927 мм рт. ст./с через 10 хвилин після введення дози, порівнюючи з вихідним рівнем 3925 мм рт. ст./с), проте воно не було статистично достовірним, порівнюючи з групою, яка отримувала наповнювач. Спостерігалось скорочення інтервалу PR (час від початку зубця P до початку комплексу QRS) через 10 хвилин після введення високої дози.</p> <p><u>2229/047</u>: Було проведено дослідження GLP для вивчення впливу на загальну активність та поведінку серед 6 самців щурів лінії Wistar після перорального введення через зонд у дозах 0, 20, 115 і 250 мг/кг. Не спостерігалось змін поведінки або фізіології щурів для всіх досліджуваних доз, порівнюючи з тваринами, які одержували наповнювач.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії препарату не були внесені до цього додатку, оскільки олапариб не призначатиметься одночасно з іншими препаратами за цим показанням.
З. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<u>KPV034, KPV052, 319614, KPV029, KPV001, KPV053, 319609, KPV028, KPV058</u> : Методи оцінки концентрації олапарибу в плазмі крові мишей, щурів та собак були розроблені та валідовані компанією «Кованс Лабораторіз», Харрогейт, Велика Британія (Covance Laboratories, Harrogate, UK). Зразки були підготовані шляхом твердофазної екстракції (ТФЕ). Кількісний аналіз виконувався за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектроскопією (ВЕРХ-

	<p>МС/МС). Ці методи були в подальшому передані та частково ревалідовані лабораторією «Чарльз Рівер», Единбург, Шотландія, Велика Британія (Charles River, Edinburgh, Scotland, UK). В окремих дослідженнях лабораторія «Чарльз Рівер» розробляла та проводила валідацію методів оцінки концентрацій олапарибу в мікроразках плазми крові щурів і мишей.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p><u>KPM035, ASU0117</u>: У самців та самиць мишей лінії Crl:CD-1 після одноразового введення низьких доз олапарибу у сформованій суміші з ДМСО, розведеним 10 % гідроксипропілом-β-циклодекстрином (HPβC) у фосфатно-буферному сольовому розчині (ФБС) у співвідношенні 1:10, всмоктування було дуже швидким (максимальні концентрації в плазмі через <1 годину), а концентрація була подібною для обох статей. Концентрація зростала менш ніж пропорційно дозі для обох статей, проте ефект був більш вираженим для самців мишей. Після 14 днів перорального прийому, концентрація була суттєво нижчою для всіх доз серед самців і самиць мишей, що може відображати початок кліренсу, хоча це не аналізувалося в подальшому.</p> <p><u>KKR007, 2229/037, TII012, 8000589, 526803</u>: Після одноразового введення низьких доз олапарибу у сформованій суміші з ДМСО, розведеним 10 % HPβC у ФБС у співвідношенні 1:10, самцям та самицям щурів всмоктування було швидким (максимальні концентрації в плазмі через 1–2 години), а концентрація була суттєво вищою у самиць щурів (до 5 разів вище ніж концентрація у самців щурів). Після одноразового введення концентрація підвищилася більше ніж пропорційно дозі у самців і самиць щурів. Після щоденного введення протягом 1 та 6 місяців, концентрація загалом залишалася без змін для низьких доз, проте знижувалася на 25–45 % для високих доз; як і у випадку мишей це може свідчити про індукцію кліренсу. Токсикокінетика також була встановлена, коли самцям і самицям щурів вводили вищі дози олапарибу у сформованій суміші з 0,5 % гідроксипропіл метилцелюлозою в 0,1 % Твін-80 у воді. Досягалися вищі концентрації ніж у перший день введення дози, що відображає вищі застосовувані дози. Концентрація зростала менш ніж пропорційно дозі. Зниження концентрації були помітними після 28 днів та 13 тижнів введення дози, і це було особливо помітно у самців (одержували вищі дози).</p> <p><u>KMD008, 2229/038, TII0011</u>: У самців собак після одноразового перорального введення всмоктування було швидким (максимальні концентрації в плазмі через 1–2 години). Після одноразового перорального введення у самців і самиць собак концентрація була схожою та зростала пропорційно дозі для низьких та середніх доз. Концентрація зростала менш ніж пропорційно для середніх та високих доз у самців собак, проте пропорційно у самиць собак. Концентрація була схожою після одноразового та</p>

	щоденного введення протягом 1 і 6 місяців.
3) розподіл	<p><u>KJP019. 8293107. 8305083</u>: Олапариб у дозі від 0,010 до 40,0 мкг/мл (від 0,023 до 92,1 мкмоль/л) показав низьке зв'язування з білками плазми в дослідженнях <i>in vitro</i>. Зв'язування з білками плазми було найнижчим у собак (37,9–47,7 % незв'язаного препарату), далі у мишей (28,4–33,9 % незв'язаного препарату), щурів (26,5–31,3 % незв'язаного препарату) та людини (8,8–29,8 % незв'язаного препарату). Зв'язування з білками не залежало від концентрації олапарибу в плазмі мишей та щурів. У плазмі собак та людини незв'язана фракція зростала пропорційно концентрації олапарибу. Досліджувалося зв'язування олапарибу (від 0,100 до 40,0 мкг/мл; від 0,23 до 92,1 мкг/мл) із сироватковим альбуміном людини (HSA) та альфа-1 кислим глікопротеїном (α1AGP), і було продемонстровано, що незв'язана фракція препарату була нижчою у присутності HSA, ніж α1AGP, показуючи, що HSA, ймовірно, був основним зв'язуючим білком плазми <i>in vivo</i>.</p> <p>Досліджувався розподіл [14C]-олапарибу між форменими елементами крові та плазмою після інкубації <i>in vitro</i> з цільною кров'ю мишей, щурів, собак та волоптерів чоловічої статі. Зв'язок із форменими елементами був помірним на рівні відповідно 25 і 24 % у крові мишей та щурів; у цих видів не спостерігався зв'язок із концентрацією. На противагу, [14C]-олапариб мав більший зв'язок з форменими елементами крові собак, і взаємодія залежала від концентрації, зі зв'язуванням більшої кількості препарату з форменими елементами при вищих, ніж при нижчих концентраціях (34 % для 0,1 мкг/мл та 44 % для 10 мкг/мл). [14C]-олапариб мав менший зв'язок із форменими елементами крові людини, і взаємодія так само залежала від концентрації (12 % для 0,1 мкг/мл і 30 % для 10 мкг/мл).</p> <p><u>BS001884-14</u>: Оцінювалося зв'язування з білками <i>in vitro</i> 3 основних циркулюючих в крові людини метаболітів олапарибу, а саме AZ14102299 (M12), AZ14102296 (M15) та AZ14102567 (M18), у плазмі крові мишей та людини зі стандартним діапазоном концентрацій (від 0,1 до 100 мкмоль/л). Незв'язана частка AZ14102299 (M12) становила від 44,0 % для 0,1 мкмоль/л до 45,0 % для 100 мкмоль/л у мишей та від 6,82 % для 0,1 мкмоль/л до 47,1% для 100 мкмоль/л у людини. Незв'язана частка AZ14102296 (M15) становила від 60,1% для 0,1 мкмоль/л до 57,1% для 100 мкмоль/л у мишей та від 56,8% для 0,1 мкмоль/л до 60,3% для 100 мкмоль/л у людини. Незв'язана частка AZ14102567 (M18) становила від 24,6% для 0,1 мкмоль/л до 31,5% для 100 мкмоль/л у мишей та від 11,6% для 0,1 мкмоль/л до 23,4% для 100 мкмоль/л у людини.</p>

	<p><u>KMR017, KMR004</u>: Після одноразового перорального введення [^{14}C]-олапарибу щурам, радіоактивна мітка широко розповсюджувалася, хоча, за винятком органів ШКТ та органів видільної системи, концентрації радіоактивного ізотопу в багатьох тканинах були схожими з цільною кров'ю; це відповідало низькому об'єму розподілу олапарибу. Радіоактивний ізотоп не визначався кількісно в головному або спинному мозку. Було виявлено дещо пролонгований зв'язок із меланін-вмісними тканинами (увеальний тракт та пігментована шкіра), проте він був короткотривалим. Розподіл серед самців і самиць щурів був схожим, проте концентрації в тканинах були вищими в самиць, що відповідало вищим концентраціям у плазмі.</p> <p><u>KMM016</u>: Одноразове пероральне введення [^{14}C]-олапарибу самицям голих мишей, які є носіями клітинної лінії НТС-116 колоректальних пухлин людини, створювало розподіл радіоактивного ізотопу, схожий на такий у щурів. Проте, радіоактивний ізотоп був наявний у пухлині в вищих концентраціях, ніж у крові та довше зберігався в пухлині, ніж у крові.</p>
4) метаболізм	<p><u>KMX039, KMX009, KMX041</u>: Дослідження <i>in vitro</i> серед людей виявили, що Фаза I метаболізму олапарибу була СУР-опосередкована, і що СУР3А4 та 3А5 були основними метаболічними ферментами, а також, що основними точками метаболізму були піперазинові та фторбензилові циклічні структури.</p> <p><u>KMX032, KMN018, KMX033, ADME 186, ADME 426, VE001071-20, VE000726-40, VE000726-54</u>: Метаболічний шлях [^{14}C]-олапарибу досліджувався в плазмі та виділеннях щурів і людини, проте менш ретельно в зразках собак, і не досліджувався серед мишей. Після перорального введення метаболізм був екстенсивним у людини та щурів. Метаболізму зазнавали всі частини молекули, хоча основними точками метаболізму були піперазинові та фторбензилові циклічні структури. Метаболізм переважно був представлений оксидативними процесами Фази I (окиснення/гідроксилування), лише з надзвичайно обмеженою Фазою II (кон'югація з глюкуроною кислотою та сульфатування), що обмежувалася вторинним метаболізмом метаболітів Фази I. Олапариб був основним циркулюючим у плазмі крові людини компонентом (70 % радіоактивної мітки в плазмі), хоча 3 метаболіти, M12 (піперазин-3-ол із розкритим кільцем), M15 (4-фторфенол (гідрокси)метил) та M18 (піперазин-3-ол), кількісно визначалися та давали по 9–14 % радіоактивної мітки в плазмі крові. Кожен із них також був наявний у плазмі крові щурів чоловічої статі в схожих відношеннях. У плазмі крові щурів жіночої статі були наявні M12 та M15, проте в недостатній кількості для кількісного визначення,</p>

	<p>щоб вказувати на статевий диморфізм метаболізму у щурів. Олапариб був основним компонентом препарату в сечі (10–19 % дози) та калі людини (<1–14 % дози). Проте, оскільки 86 % дозозалежної речовини було виявлено у виділеннях і лише невелика частина була незміненою субстанцією препарату, це вказувало на екстенсивний метаболізм. Сеча людини містила до 37 метаболітів, 18 з яких визначалися кількісно, а кал містив до 19 метаболітів, 6 з яких визначалися кількісно. Основним метаболітом обох матриць був M15 (відповідно $\leq 8\%$ і $\leq 14\%$ дози в сечі та калі). Усі інші метаболіти складали $\leq 2\%$ дози в сечі та $\leq 6\%$ у калі. Після одноразового перорального застосування [^{14}C]-олапарибу у щурів і собак незмінена субстанція препарату була найбільш вагомим компонентом і в калі, і в сечі.</p>
5) виведення	<p>KKR007, KMR017, KMR027: Після одноразового перорального застосування [^{14}C]-олапарибу у самців і самиць щурів виведення було швидким (94–96 % протягом 48 годин), і повне виведення досягалося протягом 5 днів. Кал був основним шляхом виведення радіоактивної мітки у щурів обох статей, хоча більша частина дози виводилася з калом у самців щурів. Відповідно спостерігався статевий диморфізм виведення з сечею у самиць щурів, що виділяли більшу частину радіоактивної мітки в дозі цим шляхом. Після одноразового в/в введення [^{14}C]-олапарибу до канюльованої жовчної протоки самців і самиць щурів був підтверджений статевий диморфізм шляху виведення у самців щурів, які виділяли набагато більшу частину дози з жовчю. Ці результати узгоджувалися зі статевим диморфізмом у метаболізмі олапарибу у щурів.</p> <p>KMD008: Після одноразового перорального та в/в застосування [^{14}C]-олапарибу у самців собак виведення було швидким (91 та 99 % протягом 48 годин після перорального та в/в введення), і повне виведення досягалося протягом 7 днів. Основна частина препарату виводилася з калом</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>KMX001, ADME-AZS-Wave3-140725: Досліджувався прямий потенціал інгібування CYP для олапарибу (від 0,100 до 100 мкмоль/л) із застосуванням панелі ферментативної активності. Олапариб не демонстрував достовірного впливу на CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2D6 або 2E1 та спричиняв лише незначне пригнічення CYP 2C9 (22 % для 100 мкмоль/л) і 2C19 (26 % для 100 мкмоль/л). Олапариб (від 0,100 до 500 мкмоль/л) пригнічував CYP3A4/5 (1-гідроксилування мідазоламу), а IC₅₀ складала 119 мкмоль/л. Якщо олапариб призначається 2 рази на добу по 300 мг у таблетованому вигляді, не можна виключати клінічно достовірне пряме інгібування печінкового або кишкового CYP3A.</p> <p>KMX001, ADME-AZS-Wave4- 131106, KMX002,</p>

00008CYP IND HNER: В аналізах на залежне від часу інгібування CYP олапариб (10 мкмоль/л) не впливав на CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 та 2E1 і мав лише незначний вплив на CYP3A ($\leq 20\%$). В окремому дослідженні олапариб (від 2 до 200 мкмоль/л) проявляв себе як залежний від часу інгібітор CYP3A-обумовленого 1-гідроксилювання мідазоламу, і були одержані значення K_1 і K_{inact} 72,2 мкмоль/л та $0,0675 \text{ хв}^{-1}$. Не можна виключати можливість, що олапариб може спричиняти клінічно достовірне залежне від часу інгібування CYP у пацієнтів при призначенні олапарибу 2 рази на добу по 300 мг у таблетованому вигляді.

KMX002, 00008CYP IND HNER, BE000778-11: У двох окремих дослідженнях вивчався потенціал стимулюючого впливу на CYP для олапарибу, використовуючи культури гепатоцитів людини. У другому, більш детальному дослідженні олапариб (від 0,061 до 133 мкмоль/л) спричиняв незначне, залежне від концентрації підвищення рівня CYP1A2 та мРНК 2B6 (у 2,7 та $>6,1$ рази, відповідно) та більш явне підвищення мРНК CYP3A4 (>65 разів). Ці дані дозволяють припускати можливість клінічно достовірної стимуляції печінкових CYP та шлунково-кишкового CYP3A4. У присутності олапарибу ферментативна активність CYP3A4/5 знижувалася в культурах гепатоцитів деяких окремих донорів, що може вказувати на залежне від часу інгібування CYP у такій закритій системі *in vitro*.

8305966: Вивчався потенціал інгібування олапарибом ізоферментів печінкової мікросомальної уридиндифосфат-глюкоуронілтрансферази людини 1A1 (UGT1A1) та UGT2B7. Олапариб демонстрував залежне від концентрації інгібування UGT1A1 (IC_{50} складала 96,7 мкмоль/л). Отже, якщо олапариб призначається 2 рази на добу у дозі по 300 мг у таблетованому вигляді, не можна виключати клінічно достовірне пряме інгібування печінкового, або кишкового UGT1A1. Олапариб не має суттєвого пригнічувального впливу на активність UGT2B7

KMX006, KMX020, ADME-AZS-Wave3-140714, KMN040, KMX042, KMN037, KMN046, 13ASTRUKP7S2,

13ASTRUKP7S1: У дослідженнях, що застосовують клітини MDCKII трансфектовані ефлюксними переносниками препарату MDR1 (Pgp), BCRP або MRP2, олапариб був інгібітором MDR1 при високих концентраціях олапарибу ($IC_{50} = 76,0$ мкмоль/л), але мав лише мінімальний інгібувальний вплив на білок BCRP ($IC_{50} > 100$ мкмоль/л). Олапариб спричиняв обмежене інгібування MRP2 при експресії в культурах клітин MDCKII, проте не мав пригнічувального ефекту на MRP2 при проведенні аналізу у форматі з більш стійкими мембранами везикул. Якщо олапариб призначається 2 рази на добу у дозі по 300 мг у таблетованому вигляді, не можна виключати клінічно достовірне інгібування печінкового або кишкового MDR1.

Досліджувалася можливість інгібування олапарибом печінкового транспортера препарату. В ізольованих

	<p>гепатоцитах людини та клітинах НЕК-293, трансфектованих ОСТ1, олапариб проявляв себе як інгібітор ОСТ1 (IC_{50} 11,9 мкмоль/л та 37,9 мкмоль/л, відповідно). Враховуючи відомі технічні труднощі, що виникають при аналізі гепатоцитів, перевага надається останнім даним. У клітинах НЕК-293, трансфектованих ОАТР1В1, олапариб проявляв себе як інгібітор (субстрат-залежні значення IC_{50} 20,3 мкмоль/л і 27,1 мкмоль/л). У клітинах НЕК-293, що експресували ОАТР1В3, олапариб не спричиняв значущого інгібування. В ізольованих гепатоцитах людини олапариб спричиняв лише незначне інгібування NTCP. Якщо олапариб призначається 2 рази на добу у дозі по 300 мг у таблетованому вигляді, не можна виключати клінічно достовірне інгібування печінкового ОСТ1 та ОАТР1В1. Проте, ризик достовірної взаємодії внаслідок інгібування ОСТ1 обмежений, оскільки лише невелика кількість препаратів, що застосовуються в клінічній практиці, є субстратами для ОСТ1.</p> <p>Були проведені дослідження, щоб визначити, чи може олапариб інгібувати ренальні транспортери препарату, із застосуванням моношарів клітин НЕК-293, окремо трансфектованих ОСТ2, ОАТ1, ОАТ3, МАТЕ1 і МАТЕ2К. Олапариб не пригнічував ОАТ1, проте пригнічував ОСТ2 (IC_{50} =19,9 мкмоль/л), ОАТ3 (IC_{50} =18,4 мкмоль/л), МАТЕ1 (IC_{50} =5,50 мкмоль/л) і МАТЕ2К (IC_{50} =47,1 мкмоль/л). Якщо олапариб призначається 2 рази на добу у дозі по 300 мг у таблетованому вигляді, може спостерігатися клінічно достовірне інгібування ниркового ОСТ2, ОАТ3, МАТЕ1 та МАТЕ2К.</p> <p>Досліджувалася можливість того, що олапариб є субстратом для MDR1, BCRP, MRP2, ОАТР1В1, ОАТР1В3 і ОСТ1, використовуючи різноманітні формати аналізів, що застосовуються в дослідженнях інгібіторів. Було виявлено, що олапариб є субстратом лише для MDR1.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
<p>4. Токсикологія:</p> <p><u>Параметри базових клінічних токсикологічних досліджень відповідають стандарту. Компанія АЗ проводить статистичний медичний контроль за дизайнами власних досліджень.</u></p>	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p><u>2229-035</u>: Було проведено GLP-дослідження токсичності при разової пероральної дози на мишах лінії CrI:CD-1™ (ICR)BR.</p> <p>Пероральне череззондове введення (наповнювач ДМСО у 10 % НВСВ у ФБС) доз 20, 100, 200 і 300 мг/кг 1 самцю та 1 самиці у попередній фазі не спричинило летальних випадків або виникнення небажаних ознак. Усі миші набирали вагу протягом дослідження. У фазі основного дослідження введення олапарибу в дозі 300 мг/кг 5 самцям та 5 самицям у День 8 або 15 не спричинило виявлення макроскопічних відхилень під час аутопсії.</p>

2229-036: Було проведено GLP-дослідження токсичності разової в/в дози на мишах лінії CrI:CD-1™ (ICR)BR. В/в введення (наповнювач 10 % ДМСО, 10 % НґСВ у ФБС) олапарибу у дозах 25, 50, 70, 100, 140 і 200 мг/кг 1 самцю та 1 самиці у попередній фазі спричинило такі наслідки: 200 мг/кг: обидві тварини померли відразу після введення. 140 мг/кг: самець та самиця лежали мордою донизу через 2 хвилини після введення, проте стан покращився через 15 хвилин після введення. 100 і 70 мг: лише самці лежали мордою донизу через 2 хвилини після введення, проте стан покращився через 15 хвилин після введення. Жодні макроскопічні зміни не були виявлені у жодної тварини під час аутопсії

Основна фаза:

Внутрішньовенне введення 100 і 140 мг/кг 5 самцям та 5 самицям під час досліджень основної фази спричинило такі наслідки:

140 мг/кг: 4 самці та 3 самиці померли відразу після введення дози; положення лежачи мордою донизу та задишка; атаксія, заплющення очей, згорблена поза та/або ↓ активності з сонливістю.

100 мг/кг: 1 самець та 1 самиця померли через 5 хвилин після введення дози; положення лежачи мордою донизу та задишка; атаксія, заплющені очі, згорблена поза та/або ↓ активності з сонливістю. Жодні макроскопічні зміни не були виявлені у жодної тварини під час аутопсії.

2229/033: Було проведено GLP-дослідження токсичності разового перорального введення через зонд на щурах лінії CrI:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR. Пероральне череззондове введення (наповнювач 10 % ДМСО, 10 % НґСВ у ФБС) олапарибу у дозах 50, 100, 200, 240 і 300 мг/кг 1 самцю та 1 самиці у попередній фазі спричинило такі наслідки: 300 мг/кг: обидві тварини знайдені мертвими в День 2 або 3. заплющені очі, ↓ активності, гіпотермія, тремор, салівація, пілоерекція та сльозотеча. 50, 100, 200, 240 мг/кг: добре переноситься, без летальних випадків. Не було виявлено жодних макроскопічних змін, спричинених лікуванням, під час аутопсії.

Пероральне череззондове введення у дозі 240 мг/кг 5 самцям та 5 самицям під час основної фази дослідження добре переносилося без летальних випадків.

2229-044: Було проведено GLP-дослідження токсичності разового перорального введення через зонд на щурах лінії CrI:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR. Пероральне череззондове введення (наповнювач 10 % ДМСО, 10 % НґСВ у ФБС) олапарибу у дозах 240 і 300 мг/кг 1 самцю та 1 самиці у попередній фазі спричинило такі наслідки: 300 мг/кг: самиці, яким вводили 300 мг/кг, знайдені мертвими в День 2. салівація, сльозотеча, гіпотермія, ↓ активність, згорблена поза та заплющені очі. Макроскопічне дослідження виявило серйозне затемнення

	<p>усіх долей легень.</p> <p>У самців: добре переноситься; небажані ознаки у тварин об'єднували почервоніння кінцівок у День 1 та/або 2. 240 мг/кг обидві статі: добре переноситься; небажані ознаки у тварин об'єднували почервоніння кінцівок у День 1 та/або 2.</p> <p>Основна фаза: Пероральне череззондове введення в дозі 240 мг/кг 5 самицям та 300 мг/кг 5 самцям в основній фазі дослідження спричинило такі наслідки:</p> <p>300 мг/кг: 1 самця знайшли мертвим у День 1; під час аутопсії не було виявлено жодних макроскопічних змін. Клінічні симптоми серед самців об'єднували салівацію та почервоніння кінцівок, діарею, знебарвлення калу та аногенітальне мазання. Ці ознаки минали до Дня 4.</p> <p>240 мг/кг: Клінічні ознаки у самиць із введенням 240 мг/кг об'єднували салівацію, згорблену позу, зниження активності, гіпотермію, сонливість, хромодакриорією, задишку, заплющені очі, вокалізацію, забарвлення морди, діарею, м'який та знебарвлений кал і аногенітальне мазання. Усі ознаки у самиць минали до Дня 4.</p> <p><u>2229-034</u>: Було проведене GLP-дослідження токсичності разових в/в доз на щурах лінії CrI:WI(Glx/BRL/Han) IGSBR. В/в введення (наповнювач 10 % ДМСО, 10 % Н₂СВ у ФБС) олапарибу у дозах 25, 50, 70 і 100 мг/кг 1 самцю та 1 самиці у попередній фазі та 70 мг/кг 5 самцям і 5 самицям в основній фазі. Основними результатами були:</p> <p>Попередня фаза: 100 мг/кг: обидві тварини померли відразу після введення.</p> <p>70 мг/кг: ↓ активності спостерігалось в обох тварин приблизно через 15 хвилин після введення, з покращенням через 2 години після введення. Відсутні макроскопічні зміни під час аутопсії у тварин, які померли в День 1 або підлягали евтаназії в День 8.</p> <p>Основна фаза: 70 мг/кг: добре переноситься, без летальних випадків. Клінічні ознаки обмежувалися заплющенням очей приблизно через 15 хвилин після введення в День 1, з покращенням через 2 години після введення. Усі тварини набирали вагу протягом періоду спостереження, і були відсутні макроскопічні зміни на аутопсії в День 15.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p><u>2229/040</u>: Було проведене GLP-дослідження з 7-денним пероральним (череззондовим) введенням на щурах лінії CrI:WI(GLX/BRL/HAN) IGSBR з наступним 21-денним відновлювальним періодом без лікування. Групам із 6 самців і 6 самиць щурів вводили олапариб у дозах 0, 15, 100 і 200 мг/кг/добу. Основними результатами були: 100 мг/кг/добу і вище: Небажані ознаки та зниження набору маси тіла, вживання їжі та/бо погіршення гематологічних показників (кількість еритроцитів та</p>

лейкоцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів, концентрація гемоглобіну) у однієї чи обох статей у період введення препарату.

↑ мієлоїдно-еритроїдного співвідношення в кістковому мозку.

↓ кількості мегакаріоцитів у селезінці (високі дози) (оцінювалися лише печінка та селезінка).

15 мг/кг/добу: Зниження набору маси тіла у самиць.

Усі ефекти, що спостерігалися в період введення препарату, продемонстрували покращення до кінця 21-денного періоду спостереження.

Максимальна доза препарату, що не спричиняє видимих негативних ефектів (NOEL), складала 15 мг/кг/добу для самців. Максимальна доза препарату, що не спричиняє видимих негативних ефектів (NOAEL) не встановлювався для самиць.

2229-037: Було проведене GLP-дослідження токсичності з 28-денним пероральним (череззондовим) введенням на щурах лінії CrI:WI(GLX/BRL/HAN) IGSBR з наступним 28-денним відновлювальним періодом без лікування. Групам з 10 самців і 10 самиць щурів вводили олапариб у дозах 0, 5, 15 і 40 мг/кг/добу. Основними результатами були:

5, 15 і 40 мг/кг/добу: добре переноситься.

40 мг/кг/добу: незначні минулі клінічні ознаки, ↓ споживання їжі та набору маси тіла (у самців).

Вплив на ретикуло-ендотеліальну систему проявлявся змінами в популяції лейкоцитів, показниках еритроцитів та клітин-попередників гемопоезу в кістковому мозку самиць.

Під час аутопсії було виявлено ↑ маси селезінки лише у самиць та патогістологічні знахідки в кістковому мозку, селезінці, печінці та тимусі особин обох статей.

Зміни були більш явними у самиць, що корелювало з вищою концентрацією препарату в самиць, порівнюючи з самцями. Усі зміни продемонстрували зворотність після припинення лікування. 15 мг/кг/добу: незначні зміни в особин обох статей (↓ споживання їжі у самців і патогістологічні знахідки в селезінці та печінці самиць): не вважалися небажаними ефектами.

Показник NOAEL складав 15 мг/кг/добу.

1858KR: Було проведене одномісячне порівняльне GLP-дослідження токсичності на фоні перорального введення певної серії препарату на щурах лінії AlpkHsdRcc Nap:WIST. Групам з 10 самців і 10 самиць вводили олапариб у дозах 0 і 40 мг/кг/добу. Метою дослідження було визначити домішки в новій серії олапарибу (серія C436/4), що вироблялася з використанням нового шляху синтезу. У дослідженні порівнювали 2 серії олапарибу з одноразовим введенням високої дози 40 мг/кг/добу. Не було суттєвих відмінностей в концентрації або результатах токсикологічних аналізів між 2 серіями олапарибу, що вводився щурам у дозі 40 мг/кг/добу протягом 28 днів. Спостерігалось зниження набору маси тіла та споживання їжі, зміни з боку системи крові включно з еритроцитами та лейкоцитами, тромбоцитами та ретикулоцитами, зниження рівня білка плазми крові та зниження маси

тимусу.

ТП0012: Було проведене 26-тижневе GLP-дослідження токсичності при пероральному (зондовому) введенні на щурах лінії CrI:WI(Glx/BRL/Han) IGsBR. Олапариб вводився в дозі 0, 5, 15 і 30 мг/кг/добу самцям (20/групу) та 0, 1, 5 і 15 мг/кг/добу самицям (20/групу) Основними результатами були:

Самці:

30 мг/кг/добу: добре переносився.

5, 15 і 30 мг/кг/добу: гематологічні ефекти включно зі ↓ показників еритроцитів

Самиці:

15 мг/кг/добу: добре переносився.

↓ набору маси тіла та споживання їжі.

↓ показників еритроцитів, ↑ кількості тромбоцитів та ↓ кількості нейтрофілів у самиць із дозуванням 5 та/або 15 мг/кг/добу.

Мазки кісткового мозку самиць показали ↑ зрілих клітин мієлоїдного ряду та ↓ незрілих клітин еритроїдного ряду, з ↑ мієлоїдно-еритроїдного співвідношення.

Показник NOAEL складав 30 мг/кг/добу для самців і 5 мг/кг/добу для самиць.

8000589: Було проведене 1-місячне не-GLP дослідження токсичності при пероральному (череззондовому) введенні серед щурів з метою одержання даних, щоб встановити належну високу дозу для застосування в подальшому 3-місячному дослідженні токсичності при пероральному введенні серед щурів (526803).

Групам з 10 самців і 10 самиць щурів лінії Wistar Hannover вводили олапариб один раз на добу в дозах 0, 100, 250, 500 і 1000 мг/кг/добу (самцям) або 0, 25, 50, 100 і 250 мг/кг/добу (самицям) протягом одного місяця у 0,5 % розчині гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) та 0,1 % розчині Твін 80.

Самці переносили пероральне введення у дозах до 1000 мг/кг/добу, а самиці — до 250 мг/кг/добу. Самиці, які отримували дозу >100 мг/кг/добу, демонстрували ↓ набору маси тіла, споживання їжі та рівня лужної фосфатази плазми та/або тригліцеридів в особин обох статей для всіх доз.

Гематологічні зміни: ↓ включно зі змінами показників еритроцитів (кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та гематокрит), кількості лейкоцитів (лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, базофілів), ретикулоцитів та/або ↑ кількості тромбоцитів спостерігалися серед самців, які отримували дозу ≥ 500 мг/кг/добу, та серед самиць, які отримували дозу ≥ 25 мг/кг/добу.

Патогістологічні зміни, пов'язані з лікуванням, спостерігалися в кістковому мозку, селезінці, тимусі, мезентеріальних лімфовузлах і сліпій кишці. ↓ насиченості кровотворними клітинами в кістковому мозку та атрофія червоної пульпи селезінки спостерігалися в самців, які отримували дозу 1000 мг/кг/добу, та у самиць, які отримували дозу > 100 мг/кг/добу. Виснаження лімфоїдної

тканини спостерігалось в тимусі самців, які отримували дозу > 250 мг/кг/добу, та в самиць, які отримували дозу > 50 мг/кг/добу. ↑ синусового гістіоцитозу в мезентеріальному лімфовузлі самців, які отримували дозу > 100 мг/кг/добу, та самиць, які отримували дозу 250 мг/кг/добу. Ерозія епітелію (характеризується стоншеним, базофільним поверхневим епітелієм із окремими ділянками некрозу епігеліоцитів, а також регенеративною гіперплазією залозистого епітелію та змішаними слизовими інфільтратами змішаних запальних клітин) спостерігалась в сліпій кишці деяких самців у дозі > 100 мг/кг/добу, проте була відсутня у самиць, які отримували будь-яку дозу.

Показник NOAEL складав 500 мг/кг/добу для самців і 50 мг/кг/добу для самиць.

526803: Було проведено 3-місячне GLP-дослідження токсичності при пероральному (череззондовому) введенні серед щурів для визначення дозозалежної токсичності. Групам з 10 самців і 10 самиць щурів лінії Wistar Hannover вводили олапариб один раз на добу в дозах 0, 100, 250 і 1000 мг/кг/добу (самцям) або 0, 25, 50 і 100 мг/кг/добу (самицям) щонайменше протягом 91 дня у 0,5 % розчині ГПМЦ та 0,1 % розчині Твін 80.

Пероральне введення до 1000 мг/кг/добу самцями та 100 мг/кг/добу самицями добре переносилося, проте набір маси тіла та споживання їжі ↓ в особин обох статей із усіма дозуваннями в період введення препарату. Гематологічні зміни, ↓ показників еритроцитів (кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну та гематокрит), кількість лейкоцитів (лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів та/або базофілів), і ретикулоцитів, спостерігалися у самців, які отримували дозу 1000 мг/кг/добу, і самиць, які отримували дозу 50 або 100 мг/кг/добу. ↑ середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах, розповсюдження еритроцитів по об'єму та кількості тромбоцитів спостерігалися у самиць, які отримували дозу 100 мг/кг/добу. Біохімічні зміни у плазми крові об'єднували ↓ рівнів креатиніну, холестерину та загального білка у самців, які отримували дозу 250 та/або 1000 мг/кг/добу, та тригліцеридів і загального білка у самиць, які отримували дозу до 100 мг/кг/добу. Рівні глюкози були вищими і у самців, і у самиць із усіма дозами.

Пероральне введення олапарибу щурам протягом 3 місяців пов'язувалося із знахідками в лімфо-гемопоетичних органах і тонкому кишечнику. Спостерігалось дозозалежне зменшення середньої маси тимусу в групі серед самиць із дозою ≥ 25 мг/кг/добу та самців із дозою 1000 мг/кг/добу. Гістопатологічні знахідки, пов'язані з лікуванням, були наявні в кістковому мозку (знижена насиченість кровотворними клітинами), лімфоїдних органах (виснаження лімфоїдної тканини: тимус, GALT, мезентеріальні лімфатичні вузли), селезінці/печінці (підвищення екстремедулярного гемопоєзу, лише у самиць), селезінці (зниження частоти екстремедулярного

гемопоезу, лише у самців) та/або тонкому кишечнику (дегенерація епітелію в дванадцятипалій, порожній, клубовій кишці, лише у самців) для самців, які отримували дозу 1000 мг/кг/добу, та/або самиць, які отримували дозу 50 або 100 мг/кг/добу. Регенеративний еритропоез спостерігався в печінці, селезінці та кістковому мозку в стегновій кістці та груднині серед самиць, які отримували дозу 100 мг/кг/добу, і вважався вторинним внаслідок анемії, що спостерігалася в цих тварин.

На основі впливу набору маси тіла показник NOEL не визначався. Проте, на основі даних гематологічних аналізів та патологістологічних знахідок, дозою препарату, що не спричиняє небажаних явищ (NOAEL), для цього дослідження вважалася доза 25 мг/кг/добу для самиць і 250 мг/кг/добу для самців.

2229/039: Було проведено GLP-дослідження біодоступності та максимальної переносимої дози (МПД) з наступним 7-денним дослідженням токсичності при пероральному (череззондовому) введенні фіксованої дози на собаках породи бігль.

Фаза МПД:

Одній групі з 1 самця і 1 самиці собак вводили олапариб протягом 2–5 днів у дозах 2,5, 5, 15, 30, 50 і 75 мг/кг.

Основними результатами були:

75 мг/кг/добу: небажані ознаки, втрата маси тіла та втрата апетиту. 50 мг/кг/добу: незначна втрата маси та ↓ споживання їжі.

30 мг/кг/добу: незначне ↓ споживання їжі, проте відсутній вплив на масу тіла.

5 мг/кг/добу та вище: гематологічні зміни (зниження показників еритроцитів, лейкоцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів). Атрофія кісткового мозку спостерігалася в обох собак.

Фаза фіксованої дози:

В одній групі з 2 самців і 2 самиць препарат вводили 7 днів у дозі 50 мг/кг. Небажані явища об'єднували втрату маси тіла та ↓ споживання їжі у 1 собаки, що вимагало передчасного проведення евтаназії у цього собаки в День 5. Спостерігалися гематологічні зміни, схожі на такі під час фази МПД, та атрофія кісткового мозку, з найбільшою тяжкістю у собаки, якому передчасно провели евтаназію. Показник NOAEL не визначався.

2229-046: Було проведено GLP-дослідження токсичності з 7-денним пероральним (череззондовим) введенням на собаках породи бігль з наступним 21-денним відновлювальним періодом без лікування. Групам з 1 самця і 1 самиці собак вводили олапариб у дозах 2,5, 5 і 15 мг/кг/добу.

Основними результатами були:

2,5, 5 і 15 мг/кг: відсутні передчасні летальні випадки.

Відсутні небажані впливи на масу тіла або споживання їжі. Незначні гематологічні зміни та невелике зростання рівнів глобуліну плазми крові, АЛТ та/або АСТ без дозозалежного ефекту. Усі зміни були незначними та, за

	<p>відсутності будь-яких суттєвих макроскопічних і мікроскопічних патогістологічних знахідок, вважалися токсикологічно незначущими. 5 або 15 мг/кг/добу: мідріаз. Показник NOAEL становив 15 мг/кг/добу.</p> <p><u>2229-038</u>: Було проведене GLP-дослідження токсичності з 28-денним пероральним (череззондовим) введенням на собаках породи бігль із наступним 4-тижневим періодом без лікування. Групам з 3 самців і 3 самиць собак вводили олапариб у дозах 0, 2,5, 5 і 15 мг/кг/добу. Основними результатами були: 2,5, 5 і 15 мг/кг: добре переноситься. 5 і 15 мг/кг: зміни гематологічних показників, включно з ↓ показників еритроцитів і кількості лейкоцитів, тромбоцитів та/або ретикулоцитів. Дослідження кісткового мозку після аутопсії показало зниження кількості елементів еритроїдного ряду та ↑ кількості елементів міелоїдного ряду з ↑ міелоїдно-еритроїдного співвідношення головним чином при дозуванні 15 мг/кг/добу. Під час патогістологічного дослідження агрофія кісткового мозку виявлялася в 1 самця та 1 самиці, які отримували дозу 15 мг/кг/добу. ↑ маси простати без патогістологічної кореляції спостерігалось в кількох самців, які отримували дозу 5 або 15 мг/кг/добу, і підлягали евтаназії у кінцевій фазі дослідження. Усі зміни були оборотними після 28-денного періоду відновлення. Показник NOAEL складав 5 мг/кг/добу.</p> <p><u>ТН001 I</u>: Було проведене 26-тижневе GLP-дослідження токсичності з пероральним (череззондовим) введенням на собаках породи бігль. Групам з 4 самців і 4 самиць вводили олапариб у дозах 0, 1, 3 і 10 мг/кг/добу. Основними результатами були: Самці: 10 мг/кг/добу: добре переносився. Гематологічні зміни, включно з ↓ показників еритроцитів, кількості лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів у тварин, які отримували дозу 10 мг/кг/добу, із незначним ↓ кількості лейкоцитів і тромбоцитів у самців, які отримували дозу 3 мг/кг/добу. ↑ пігментації печінки, головним чином клітин Купфера. Самиці: 10 мг/кг/добу: добре переносився. спостерігалось невелике ↓ міелоїдно-еритроїдного співвідношення та межове ↑ загальної кількості клітин еритроїдного ряду в мазку кісткового мозку. ↑ пігментації печінки, головним чином клітин Купфера. Показник NOAEL складав 3 мг/кг/добу.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p><u>ТН0007</u>: Був проведений GLP-аналіз генних мутацій на бактеріях <i>S. Typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA98, TA100) та <i>E. coli</i> (WP2P, WP2PuvrA) з концентраціями олапарибу до 5000 мкг/чашку за присутності та відсутності S9.</p>

	<p>Результат показав, що олапариб не є мутагенним.</p> <p><u>ТП0008:</u> Був проведений GLP-цитогенетичний тест на клітинах яєчника китайського хом'яка (СНО). Олапариб був кластогенним у концентраціях ≥ 300 мкг/мл в активованих клітинах та ≥ 5 мкг/мл у неактивованих клітинах.</p>
<i>In vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<u>775498:</u> GLP-мікроядерний тест на клітинах кісткового мозку 5 самців і 5 самиць щурів лінії CD із дозуванням олапарибу 0, 100, 200 або 400 мг/кг/добу протягом 2 днів виявив стимулювання мікроядер у клітинах кісткового мозку щурів з усіма режимами дозування.
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності не проводилися для цього показання відповідно до ICH S9: Доклінічна оцінка протипухлинних фармацевтичних препаратів. Усі придатні онкологічні пацієнти отримуватимуть попередню терапію з проходженням багатьох циклів хіміотерапії препаратами платини та після рецидиву могли б продовжувати одержувати подальші курси генотоксичної хіміотерапії.
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<p><u>1557GR:</u> Було проведено GLP-дослідження для вивчення впливу на фертильність та ранній ембріональний розвиток перорального (череззондового) введення препарату 22 самицям щурів лінії AlpkHsdRccHan-WIST із введенням олапарибу в дозах 0, 0,05, 0,5 або 15 мг/кг/добу з 14 дня до спарювання (з самцями, які не отримували препарат) і включно до Дня 6 після спарювання.</p> <p>Основними результатами були:</p> <p>15 мг/кг/добу: продемонстровано незначну токсичність, включно з ↓ споживання їжі під час вагітності та ↓ набору маси тіла з першого тижня введення препарату, що продовжувалося протягом вагітності у тварин основної групи. Тварини з групи відновлення, які отримували 15 мг/кг/добу також демонстрували ↓ набору маси тіла в період введення препарату та протягом перших 2 тижнів періоду відновлення, хоча протягом останньої частини періоду відновлення сумарний набір маси тіла мав схожі значення з набором у тварин з контрольної групи відновлення. Набір маси тіла матір'ю у тварин із групи відновлення, яким вводилася доза 15 мг/кг/добу, також був дещо вищим аніж у контрольній групі, у ранньому періоді вагітності.</p> <p>↑ кількості самиць із подовженим періодом статевої охоти. Жодна з тварин у групі відновлення, яким вводилася доза 15 мг/кг/добу, не мала подовженого періоду статевої охоти</p>

	<p>принаймні через 14 днів відновлення. Не спостерігалось впливу олапарибу на перебіг спарювання або фертильність (рівні овуляції та вагітності) для будь-яких доз. ↓ ембріофетальної виживаності після введення дози 15 мг/кг/добу тваринам з основної групи спричинило незначне ↓ % живих плодів у приплоді (90 % проти 96 % для контрольної групи). Не спостерігалось впливу на ембріофетальну виживаність після введення дози 0,05 або 0,5 мг/кг/добу. Після періоду відновлення не було спадання ембріофетальної виживаності у тварин, яким раніше вводився олапариб у дозі 15 мг/кг/добу. Не спостерігалось достовірних прижиттєвих впливів на організм матері після введення дози 0,05 або 0,5 мг/кг/добу. Показник NOAEL становив 0,5 мг/кг/добу.</p> <p><u>1558GR</u>: Було проведене GLP-дослідження для вивчення впливу на фертильність та ранній ембріональний розвиток перорального (череззондового) введення препарату серед самців щурів лінії AlpkHsdRccHan:WIST. Олапариб вводився в дозах 0, 5, 15 або 40 мг/кг/добу щонайменше протягом 70 днів поспіль до початку періоду спарювання та до моменту підтвердження фертильності. Основними результатами були: 15 або 40 мг/кг/добу: ↓ набору маси тіла й споживання їжі, ↑ саливації та ↑ частоти випадіння шерсті. 40 мг/кг/добу: незначне ↓ кількості еритроцитів. Показник NOAEL складав 40 мг/кг/добу.</p>
ембріотоксичність	<p><u>1555RR</u>: GLP-дослідження для вивчення впливу діапазону доз при пероральному (череззондовому) введенні на ембріофетальний розвиток у 6 самиць щурів лінії AlpkHsdRccHan-WIST після спарювання. Олапариб вводився в дозах 0, 0,05, 0,1, 0,5, 5, 15 і 40 мг/кг/добу з 6 по 16 день вагітності. Основними результатами були: 5, 15 або 40 мг/кг/добу: зниження набору маси тіла й споживання їжі. ↓ кількості ретикулоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та/або лімфоцитів, що вказує на кістковий мозок як потенційний орган-мішень. Ембріофетальна токсичність, що спричинила загибель всіх плодів. 15 або 40 мг/кг/добу: ↓ сумарного набору маси тіла спостерігалось з Дня 9 після спарювання зі зниженням споживання їжі з Дня 6 після спарювання. 5 мг/кг/добу: ↓ набору маси тіла та споживання їжі.</p> <p><u>1556TR</u>: Було проведене GLP-дослідження для вивчення впливу перорального (череззондового) введення препарату на ембріофетальний розвиток у 22 самиць щурів лінії AlpkHsdRccHan-WIST після спарювання. Олапариб вводився в дозах 0, 0,05 та 0,5 мг/кг/добу з 6 по 16 день вагітності. Основними результатами були:</p>

	<p>0,5 мг/кг/добу: ↓ набору маси тіла з Дня 16 вагітності та підвищення споживання їжі перед аутопсією (між Днями 18 та 21). Не спостерігалось впливів на організм матері після введення дози 0,05 мг/кг/добу.</p> <p>Спостерігалось зниження ранньої ембріофетальної виживаності та маси тіла плодів, що вижили.</p> <p>Спостерігалися серйозні вади розвитку очей (анoftальмія, мікроftальмія) та хребта/ребер.</p> <p>Спостерігалось ↑ частоти кількох найпоширеніших знахідок з боку внутрішніх органів (дещо неоднорідна складчастість верхнього піднебіння; додаткова доля(-і) печінки; лівобічне розташування пупкової артерії; дещо розширений сечовід; перекручені сечоводи).</p> <p>↑ частоти сильного розширення сечоводів.</p> <p>↑ частоти декількох транзиторних незначних аномалій та/або варіантів розвитку скелета (з ураженням шийних, грудних або хвостових хребців, кісток сегментів груднини та задніх кінцівок).</p> <p>Каудальне зміщення тораколюмбальної межі, що проявляється наявністю додаткового 14 ребра (ребер) або точок окостеніння з асоційованим зсувом позиції поясу задніх кінцівок.</p> <p>0,05 мг/кг/добу: відсутній вплив на ембріофетальну виживаність або масу тіла плодів.</p> <p>Крім того, у одного плода спостерігалася двобічна аноftальмія.</p> <p>↑ частоти сильного розширення сечоводів.</p> <p>↑ частоти появи 14 додаткового ребра (ребер).</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Дослідження пренатального та постнатального розвитку не проводилися. Олапариб продемонстрував ембріолетальність та спричиняв виникнення вад розвитку плода у щурів, і призначатиметься пацієнтам, які раніше проходили повторні цикли терапії препаратами платини. Пацієнтів інформуватимуть про ризик олапарибу для плода, а вагітні жінки або жінки, які планують вагітність, не мають лікуватися олапарибом.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Дослідження на нестатевозрілих тваринах не проводилися, оскільки цільовою популяцією пацієнтів будуть пацієнти дорослого віку.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>Дослідження місцевої переносимості не проводилися, оскільки пероральне застосування є клінічним шляхом введення олапарибу.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	
<p>антигенність (утворення антитіл)</p>	<p>Дослідження антигенних властивостей не проводилися, оскільки не було одержано даних щодо імунологічних ефектів олапарибу в дослідженнях токсичності повторних доз або в клінічних дослідженнях (ICH S8: Вивчення імунотоксичності лікарських засобів для людини).</p>

імунотоксичність	Цільові дослідження імунотоксичності не проводилися, оскільки вважалося, що плану досліджень загальної токсичності достатньо для оцінки імунотоксичного потенціалу олапарибу. Це відповідає методичним рекомендаціям ICHS8 та ICHS9.
дослідження механізмів дії	Дослідження механізмів дії не проводилися, оскільки вважається, що основні одержані доклінічні дані, зумовлені фармакологічними властивостями олапарибу.
лікарська залежність	Дослідження залежності не проводилися, оскільки не існувало переконливих доказів щодо наявності будь-яких небажаних впливів на центральну та периферичну нервову систему в межах фармакологічних досліджень безпечності та токсичності повторних доз або клінічних досліджень. Крім того, результати тотальної ауторадіографії вказують, що при пероральному введенні олапариб не визначається в головному та спинному мозку гризунів.
токсичність метаболітів	Не проводилися цільові дослідження метаболітів олапарибу, оскільки всі основні метаболіти олапарибу, що визначаються в людини, були наявні в щурів та/або собак після перорального введення
токсичність домішок	Жодних цільових досліджень домішок не було внесено до цієї Заяви про державну реєстрацію лікарського засобу. Межі для всіх перелічених органічних домішок у лікарській субстанції, визначені у специфікації, базуються на межах кваліфікації в токсикологічних дослідженнях або встановлені відповідно до меж кваліфікації домішок, визначених у методичних рекомендаціях ІСН. Усі потенційно генотоксичні домішки будуть приведені до допустимих рівнів відповідно до рекомендацій "Доклінічна оцінка протипухлинних препаратів" ІСН S9. Олапариб є генотоксичним препаратом, і всі онкологічні пацієнти отримуватимуть попередню терапію з проходженням повторних циклів хіміотерапії препаратами платини та після рецидиву могли б продовжувати одержувати подальші курси генотоксичної хіміотерапії.
інші	<p><u>Потенціал фототоксичності</u></p> <p>Олапариб продемонстрував невелику поглинаючу здатність в УФ-діапазоні від 290 до 700 нм з максимальною поглинаючою здатністю на рівні 276 нм. Молярний коефіцієнт поглинання, що визначався на рівні 290 нм, складав 5926 л.моль⁻¹.см⁻¹. Подальші доклінічні дослідження з метою оцінки потенціалу фототоксичності <i>in vitro</i> або <i>in vivo</i> не проводилися</p> <p>p11296: Дослідження мієлотоксичності різноманітних експериментальних сполук:</p> <p>Для дослідження можливих впливів олапарибу на кістковий мозок були проведені дослідження <i>ex vivo</i> із застосуванням клітин кісткового мозку людини, одержаних від донорів. Ці дослідження включали аналіз</p>

	<p>колонієутворюючої одиниці/гранулоцитів/моноцитів (КУО-ГМ), в якому клітини зазнавали постійного впливу олапарибу протягом 14 днів, та аналіз проліферації кісткового мозку, в якому клітини зазнавали постійного впливу олапарибу протягом 3 днів. Олапариб демонстрував значення IC50 3,9 мкмоль/л в аналізі КУО-ГМ (від одного донора) та середнє значення IC50 2,7 мкмоль/л в аналізі проліферації (n=4, діапазон від 1,05 до 4,6 мкмоль/л). Олапариб також досліджувався на мієлотоксичність на клітинах кісткового мозку, одержаних від щурів Sprague-Dawley в аналізі КУО-ГМ, в якому клітини зазнавали постійного впливу олапарибу протягом 14 днів. У цьому дослідженні олапариб показав значення IC50 0,33 мкмоль/л.</p> <p><u>ASU0117 (0642DM)</u>: 14-денне дослідження переносимості перорального (череззондового) введення та токсикокінетичне дослідження на мишах: Було проведено дослідження повторних доз на мишах для вивчення токсичності та токсикокінетики у межах встановлення дозування на підтримку можливих майбутніх більш тривалих досліджень серед цих видів. Пероральне введення до 14 днів у дозі 400 мг/кг/добу не переносилося, 1 тварина підлягала передчасній евтаназії в День 11 після погіршення її клінічного стану. У той час як причина смерті цієї тварини не була встановлена, не варто виключати зв'язок із лікуванням. Гематологічні зміни, що об'єднують ретикулоцити, показники еритроцитів та кількість лейкоцитів, спостерігалися при веденні 200 або 400 мг/кг/добу. Концентрація у системному кровотоці в цьому дослідженні була істотно нижчою в День 14, порівняно з Днем 1.</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Олапариб — це потужний інгібітор полі(АДФ-рибоза)-полімераз (PARP-1, PARP-2 та PARP-3), і він продемонстрував здатність пригнічувати ріст вибраних клітинних ліній пухлин <i>in vitro</i> та ріст пухлин <i>in vivo</i> як монотерапія або як комбінована терапія зі встановленими хімотерапевтичними препаратами. У моделях недостатності BRCA <i>in vivo</i> застосування олапарибу після терапії препаратами платини затримувало прогресування пухлини та дозволяло збільшити загальну виживаність порівняно із монотерапією препаратами платини. У дослідженнях токсичності повторних пероральних доз у щурів та собак протягом періоду до 6 місяців добові дози олапарибу переносилися добре. Основним органом-мішенню токсичного впливу в обох видів був кістковий мозок, що супроводжувалося змінами в параметрах периферичної крові. Ці результати виявлялися при нижчих концентраціях, ніж ті, що спостерігалися клінічно, і переважно були оборотними через 4 тижні припинення введення. Дослідження <i>ex vivo</i> із застосуванням клітин спинного мозку людини також підтвердили, що олапариб проявляє цитотоксичність відносно клітин кісткового</p>

	<p>мозку людини.</p> <p>Токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт спостерігався в умовах застосування канцерогенної дози в дослідженнях токсичності повторних доз серед щурів. Патогістологічні знахідки, пов'язані з олапарибом, спостерігалися в кишечнику самців тварин після 1- або 3-місячного щоденного перорального введення сполуки в сформованій суміші з 0,5 % розчином ГПМЦ та 0,1 % розчином Твін 80. Олапариб має такий механізм дії (пригнічення PARP), що при застосуванні вагітною жінкою може спричинити шкоду для плода. Доклінічні дослідження у щурів показали, що олапариб спричиняє небажані ефекти, впливаючи на ембріофетальну виживаність, і спричиняє формування серйозних вроджених вад плода при рівнях експозиції нижче тих, що очікуються у разі його застосуванні в дозі, рекомендованій для людини (300 мг двічі на добу). Таким чином, олапариб не застосовують під час вагітності та жінкам дітородного віку, які не використовують надійні методи контрацепції під час лікування та протягом 1 місяця після отримання останньої дози олапарибу. Враховуючи фармакологічні властивості продукту, застосування олапарибу також протипоказане під час грудного вигодовування та протягом 1 місяця після отримання останньої дози.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/</p> <p>(підпис)</p> <p>Маріам Рафі-Колпін (Maryam Rafie-Kolpin)</p> <p>(П.І.Б.)</p>

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Lynparza (international non-proprietary name olaparib)
2. Applicant	AstraZeneca AB Södertälje SE 151 85 Sweden
3. Manufacturer	<p>Manufacture of olaparib tablets (extrudate intermediate and post-extrusion manufacturing steps)/Quality control testing (bulk drug product) AbbVie Limited KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States</p> <p>Primary and secondary packing /Quality control testing (finished drug product)/Batch Release AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield SK10 2NA United Kingdom</p>
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	SOLO-1; A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy, D0818C00001
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	From 26/08/2013 through (estimated study completion date) 01/01/2024
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia, Brazil, Canada, China, France, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, United Kingdom, United States
9. Number of subjects	Planned:344 actual: 391 randomised/390 treated
10. Primary and secondary objectives of	<u>Primary objective:</u>

the clinical trial	<p>Progression Free Survival (PFS) Using Investigator Assessment According to Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1) [Time Frame: Radiologic scans performed at baseline then every 12 weeks up to 156 weeks, then every 24 weeks thereafter until objective radiological disease progression.]</p> <p>To determine the efficacy by progression free survival (PFS) using investigator assessment according to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1) of olaparib maintenance monotherapy compared to placebo in BRCA mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical complete response or partial response following first line platinum-based chemotherapy.</p> <p><u>Safety objective:</u></p> <p>To assess the safety and tolerability of olaparib maintenance monotherapy in BRCA mutated high risk advanced ovarian cancer patients who are in clinical complete response or partial response following first line platinum-based chemotherapy</p>
11. Clinical trial design	<p>This is a Phase III, randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study to assess the efficacy of olaparib maintenance monotherapy in advanced (FIGO Stage III-IV) ovarian cancer patients (including patients with primary peritoneal and/or fallopian tube cancer) with BRCA mutations (documented mutation in BRCA1 or BRCA2) that were predicted to be loss of function mutations (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function) who had responded following first-line platinum-based chemotherapy</p>
12. Key inclusion criteria	<p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 130 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes Eligible for Study: Female</p> <p>Accepts Healthy Volunteers: No</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Female patients with newly diagnosed, histologically confirmed, high risk advanced (FIGO stage III - IV) BRCA mutated high grade serous or high grade endometrioid ovarian cancer, primary peritoneal cancer and / or fallopian - tube cancer who have completed first line platinum -based chemotherapy (intravenous or intraperitoneal). •Stage III patients must have had one attempt at optimal debulking surgery (upfront or interval debulking). Stage IV patients must have had either a biopsy and/or upfront or interval debulking surgery. •Documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function). •Patients who have completed first line platinum (e.g. carboplatin or cisplatin), containing therapy (intravenous or intraperitoneal) prior to randomisation:

	<ul style="list-style-type: none"> •Patients must have, in the opinion of the investigator, clinical complete response or partial response and have no clinical evidence of disease progression on the post treatment scan or rising CA-125 level, following completion of this chemotherapy course. Patients with stable disease on the post-treatment scan at completion of first line platinum-containing therapy are not eligible for the study. •Patients must be randomized within 8 weeks of their last dose of chemotherapy
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Lynparza (olaparib), oral, 100 and 150mg green, film-coated tablets
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo controlled trial: tablets with appearance to match each strength of olaparib
15. Concomitant therapy	n/a
16. Efficacy endpoints	<p>Outcomes/endpoints</p> <p><u>Primary outcome variable:</u></p> <p>Progression free survival</p> <p>PFS was defined as the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to RECIST or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient discontinued randomised therapy or received another anticancer therapy prior to progression (ie, date of RECIST progression/death or censoring date of randomisation+1).</p>
17. Safety endpoints	<p><u>Safety outcome variables</u></p> <p>Adverse event (AE), physical examination, vital signs including blood pressure (BP), pulse, electrocardiogram (ECG) and laboratory findings including clinical chemistry and haematology</p>
18. Statistical methods	<p>The primary endpoint PFS was analysed using a log-rank test stratified by response to first-line platinum chemotherapy (in the opinion of the investigator, clinical CR or PR) for generation of the p-value and using the Breslow approach for handling ties. The hazard ratio (HR) and confidence interval (CI) were estimated from a Cox Proportional Hazards model (with ties=Efron and the stratification variable as a covariate); the CI was calculated using a profile likelihood approach. Stratification variables were defined according to data from the interactive voice/web response system (IVRS/IWRS) as per the version 4 of the protocol.</p> <p>A Kaplan-Meier (KM) plot of PFS was presented by treatment group. Summaries of the number and percentage of patients experiencing a PFS event, and the type of event (RECIST or death) were provided along with median PFS and corresponding 95% CI for each treatment. The proportion and corresponding 95% CI of patients alive and progression free at 6 monthly intervals was summarised (using the KM plot) and presented by treatment</p>

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)	group.					
	FAS		Myriad gBRCA1*		FMI gBRCA1*	
	Olaparib 300 mg bid (N=260)	Placebo (N=131)	Olaparib 300 mg bid (N=253)	Placebo (N=130)	Olaparib 300 mg bid (N=214)	Placebo (N=110)
Demographic						
Age (years)						
Mean (SD)	53.6 (9.18)	53.4 (9.79)	53.5 (9.43)	53.4 (9.82)	53.1 (9.14)	53.3 (9.40)
Median (range)	53.0 (29.42)	53.0 (31.84)	53.0 (29.82)	53.0 (31.84)	53.0 (29.80)	53.0 (33.84)
Age group (years), n (%)						
<50	54 (20.7)	48 (36.4)	91 (36.0)	48 (36.9)	78 (36.4)	40 (36.4)
50 to <65	171 (65.4)	64 (48.7)	128 (50.6)	83 (63.3)	110 (51.4)	55 (50.0)
≥65	35 (13.7)	19 (14.5)	34 (13.4)	19 (14.6)	26 (12.1)	15 (13.6)
Race, n (%)						
White	214 (82.3)	106 (80.6)	211 (83.4)	106 (81.7)	177 (82.7)	91 (82.7)
Asian	39 (14.9)	20 (15.3)	25 (9.8)	19 (14.6)	31 (14.5)	15 (13.6)
Black or African American	2 (0.8)	2 (1.5)	2 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)
Native Hawaiian or other	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.9)
Other	4 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.9)	0
Education, n (%)						
High school or below	11 (4.2)	7 (5.3)	11 (4.3)	7 (5.4)	8 (3.7)	6 (5.5)
Not High school or below	249 (95.8)	124 (94.7)	242 (95.7)	123 (94.6)	206 (96.3)	104 (94.5)
Disease characteristics						
ECOG PS, n (%)						
(0) Normal activity	200 (76.9)	105 (80.2)	196 (77.5)	103 (80.8)	167 (78.0)	83 (80.0)
(1) Restricted activity	60 (23.1)	25 (19.1)	57 (22.5)	24 (18.5)	47 (22.0)	22 (20.0)
Missing	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
Myriad/TCI or locally reported BRCA gene name, n (%)						
gBRCA1	191 (73.5)	91 (69.5)	188 (74.3)	91 (70.0)	160 (74.8)	75 (68.2)
gBRCA2	66 (25.4)	40 (30.5)	62 (24.5)	39 (30.0)	52 (24.3)	35 (31.8)
gBRCA1 and gBRCA2	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	2 (0.9)	0
Tumour site, n (%)						
Primary tumour location, n (%)						
Ovary	170 (64.6)	113 (86.3)	183 (72.2)	112 (86.2)	179 (83.6)	94 (85.5)
Endometrial tubes	22 (8.5)	11 (8.4)	22 (8.7)	11 (8.5)	21 (9.8)	11 (10.0)
Primary peritoneal	15 (5.8)	7 (5.3)	15 (5.9)	7 (5.4)	12 (5.6)	5 (4.5)
Other	5 (1.9)	0	3 (1.2)	0	2 (0.9)	0
Tumour grade at diagnosis, n (%)						
Well differentiated (G1)	0	0	0	0	0	0
Moderately differentiated (G2)	26 (10.0)	12 (9.2)	29 (11.5)	12 (9.2)	22 (10.3)	10 (9.1)
Poorly differentiated (G3)	215 (82.7)	105 (80.2)	208 (82.2)	104 (80.6)	175 (81.8)	87 (79.3)
Undifferentiated (G4)	5 (1.9)	4 (3.1)	5 (2.0)	4 (3.1)	4 (1.9)	3 (2.7)
CA-125						
CA-125 (U/ml) at baseline, n (%)						
Unmeasurable (GN)	14 (5.4)	10 (7.6)	14 (5.5)	10 (7.7)	13 (6.1)	10 (9.1)
Missing	0	0	0	0	0	0
FIGO Stage, n (%)						
III	9 (3.5)	2 (1.5)	5 (2.0)	2 (1.5)	5 (2.3)	5 (4.5)
IIIA	10 (3.8)	5 (3.8)	10 (4.0)	5 (3.8)	6 (2.8)	3 (4.5)
IIIB	27 (10.4)	7 (5.3)	26 (10.3)	7 (5.4)	22 (10.3)	7 (6.4)
IIIC	175 (66.3)	91 (69.5)	173 (68.4)	91 (70.0)	148 (69.2)	74 (67.3)
IV	40 (15.4)	26 (19.8)	39 (15.4)	25 (19.2)	33 (15.4)	22 (20.0)
CA-125 (status) at baseline, n (%)						
CA-125 level, ULN	247 (94.6)	123 (93.9)	240 (94.9)	122 (93.8)	203 (94.9)	103 (93.6)
CA-125 level, ULN	13 (5.0)	9 (6.8)	11 (4.3)	7 (5.4)	11 (5.1)	7 (6.4)
Missing	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0
Biopsy type, n (%)						
Serous	243 (94.2)	130 (99.2)	238 (94.1)	129 (99.2)	196 (91.0)	109 (99.1)
Endometrioid	9 (3.5)	0	9 (3.6)	0	9 (4.2)	0
Mucous Epithelial	5 (1.9)	1 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.8)	5 (2.3)	1 (0.9)
Other	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0
Serous papillary	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	0

* gBRCA1 patients reported using Myriad/TCI test were considered first before then considering locally reported BRCA gene name. The 5 randomized patients from China had a gBRCA1 test rather than a Myriad test.
 † This patient was randomized but did not receive a treatment.

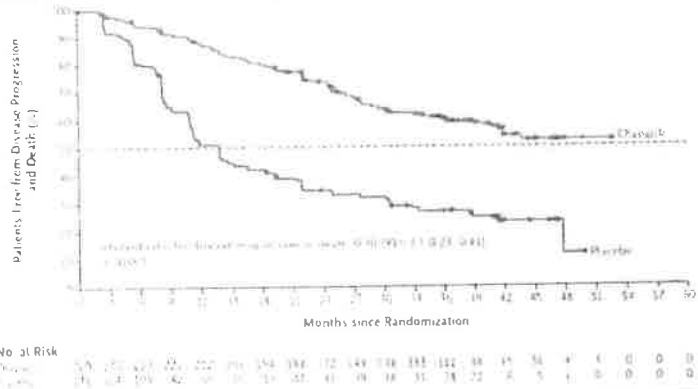
20. Efficacy outcomes

The analysis of the primary end point was performed after 198 of the 391 patients had had investigator-assessed disease progression or had died (data maturity, 51%). For the primary analysis, there was a 70% reduction in the risk of progression or death for olaparib compared to placebo (hazard ratio for disease progression or death, 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41; P<0.0001). The median progression-free survival from the end of chemotherapy was 13.8 months in the placebo group; the median was not reached in the active treatment arm. The Kaplan–Meier estimate of the rate of freedom from

disease progression and from death at 3 years was 60% in the olaparib group, as compared with 27% in the placebo group (Fig. 1A).

In the analysis of progression-free survival as assessed by blinded independent central review (data maturity, 38%). There was a 72% reduction in risk of progression or death for olaparib compared to placebo (hazard ratio for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.20 to 0.39; $P < 0.0001$). The median progression-free survival from the end of chemotherapy was 14.1 months in the placebo group; the median was not reached in the active treatment arm. The Kaplan–Meier estimate of the rate of freedom from disease progression and from death at 3 years was 69% in the olaparib group, as compared with 35% in the placebo group (Fig. 1B); these results are consistent with the benefit of olaparib with regard to progression free survival as assessed by investigators. In a sensitivity analysis of investigator-assessed progression-free survival that was performed to evaluate for possible attrition bias, the median progression-free survival was approximately 36 months longer in the olaparib group than in the placebo group. The Kaplan–Meier estimate of the rate of freedom from investigator-assessed disease progression and from death was 88% in the olaparib group and 51% in the placebo group at 1 year; 74% and 35%, respectively, at 2 years; 60% and 27% at 3 years; and 53% and 11% at 4 years. Subgroup analyses of progression-free survival are shown in Figure 2. In the analysis of second progression-free survival (data maturity, 31%), there was a 50% reduction in risk of a second progression or death for olaparib compared to placebo (hazard ratio for second disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.35 to 0.72; $P < 0.0002$). The median time to second progression or death was 41.9 months for placebo and was not reached for olaparib. The Kaplan–Meier estimate of the rate of freedom from second disease progression and from death at 3 years was 75% in the olaparib group, as compared with 60% in the placebo group.

A Progression free Survival as Assessed by Investigators



B Progression free Survival as Assessed by Blinded Independent Central Review

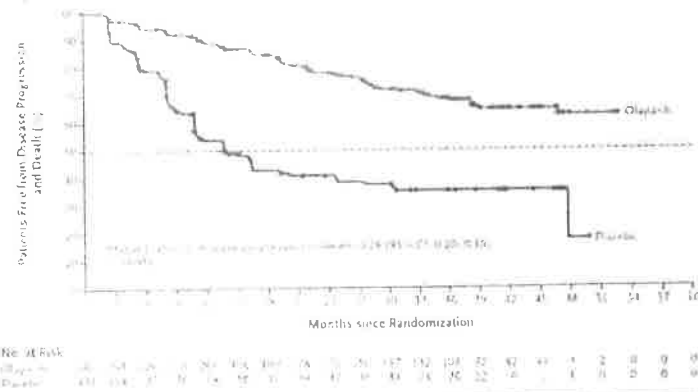


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival. Panel A shows Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from disease progression, as assessed by investigators, and from death in the olaparib group and the placebo group. There was no evidence of a change in the shape of the Kaplan–Meier curve for olaparib after 24 months, when patients with no evidence of disease stopped the intervention, in accordance with the protocol; this finding indicates a sustained benefit of olaparib beyond the completion of treatment. In a sensitivity analysis of investigator-assessed progression-free survival that was performed to evaluate for possible attrition bias, the median progression-free survival was approximately 36 months longer in the olaparib group than in the placebo group. Panel B shows Kaplan–Meier estimates of the rate of freedom from disease progression, as assessed by blinded independent central review, and from death. The dashed line indicates the median.

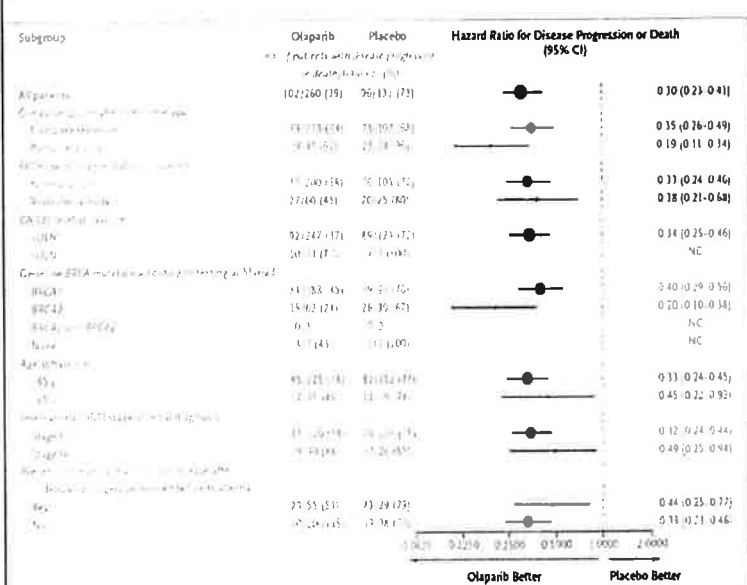


Figure 2. Subgroup Analysis of Progression-free Survival. For the hazard ratios, the size of the circle is proportional to the number of events. The gray band represents the 95% confidence interval for all patients, and the dashed line indicates the point of no effect. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage III indicates involvement of one or both ovaries with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (or both), and stage IV indicates distant metastasis excluding peritoneal metastasis. NC denotes not calculated, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, and ULN upper limit of the normal range.

21. Safety outcomes The median duration of the trial intervention in the olaparib group was 24.6 months (range, 0.0 to 52.0), a finding consistent with the 2-year treatment cap. The median duration in the placebo group was 13.9 months (range, 0.2 to 45.6), a finding consistent with the median progression-free survival in that group. The most common adverse events that occurred during the trial intervention or up to 30 days after discontinuation of the intervention are shown in Table 1; most were grade 1 or 2 events. Serious adverse events occurred in 21% of the patients in the olaparib group and 12% of the patients in the placebo group.

Anemia was the most common serious adverse event (in 7% of the patients in the olaparib group and in no patients in the placebo group). No adverse events that occurred during the trial intervention or up to 30 days after discontinuation of the intervention resulted in death. Adverse events were usually managed by dose interruption or dose reduction, rather than discontinuation (Table 1- see appendix 1). The most common adverse events that led to discontinuation were nausea and anemia. Acute myeloid leukemia occurred in 3 of 260 patients (1%) in the olaparib group and in none of 130 patients in the placebo group; new primary cancers occurred in 5 (2%) and 3 (2%), respectively, and pneumonitis or interstitial lung disease occurred in 5 (2%) and none. All three cases of acute myeloid leukemia occurred more than 30 days after the end of treatment with olaparib.

Table 1 Summary of Adverse Events *

Adverse Event	Olaparib (N=260)		Placebo (N=130)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Nausea	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Fatigue or asthenia	185 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Vomiting	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Anemia†	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
Diarrhea	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Constipation	72 (28)	0	25 (19)	0
Dysgeusia	88 (26)	0	5 (4)	0
Arthralgia	68 (25)	0	35 (27)	0
Abdominal pain	04 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Neutropenia‡	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Headache	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Dizziness	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Decreased appetite	51 (20)	0	13 (10)	0
Upper abdominal pain	48 (18)	0	17 (13)	0
Dyspepsia	43 (17)	0	16 (12)	0
Cough	42 (16)	0	28 (22)	0
Back pain	40 (15)	0	18 (12)	0
Dyspnea	39 (15)	0	7 (5)	0
Thrombocytopenia§	28 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
Led to discontinuation of intervention	30 (12)	NA	3 (2)	NA
Led to dose reduction	74 (28)	NA	4 (3)	NA
Led to dose interruption	135 (52)	NA	22 (17)	NA

* Shown are data on adverse events that occurred in at least 15% of the patients in either trial group (except where noted) during the trial intervention or up to 30 days after discontinuation of the intervention. The adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. NA denotes not available.

† The data include patients with anemia, a decreased hemoglobin level, a decreased hematocrit, a decreased red-cell count, erythropenia, macrocytic anemia, normochromic anemia, normochromic normocytic anemia, or normocytic anemia.

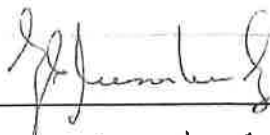
‡ The data include patients with neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, neutropenic infection, a decreased neutrophil count, idiopathic neutropenia, granulocytopenia, a decreased granulocyte count, or agranulocytosis.

§ Thrombocytopenia occurred in less than 15% of the patients in each trial group, but the data are provided to complete the profile of hematologic toxic effects. The data include patients with thrombocytopenia, decreased platelet production, decreased platelet count, or decreased plateletcrit.

22. Conclusion (findings)

The study SOLO-1 provided significant evidence of PFS benefit for Lynparza monotherapy as maintenance treatment in patients with high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers with BRCA mutations who had responded after first line platinum-based chemotherapy.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


(signature)
Dr. Tsveeta Kiselevkova
(full name)

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Лінпарза (міжнародна непатентована назва — олапариб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB SE-151 85 Содертал'є, Швеція / SE-151 85 Södertälje, Sweden
3. Виробник	Виробництво олапарибу в таблетках (проміжний виробничий етап екструдкування та виробничий етап після екструдкування)/ контроль якості (нерозфасований лікарський засіб) АббВі Лімітед / AbbVie Limited КМ 58 Карретера 2 Круссе Давіла Барселонета Пуерто-Ріко (PR) 00617, Сполучені Штати / KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States Первинне та вторинне пакування/контроль якості (готовий лікарський засіб)/випуск серії АстраЗенека ЮК Лімітед / AstraZeneca UK Limited Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія / Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	SOLO-1; Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази III підтримувальної монотерапії олапарибом у пацієток із поширеним раком яєчника з мутацією гена BRCA (III і IV стадій за FIGO) після хіміотерапії на основі препаратів платини першої лінії, D0818C00001
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 26.08.2013 по 01.01.2024 (очікувана дата завершення дослідження) включно
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Канада, Китай, Франція, Ізраїль, Італія, Японія, Республіка Корея, Нідерланди, Польща, Російська Федерація, Іспанія, Велика Британія, Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 344 пацієнтки, фактична: 391 рандомізована пацієнтка/390 пацієток, які отримали лікування

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <p>Оцінити виживаність без прогресування (ВБП) за даними оцінки дослідником за використання модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, скорочено RECIST) версії 1.1 [період: радіологічні дослідження проводили перед початком дослідження, через кожні 12 тижнів протягом 156 тижнів, потім через кожні 24 тижні до об'єктивного прогресування захворювання за результатами радіологічного дослідження.]</p> <p>За виживаністю без прогресування (ВБП), оціненою за даними оцінки дослідником за використання модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1, визначити ефективність підтримувальної монотерапії олапарибом у порівнянні з плацебо в пацієток із поширеним раком яєчника з мутацією гена BRCA з високим ризиком, у котрих після проведення хіміотерапії на основі препаратів платини першої лінії була досягнута повна або часткова клінічна відповідь.</p> <p>Мета оцінки безпеки:</p> <p>Оцінити безпеку і переносимість підтримувальної монотерапії олапарибом у пацієток із поширеним раком яєчника з мутацією гена BRCA з високим ризиком, у котрих після проведення хіміотерапії на основі препаратів платини першої лінії досягнута повна або часткова клінічна відповідь.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази III для оцінки ефективності підтримувальної монотерапії олапарибом у пацієток із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO)) раком яєчника (включно з пацієтками з первинним перитонеальним раком та/чи раком маткової труби) з мутаціями гена BRCA (із задокументованою мутацією в гені BRCA1 або BRCA2), які, за прогнозами, були мутаціями з втратою функції (що, як відомо або за прогнозами, заподіюють шкоду/призводять до втрати функції), котрі відповіли на хіміотерапію на основі препаратів платини першої лінії.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Вік пацієток, котрі підходять для включення в дослідження: від 18 до 130 років (дорослі пацієтки, пацієтки літнього віку).</p> <p>Стать пацієнтів, котрі підходять для включення в дослідження: жіноча</p> <p>Можливість набору в дослідження здорових добровольців: немає</p> <p>Критерії включення:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтки з уперше діагностованим, підтвердженим даними гістологічного дослідження поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO)) серозним або ендометріодним раком яєчника високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA з високим ризиком, первинним перитонеальним раком та/чи раком маткової труби, у котрих завершена хіміотерапія на основі препаратів платини першої лінії (з їх внутрішньовенним або інтраперитонеальним введенням). • У пацієнток із захворюванням III стадії має бути зроблена одна спроба оптимальної циторедукції (первинної або інтервальної). Пацієнткам із захворюванням IV стадії має бути виконана біопсія та/чи проведена первинна або інтервальна циторедукція. • Задokumentована мутація в гені BRCA1 або BRCA2, що, як прогнозують або підозрюють, є шкідливою (що, як відомо або за прогнозами, заподіює шкоду/призводить до втрати функції). • Пацієнтки, котрим перед рандомізацією була завершена перша лінія терапії на основі препаратів платини (наприклад, карбоплатину або цисплатину з їх внутрішньовенним або інтраперитонеальним введенням): • Наявність у пацієнток, на думку дослідника, повної або часткової клінічної відповіді і відсутність у них клінічних ознак прогресування захворювання за даними сканування, проведеного після проведення лікування, або підвищення рівня СА-125 після завершення цього курсу хіміотерапії. Пацієнтки зі стабільним захворюванням за даними сканування, проведеного після лікування, після завершення терапії на основі препаратів платини першої лінії не підходять для участі в дослідженні. • Пацієнтки повинні бути рандомізовані не більше ніж через 8 тижнів після отримання ними останньої дози хіміотерапії.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Лінпарза (олапариб), перорально, таблетки зеленого кольору, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг і 150 мг.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Плацебо-контрольоване дослідження: таблетки, що за своїм зовнішнім виглядом є схожими на таблетки олапарibu кожного дозування.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не проводиться</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Результати/кінцеві точки</p> <p>Первинна змінна:</p> <p>Вживаність без прогресування</p> <p>ВБП визначали як час від рандомізації до дня об'єктивного прогресування захворювання за даними радіологічного дослідження, що оцінювалося за використання Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST), або до смерті (з</p>

	<p>будь-якої причини, коли немає прогресування), незалежно від того, чи пацієнтка до прогресування захворювання (тобто дня прогресування за критеріями RECIST/смерті або дня цензурування даних рандомізації + 1 день) припинить отримувати рандомізовану терапію або отримуватиме іншу протипухлинну терапію.</p>																																																														
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Змінні при оцінці безпеки</p> <p>Небажане явище (НЯ), фізикальний огляд, визначення основних фізіологічних показників, включно з вимірюванням артеріального тиску (АТ), пульсу, реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) і визначення лабораторних показників, включно з клінічною біохімією крові і гематологічними показниками.</p>																																																														
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинну кінцеву точку ВБП аналізували за допомогою логрангового критерію, стратифікованого за відповіддю на хіміотерапію на основі препаратів платини першої лінії (клінічною ПВ або ЧВ, досягнутою на думку дослідника), одержуючи р-значення і використовуючи метод Бреслоу для повторюваних даних. Відношення ризиків (HR) і довірчий інтервал (ДІ) оцінювали за допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса (використовуючи метод Ефрона для повторюваних даних і змінну стратифікації як коваріату). ДІ розраховували через профіль функції правдоподібності. Змінні стратифікації визначали на основі даних, одержаних за допомогою інтерактивної системи мовної взаємодії/інтерактивної системи з доступом через Інтернет (IVRS/IWRS), відповідно до протоколу версії 4.</p> <p>Для кожної групи лікування була представлена побудована методом Каплана-Мейєра крива ВБП. Були представлені зведені дані про кількість і частку пацієнток, у котрих настала подія, пов'язана з ВБП, і тип події (прогресування захворювання на основі критеріїв RECIST або смерть) разом із медіаною ВБП і відповідним 95 % ДІ для кожної терапії. Були зведені (за допомогою кривої, побудованої методом Каплана-Мейєра) дані про частки живих пацієнток і пацієнток без прогресування захворювання через 6-місячні інтервали і відповідні 95% ДІ, що були представлені для кожної групи лікування.</p>																																																														
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Повна вибірка для аналізу</th> <th colspan="2">Myriad gBRCAm</th> <th colspan="2">FMI tBRCAm</th> </tr> <tr> <th>Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 260)</th> <th>Плацебо (N = 131)</th> <th>Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 253)</th> <th>Плацебо (N = 130)</th> <th>Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 214)</th> <th>Плацебо (N = 110)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Демографічні дані</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (СВ)</td> <td>53,6 (9,38)</td> <td>53,4 (9,79)</td> <td>53,5 (9,41)</td> <td>53,4 (9,82)</td> <td>53,1 (9,14)</td> <td>53,3 (9,49)</td> </tr> <tr> <td>Медіана (діапазон)</td> <td>53,0 (29-82)</td> <td>53,0 (31-84)</td> <td>53,0 (29-82)</td> <td>53,0 (31-84)</td> <td>53,0 (29-80)</td> <td>53,0 (35-84)</td> </tr> <tr> <td>Вікова група (роки), n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 50</td> <td>94 (36,2)</td> <td>48 (36,6)</td> <td>91 (36,0)</td> <td>48 (36,9)</td> <td>78 (36,4)</td> <td>40 (36,4)</td> </tr> <tr> <td>Від ≥ 50 до < 65</td> <td>131 (50,4)</td> <td>64 (48,9)</td> <td>128 (50,6)</td> <td>63 (48,5)</td> <td>110 (51,4)</td> <td>55 (50,0)</td> </tr> </tbody> </table>		Повна вибірка для аналізу		Myriad gBRCAm		FMI tBRCAm		Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 260)	Плацебо (N = 131)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 253)	Плацебо (N = 130)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 214)	Плацебо (N = 110)	Демографічні дані							Вік (роки)							Середнє значення (СВ)	53,6 (9,38)	53,4 (9,79)	53,5 (9,41)	53,4 (9,82)	53,1 (9,14)	53,3 (9,49)	Медіана (діапазон)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)	53,0 (29-80)	53,0 (35-84)	Вікова група (роки), n (%)							< 50	94 (36,2)	48 (36,6)	91 (36,0)	48 (36,9)	78 (36,4)	40 (36,4)	Від ≥ 50 до < 65	131 (50,4)	64 (48,9)	128 (50,6)	63 (48,5)	110 (51,4)	55 (50,0)
	Повна вибірка для аналізу		Myriad gBRCAm		FMI tBRCAm																																																										
	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 260)	Плацебо (N = 131)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 253)	Плацебо (N = 130)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 214)	Плацебо (N = 110)																																																									
Демографічні дані																																																															
Вік (роки)																																																															
Середнє значення (СВ)	53,6 (9,38)	53,4 (9,79)	53,5 (9,41)	53,4 (9,82)	53,1 (9,14)	53,3 (9,49)																																																									
Медіана (діапазон)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)	53,0 (29-80)	53,0 (35-84)																																																									
Вікова група (роки), n (%)																																																															
< 50	94 (36,2)	48 (36,6)	91 (36,0)	48 (36,9)	78 (36,4)	40 (36,4)																																																									
Від ≥ 50 до < 65	131 (50,4)	64 (48,9)	128 (50,6)	63 (48,5)	110 (51,4)	55 (50,0)																																																									

≥ 65	35 (13,5)	19 (14,5)	34 (13,4)	19 (14,6)	26(12,1)	15 (13,6)
Раса, n (%)						
Світлошкірі	214 (82,3)	106 (80,9)	211 (83,4)	106 (81,5)	177 (82,7)	91 (82,7)
Азіати	39 (15,0)	20 (15,3)	35 (13,8)	19 (14,6)	31 (14,5)	15 (13,6)
Темношкірі/афроамериканці	2 (0,8)	2 (1,5)	2 (0,8)	2 (1,5)	1 (0,5)	2 (1,8)
Американські індіанці чи корінні жителі Аляски	0	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	1 (0,9)
Норінні гавайці чи інші	1 (0,4)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,8)	1 (0,5)	1 (0,9)
Інші	4 (1,5)	1 (0,8)	4 (1,6)	1 (0,8)	4 (1,9)	0
Етнічна приналежність, n (%)						
Латиноамериканці	11 (4,2)	7 (5,3)	11 (4,3)	7 (5,4)	8 (3,7)	6 (5,5)
Інші	249 (95,8)	124 (94,7)	242 (95,7)	123 (94,6)	206 (96,3)	104 (94,5)

	Повна вибірка для аналізу		Myriad gBRCAm		FMI tBRCAm	
	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 260)	Плацебо (N = 131)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 253)	Плацебо (N = 130)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 214)	Плацебо (N = 110)

Характеристики захворювання						
Загальний стан за ECOG, n (%)						
(0) Нормальна активність	200 (76,9)	105 (80,2)	196 (77,5)	105 (80,8)	167 (78,0)	88 (80,0)
(1) Обмежена активність	60 (23,1)	25 (19,1)	57 (22,5)	24 (18,5)	47 (22,0)	22 (20,0)
Невідомо	0	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	0
Назва гену BRCA в аналізі Myriad/BGI чи локально встановлена						
BRCA1	191 (73,5)	91 (69,5)	188 (74,3)	91 (70,0)	160 (74,8)	75 (68,2)
BRCA2	65 (25,4)	40 (30,5)	62 (24,5)	39 (30,0)	52 (24,3)	35 (31,8)
BRCA1 та BRCA2	3 (1,2)	0	3 (1,2)	0	2 (0,9)	0

Характеристики пухлини						
Локалізація первинної пухлини, n (%)						
Яєчник	220 (84,6)	113 (86,3)	213 (84,2)	112 (86,2)	179 (83,6)	94 (85,5)
Фаллопієві труби	22 (8,5)	11 (8,4)	22 (8,7)	11 (8,5)	21 (9,8)	11 (10,0)
Первинно очеревинна	15 (5,8)	7 (5,3)	15 (5,9)	7 (5,4)	12 (5,6)	5 (4,5)
Інше	3 (1,2)	0	3 (1,2)	0	2 (0,9)	0
Ступінь пухлини на момент встановлення діагнозу, n (%)						
Добре диференційована (G1)	0	0	0	0	0	0
Помірно диференційована (G2)	26 (10,0)	12 (9,2)	26 (10,3)	12 (9,2)	22 (10,3)	10 (9,1)
Погано диференційована (G3)	215 (82,7)	105 (80,2)	208 (82,2)	104 (80,0)	175 (81,8)	87 (79,1)
Недиференційована (G4)	5 (1,9)	4 (3,1)	5 (2,0)	4 (3,1)	4 (1,9)	3 (2,7)

	Повна вибірка для аналізу		Myriad gBRCAm		FMI tBRCAm	
	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 260)	Плацебо (N = 131)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 253)	Плацебо (N = 130)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 214)	Плацебо (N = 110)
Непридатна для оцінки (GX)	14 (5,4)	10 (7,6)	14 (5,5)	10 (7,7)	13 (6,1)	10 (9,1)
Невідомо	0	0	0	0	0	0
Стадії за FIGO, n (%)						
III	5 (1,9)	2 (1,5)	5 (2,0)	2 (1,5)	5 (2,3)	2 (1,8)
IIIA	10 (3,8)	5 (3,8)	10 (4,0)	5 (3,8)	6 (2,8)	5 (4,5)
IIIB	27 (10,4)	7 (5,3)	26 (10,3)	7 (5,4)	22 (10,3)	7 (6,4)
IIIC	178 (68,5)	91 (69,5)	173 (68,4)	91 (70,0)	148 (69,2)	74 (67,3)
IV	40 (15,4)	26 (19,8)	39 (15,4)	25 (19,2)	33 (15,4)	22 (20,0)
Статус CA-125 на початку дослідження, n (%)						
Рівні CA-125 ≤ 35 U/ml	247 (95,0)	123 (93,9)	240 (94,9)	122 (93,8)	203 (94,9)	103 (93,6)
Рівні CA-125 > 35 U/ml	13 (5,0)	7 (5,3)	13 (5,1)	7 (5,4)	11 (5,1)	7 (6,4)

> VMH						
Невідомо ^a	0	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0	0
Гістологічний тип, n (%)						
Серозний	245 (94,2)	130 (99,2)	238 (94,1)	129 (99,2)	199 (93,0)	109 (99,1)
Ендометриодний	9 (3,5)	0	9 (3,6)	0	9 (4,2)	0
Змішаний, епітеліальний	5 (1,9)	1 (0,8)	5 (2,0)	1 (0,8)	5 (2,3)	1 (0,9)
Інше	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	1 (0,5)	0
Серозний, папілярний	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	1 (0,5)	0

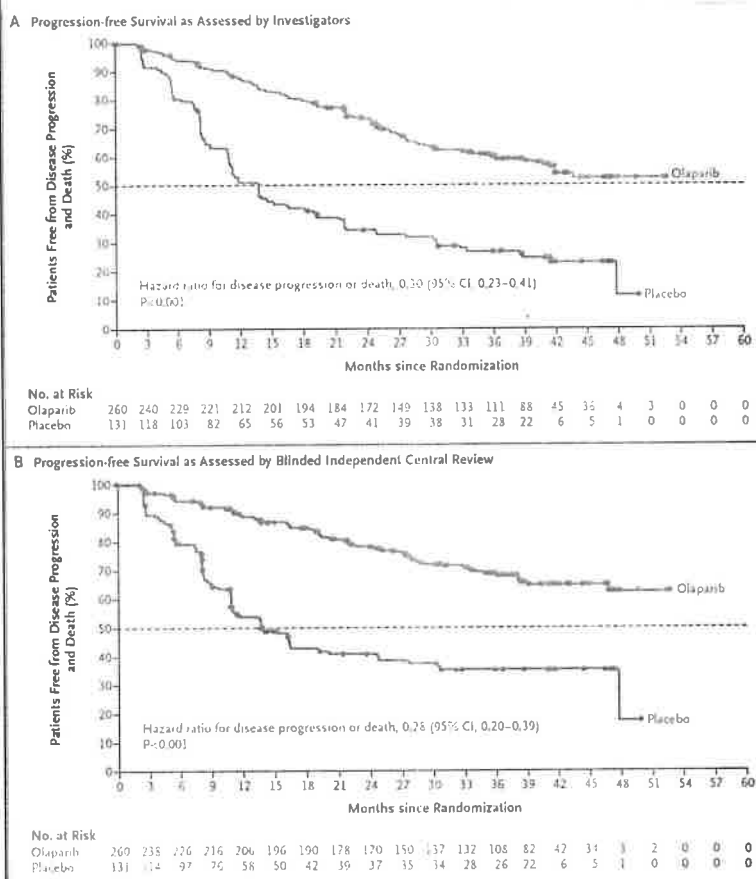
^a Спочатку розглядалися пацієнти з *gBRCAm*, встановленим за допомогою аналізу Myriad/BGI, а потім розглядалася локально встановлена назва гену *BRCA*. П'ять рандомізованих пацієнтів із Китаю, проходили аналіз BGI, а не Myriad.
^b Цих пацієнток рандомізували, але вони не отримували лікування.

20. Результати ефективності

Аналіз первинної кінцевої точки проводився після того, як у 198 з 391 пацієнтки виникло прогресування захворювання за оцінками дослідника чи вони померли (зрілість даних, 51 %). За даними первинного аналізу, при застосуванні олапарибу ризик прогресування захворювання або настання смерті зменшувався на 70 % у порівнянні з плацебо (відношення ризиків для прогресування захворювання або смерті, 0,30; 95 % довірчий інтервал [ДІ], 0,23-0,41; P<0,0001). Медіана виживаності без прогресування з моменту закінчення хіміотерапії в групі, що отримувала плацебо, становила 13,8 місяця, в групі ж, яка отримувала активний препарат, медіана досягнута не була. За даними оцінки методом Каплана-Мейера, частота відсутності прогресування захворювання і смерті через 3 роки становила 60 % у групі, що отримувала олапариб, і 27 % у групі, що отримувала плацебо (рис. 1A).

За даними аналізу виживаності без прогресування, яку оцінювали засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії (після отримання 38% даних), при застосуванні олапарибу ризик прогресування захворювання або настання смерті зменшувався на 72 % у порівнянні з плацебо (відношення ризиків для прогресування захворювання або смерті, 0,28; 95 % ДІ, 0,20-0,39; P<0,0001). Медіана виживаності без прогресування з моменту закінчення хіміотерапії в групі, що отримувала плацебо, становила 14,1 місяця, в групі ж, яка отримувала активний препарат, медіана досягнута не була. За даними оцінки методом Каплана-Мейера, частота відсутності прогресування захворювання і смерті через 3 роки становила 69 % у групі, що отримувала олапариб, і 35 % у групі, що отримувала плацебо (рис. 1B); ці результати відповідають профілю користі олапарибу щодо виживаності без прогресування за оцінками дослідників. За даними аналізу чутливості показника виживаності без прогресування, який оцінювали дослідники, що проводився для оцінки можливого зміщення результату, пов'язаного з вибуттям пацієнток із дослідження, медіана виживаності без прогресування в групі, що отримувала олапариб, була приблизно на 36 місяців більшою ніж у групі, що отримувала плацебо. За даними оцінки методом Каплана-Мейера, частота відсутності прогресування захворювання за оцінками дослідника та смерті становила 88 % у групі, що отримувала олапариб, і 51 % у групі, що отримувала плацебо через 1 рік; відповідно 74 % та 35 % через 2 роки; 60 % та 27 % через 3 роки; та 53 % і 11 % через 4 роки. Результати аналізу виживаності без прогресування в підгрупах показані на рисунку 2. За даними аналізу виживаності без прогресування вдруге (після отримання 31 % даних), при застосуванні олапарибу ризик прогресування захворювання вдруге або настання смерті зменшувався на 50 % у порівнянні з плацебо (відношення ризиків для прогресування захворювання вдруге або смерті, 0,50; 95 % ДІ, 0,35-0,72; P<0,0002). Медіана часу до прогресування захворювання вдруге або смерті становила 41,9 місяця при застосуванні плацебо і

методом Каплана-Мейера, частота відсутності прогресування захворювання вдруге і смерті через 3 роки становила 75 % у групі, що отримувала олапариб, і 60 % у групі, що отримувала плацебо.



Progression free survival as assessed by investigator — виживаність без прогресування за оцінками дослідника; patients free from disease progression and death — пацієнти без прогресування захворювання та випадків смерті; hazard ratio for disease progression or death — відношення ризиків для прогресування захворювання чи смерті; 95 % CI — 95 % ДІ; Olaparib — олапариб; Placebo — плацебо; months since randomization — місяці з моменту рандомізації; No. at risk — кількість пацієнтів у групі ризику; Progression free survival as assessed by blinded independent central review — виживаність без прогресування, що оцінювали засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії.

Рисунок 1. Оцінка виживаності без прогресування методом Каплана-Мейера.

У частині А показані результати оцінки методом Каплана-Мейера частоти відсутності прогресування захворювання, що оцінювали дослідники, та смерті в групі, яка отримувала олапариб, і групі, що отримувала плацебо. Через 24 місяці, коли пацієнтки без ознак захворювання припинили отримувати лікування відповідно до протоколу, у формі побудованої методом Каплана-Мейера кривої для олапарибу не було помітно жодних змін. Цей результат свідчить про користь від застосування олапарибу, що зберігається після завершення лікування. За даними аналізу чутливості показника виживаності без прогресування, який оцінювали дослідники, що проводився для оцінки можливого зміщення результату, пов'язаного з вибуттям пацієнток із дослідження, медіана виживаності без прогресування в групі, що отримувала олапариб, була приблизно на 36 місяців більшою аніж у групі, що отримувала плацебо. У частині В показані результати оцінки методом Каплана-Мейера частоти відсутності прогресування захворювання, що оцінювали засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії, і смерті. Пунктирна лінія позначає медіану.

Підгрупа	Олапариб	Плацебо	Відношення ризиків для прогресування захворювання чи смерті (95 % ДІ)	
Усі пацієнти	102/260 (39)	96/131 (73)	+	0,30 (0,23-0,41)
Клінічна відповідь після хіміотерапії				
Повна відповідь	73/213 (34)	73/107 (68)	+	0,35 (0,26-0,49)
Часткова відповідь	29/47 (62)	23/24 (96)		0,19 (0,11-0,34)
Статус за ECOG на початку дослідження				
Нормальна активність	75/200 (38)	76/105 (72)	•	0,33 (0,24-0,46)
Обмежена активність	27/60 (45)	20/25 (80)	—	0,38 (0,21-0,68)
Рівень СА-125 на початку дослідження				
≤ VMH	92/247 (37)	89/123 (72)	+	0,34 (0,25-0,46)
> VMH	10/13 (77)	7/7 (100)		HP
Мутація гермінативної лінії BRCA, визначена в аналізі Myriad				
BRCA1	84/188 (45)	69/91 (76)	+	0,40 (0,29-0,56)
BRCA2	15/62 (24)	26/39 (67)	—	0,20 (0,10-0,38)
BRCA1 та BRCA2	0/3	0/0	—	HP
Немає	3/7 (43)	1/1 (100)		HP
Вік на початку дослідження				
<65 років	85/225 (38)	82/112 (73)	+	0,33 (0,24-0,45)
≥65 років	17/35 (49)	14/19 (74)		0,45 (0,22-0,92)
Стадія за FIGO на момент встановлення первинного діагнозу				
III стадія	83/220 (38)	79/105 (75)	+	0,32 (0,24-0,44)
IV стадія	19/40 (48)	17/26 (65)	+	0,49 (0,25-0,94)
Присутність залишкового макроскопічного захворювання після циторедуктивної операції перед включенням у дослідження				
Так	29/55 (53)	23/29 (79)	—	0,44 (0,25-0,77)
Ні	70/200 (35)	69/98 (70)	+	0,33 (0,23-0,46)
		0,0625 0,1250	0,2500 0,5000	1,0000 2,0000
		Олапариб краще	Плацебо краще	

Рисунок 2. Аналіз виживаності без прогресування в підгрупах.
Для відношень ризиків розмір кола відповідає кількості подій. Сіра смуга відображає 95 % довірчий інтервал для всіх пацієнтів, а пунктирна лінія — точку відсутності ефекту. Стадія III за класифікацією Міжнародної федерації акушерства і гінекології (FIGO) вказує залучення одного чи обох яєчників з цитологічно чи гістологічно підтвердженим поширенням на очеревину за межами малого тазу чи метастазами у ретроперитонеальні лімфатичні вузли (чи обох ознак), а стадія IV вказує на віддалені метастази за виключенням метастазів у черевній порожнині. Н.р. – не розраховували, ECOG – Східна об'єднана онкологічна група, VMH – верхня межа норми.

21. Результати безпеки

Медіана тривалості введення досліджуваного лікарського засобу в групі, що отримувала олапариб, становила 24,6 місяця (діапазон, 0,0–52,0). Цей результат узгоджувався з максимальною тривалістю лікування, що становила 2 роки. Медіана тривалості введення досліджуваного лікарського засобу в групі, яка отримувала плацебо, становила 13,9 місяця (діапазон 0,2–45,6). Цей результат узгоджувався з медіаною виживаності без прогресування в цій групі. Найбільш

поширеними небажаними явищами, що виникали під час досліджуваного лікування чи протягом 30 днів після припинення лікування, показані у таблиці 1; більшість з них були явищами 1 чи 2 ступеня. Серйозні небажані явища виникали у 21 % пацієнтів у групі олапарибу та у 12 % пацієнтів у групі плацебо. Анемія була найпоширенішим серйозним небажаним явищем (вона виникла в 7 % пацієток у групі, що отримувала олапариб, і не виникла в жодній пацієнтки в групі, що отримувала плацебо). Жодні небажані явища, що виникли в період введення досліджуваного лікарського засобу або протягом не більше 30 днів з моменту припинення введення досліджуваного лікарського засобу, не спричинили смерть. Небажані явища, як правило, контролювали шляхом припинення введення препарату або зменшення дози без скасування препарату (Таблиця 1 — див. додаток 1). Найбільш поширеними небажаними явищами, що спричинили припинення лікування були нудота та анемія. Гострий мієлоїдний лейкоз виник у 3 з 260 пацієток (1 %) у групі, що отримувала олапариб, і не виник в жодній зі 130 пацієток у групі, яка отримувала плацебо; новий первинний рак виник, відповідно, в 5 (2 %) і 3 пацієток (2 %), а пневмоніт або інтерстиціальне захворювання легень виникло в 5 пацієток (2 %) і не виникло в жодній пацієнтки. У всіх трьох випадках гострий мієлоїдний лейкоз виникав через більше ніж 30 днів після закінчення лікування олапарибом.

Таблиця 1. Резюме небажаних явищ.*

Небажане явище	Олапариб (N = 260)		Плацебо (N = 130)	
	Будь-який ступінь тяжкості	Ступінь тяжкості 3 або 4	Будь-який ступінь тяжкості	Ступінь тяжкості 3 або 4
	<i>Кількість пацієнтів (відсоток)</i>			
Будь-яке	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Нудота	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Втома чи астенія	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Блювання	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Анемія†	101 (39)	56 (22)	13 (100)	2 (2)
Діарея	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Закреп	72 (28)	0	25 (19)	0
Дисгевзія	68 (26)	0	5 (4)	0
Артралгія	66 (25)	0	35 (27)	0
Біль у животі	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Нейтропенія‡	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Головний біль	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Запаморочення	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Зниження апетиту	51 (20)	0	13 (10)	0
Біль у верхній частині живота	46 (18)	0	17 (13)	0
Диспепсія	43 (17)	0	16 (12)	0
Кашель	42 (16)	0	28 (22)	0
Біль у спині	40 (15)	0	16 (12)	0
Задихка	39 (15)	0	7 (5)	0
Тромбоцитопенія§	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
Скасування лікування	30 (12)	НЗ	3 (2)	НЗ
Зниження дози	74 (28)	НЗ	4 (3)	НЗ
Призупинення застосування	135 (52)	НЗ	22 (17)	НЗ

* Наведені дані щодо небажаних явищ, що виникли у хоча б у 15 % пацієток у будь-якій групі дослідження (якщо не зазначається інше) в період введення досліджуваного лікарського засобу або протягом не більше 30 днів з моменту припинення введення досліджуваного лікарського засобу. Небажані явища класифікувалися відповідно до Загальних критеріїв термінології для позначення небажаних явищ Національного інституту онкології, версія 4.0. НЗ — не застосовується.

† Дані включають інформацію про пацієток з анемією, зниженням рівня гемоглобіну,

	<p>зниженням гематокриту, зменшенням кількості еритроцитів, еритропенією, макроцитарною анемією, нормохромною анемією, нормоцитарною нормохромною анемією або нормоцитарною анемією.</p> <p>‡ Дані об'єднують інформацію про пацієнок з нейтропенією, фебрильною нейтропенією, нейтропенічним сепсисом, нейтропенічною інфекцією, зниженням кількості нейтрофілів, ідіопатичною нейтропенією, гранулоцитопенією, зниженою кількістю гранулоцитів чи агранулоцитозом.</p> <p>§ Тромбоцитопенія виникла в менше ніж 15 % пацієнок у кожній групі дослідження, але дані наведені для повноти профілю проявів гематологічної токсичності. Дані об'єднують інформацію про пацієнок з тромбоцитопенією, зниженням продукції тромбоцитів, зниженням кількості тромбоцитів чи зниженням тромбокрити.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У дослідженні SOLO-1 одержано багато даних, що свідчать про позитивний вплив монотерапії Лінпарзою при її проведенні за підтримувальною схемою на ВБП у пацієнок із серозним епітеліальним раком яєчника високого ступеня злоякісності, раком маткової труби і первинним перитонеальним раком з мутаціями гена BRCA, котрі відповіли на хіміотерапію на основі препаратів платини першої лінії.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>/підпис/ _____ (підпис) <u>Др. Цвета Міленкова (Dr. Tsveta Milenkova)</u> (П.І.Б.)</p>

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Lynparza (international non-proprietary name olaparib)
2. Applicant	AstraZeneca AB Södertälje SE 151 85 Sweden
3. Manufacturer	<p>Manufacture of olaparib tablets (extrudate intermediate and post-extrusion manufacturing steps)/Quality control testing (bulk drug product)</p> <p>AbbVie Limited KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States</p> <p>Primary and secondary packing /Quality control testing (finished drug product)/Batch Release</p> <p>AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield SK10 2NA United Kingdom</p>
4. Conducted studies:	■ yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	SOLO-2, Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy, D0816C00002
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	from 03/09/2013 through (estimated study completion date) 30/04/2020
8. Countries where the clinical trial was conducted	Australia, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Israel, Italy, Japan, Korea, Republic of, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, United Kingdom, United States
9. Number of subjects	planned: 264 actual: 295 randomised/294 treated
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p><u>Primary objective:</u></p> <p>Progression Free Survival (PFS) Using Investigator Assessment</p>

	<p>According to Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST 1.1) [Time Frame: Radiologic scans performed at baseline then every 12 weeks (± 1 week) up to 72 weeks, then every 24 weeks (± 1 week) thereafter until objective radiological disease progression.</p> <p>To determine the efficacy by progression free survival (PFS) (using investigator assessment according to modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST 1.1)) of olaparib maintenance monotherapy compared to placebo in BRCA mutated platinum sensitive relapsed ovarian cancer patients who are in complete or partial response following platinum based chemotherapy.</p> <p><u>Safety objective:</u></p> <p>To assess the safety and tolerability of olaparib maintenance monotherapy in BRCAm platinum sensitive relapsed ovarian cancer patients who were in complete or partial response following platinum based chemotherapy</p>
<p>11. Clinical trial design</p>	<p>This was a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy of olaparib as a maintenance treatment in relapsed HGSOC patients (including patients with primary peritoneal and/or fallopian tube cancer) or high grade endometrioid cancer with BRCA mutations (documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious [known or predicted to be detrimental/lead to loss of function]) who had responded following platinum based chemotherapy.</p>
<p>12. Key inclusion criteria</p>	<p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 130 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes Eligible for Study: Female</p> <p>Accepts Healthy Volunteers: No</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Patients must be ≥ 18 years of age.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female patients with histologically diagnosed relapsed high grade serous ovarian cancer (including primary peritoneal and / or fallopian tube cancer) or high grade endometrioid cancer. • Documented mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious (known or predicted to be detrimental/lead to loss of function). • Patients who have received at least 2 previous lines of platinum containing therapy prior to randomisation <p>For the penultimate chemotherapy course prior to enrolment on the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient defined as platinum sensitive after this treatment; defined as disease progression greater than

	<p>6 months after completion of their last dose of platinum chemotherapy</p> <p>For the last chemotherapy course immediately prior to randomisation on the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients must be, in the opinion of the investigator, in response (partial or complete radiological response), or may have no evidence of disease (if optimal cytoreductive surgery was conducted prior to chemotherapy), and no evidence of a rising CA-125, following completion of this chemotherapy course • Patient must have received a platinum based chemotherapy regimen (e.g. carboplatin or cisplatin) and have received at least 4 cycles of treatment • Patients must be randomized within 8 weeks of their last dose of chemotherapy <p>Maintenance treatment is allowed at the end of the penultimate platinum regimen, including bevacizumab</p>
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	Lynparza (olaparib), oral, 100 and 150mg green, film-coated tablets
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo controlled trial: tablets with appearance to match each strength of olaparib
15. Concomitant therapy	n/a
16. Efficacy endpoints	<p>Outcomes/endpoints</p> <p>Primary outcome variable:</p> <p>PFS: the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to modified RECIST 1.1 or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient discontinued randomised therapy or received another anti-cancer therapy prior to progression</p>
17. Safety endpoints	<p>Safety outcome variable:</p> <p>AEs, SAEs, DAEs, OAEs, laboratory vital signs and ECGs</p>
18. Statistical methods	<p>PFS was analysed using a log-rank test stratified by response to previous platinum chemotherapy (CR or PR), and time to disease progression (>6 to 12 months and >12 months) in the penultimate platinum-based chemotherapy prior to enrolment and using the Breslow approach for handling ties. The HR and CI was estimated from a Cox Proportional Hazards model (with ties = Efron and the stratification variables as covariates) and the CI was calculated using a profile likelihood approach. The HR (olaparib vs placebo) together with its corresponding 95% CI and p-value was presented (an HR less than 1 represented the reduction in risk for those patients allocated olaparib). Kaplan-Meier (KM) plots of PFS were presented by treatment group. Where the observed p-value for treatment difference was <0.025 (1 sided), the result was regarded as statistically</p>

significant. As censoring rules in the primary analysis, PFS was defined as the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to RECIST or death (by any cause in the absence of progression) regardless of whether the patient discontinues randomised therapy or receives another anticancer therapy prior to progression (i.e. date of RECIST progression/death or censoring – date of randomisation + 1). Patients who have not progressed or died at the time of analysis, or who progress or die after two or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or day 1 if there are no evaluable visits. If the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment they will be censored at day 1 unless they die within two visits of baseline (25 weeks allowing for visit window).

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)

Table 6: SOLO2 (tablet formulation): Summary of demographic and patient characteristics at baseline (FAS)

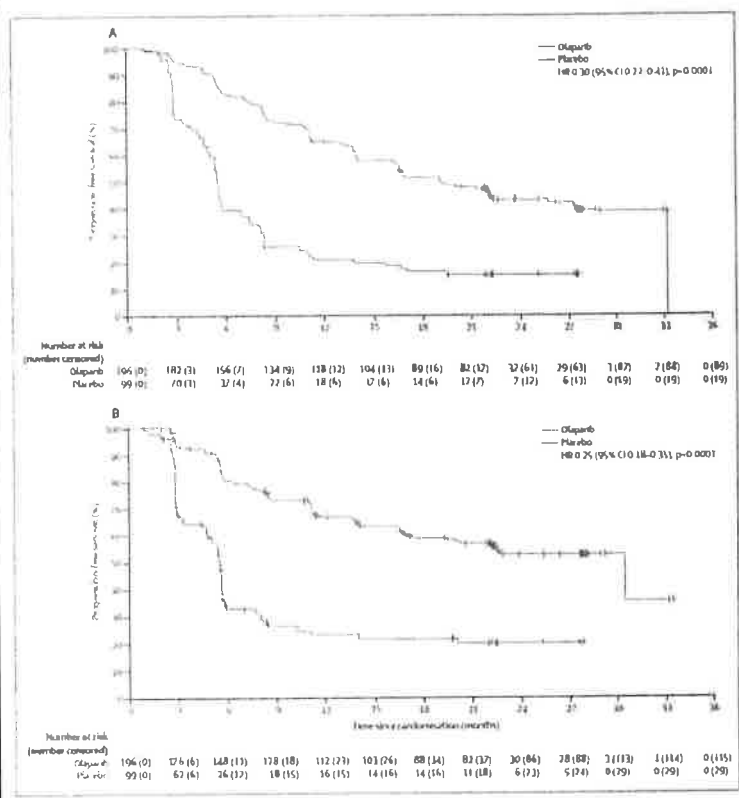
	Olaparib 300 mg bd (N=196)	Placebo (N=99)
Demographics		
Age (years)		
Mean (SD)	57.0 (9.20)	56.6 (8.90)
Median (range)	56.0 (28-83)	56.0 (39-78)
Age group (years), n (%)		
<50	38 (19.4)	25 (25.3)
≥50 to <65	118 (60.2)	52 (52.5)
≥65	40 (20.4)	22 (22.2)
Race, n (%)		
White	173 (88.3)	91 (91.9)
Black/African American	1 (0.5)	0
Asian	22 (11.2)	7 (7.1)
Other	0	1 (1.0)
Ethnic group, n (%)		
Hispanic or Latino	10 (5.1)	1 (1.0)
Not Hispanic or Latino	186 (94.9)	98 (99.0)
Disease characteristics		
ECOG performance status, n (%)		
(0) Normal activity	162 (82.7)	77 (77.8)
(1) Restricted activity	32 (16.3)	22 (22.2)
(2) In bed ≤50% of the time	0	0
Unknown	2 (1.0)	0
Histology type, n (%)		
Serous	183 (93.4)	86 (86.9)
Endometrioid	9 (4.6)	8 (8.1)
Mixed, epithelial	3 (1.5)	4 (4.0)
Other	0	1 (1.0)
Serous, papilliferum, endometrioid	0	1 (1.0)
Missing	1 (0.5)	0
Baseline CA-125 value, n (%)		
≤ULN	160 (81.6)	89 (89.9)
>ULN	34 (17.3)	10 (10.1)
Missing	2 (1.0)	0

Tumour characteristics		
Primary tumour location, n (%)		
Ovary	162 (82.7)	86 (86.9)
Fallopian tube	13 (6.6)	4 (4.0)
Primary peritoneal	18 (9.2)	9 (9.1)
Other	2 (1.0)	0
Missing	1 (0.5)	0
Patients with target lesions >2cm diameter at baseline, n (%)	30 (15.3)	18 (18.2)
Previous treatments		
Response to previous platinum chemotherapy (recorded at randomisation by IVRS) ^a , n (%)		
PR	105 (53.6)	52 (52.5)
CR	91 (46.4)	47 (47.5)
Time to disease progression in the penultimate platinum-based chemotherapy prior to enrolment (recorded at randomisation by IVRS), n (%)		
>6 to ≤12 months	79 (40.3)	40 (40.4)
>12 months	117 (59.7)	59 (59.6)
Time from previous platinum chemotherapy to randomisation, n (%)		
≤8 weeks	187 (95.4)	97 (98.0)
>8 weeks	8 (4.1)	2 (2.0)
Missing	1 (0.5)	0
Prior use of bevacizumab, n (%)		
Yes	33 (16.8)	20 (20.2)
No	163 (83.2)	79 (79.8)

20. Efficacy outcomes

The efficacy analysis was performed after 187 investigator assessed events of disease progression or death (63% maturity: 107 [55%] of 196 in the olaparib group vs 80 [81%] of 99 in the placebo group). The actual number of progression-free survival events was five (2.6%) fewer than the number detailed in the statistical plan (~192 events). The median follow-up for progression free survival (time from randomisation to date of censoring) was 22.1 months in the olaparib group and 22.2 months for placebo. Investigator-assessed median progression-free survival was significantly longer in the olaparib group than in the placebo group (19.1 months with olaparib vs 5.5 months with placebo; HR 0.30 [95% CI 0.22–0.41], p<0.0001; figure 1A). According to the Kaplan-Meier survival estimator, 12-month progression-free survival was 65% in the olaparib group versus 21% in the placebo group; 24-month progression-free survival was 43% versus 15%. The sensitivity analysis of progression free survival: ascertainment bias by blinded independent central review (151 events in 295 patients: 81 events in 196 patients in the olaparib group and 70 events in 99 patients in the placebo group; 51% maturity) also showed that median progression-free survival was significantly longer in patients receiving olaparib than in those given placebo (30.2 months vs 5.5 months figure 1B). A sensitivity analysis that adjusted conservatively for informative censoring was done to determine the potential effect of informative censoring on the results by blinded independent central review. Prespecified subgroup analyses included subgroups who had or had not received bevacizumab

therapy before their final platinum regimen prior to randomization and patients who had a Myriad-confirmed deleterious, or suspected deleterious, BRCA1/2 mutation as part of this trial. Overall, PFS across all subgroups was nominally statistically significantly longer in the olaparib arm compared with the placebo arm; large reductions in the risk of progression or death in olaparib-treated patients (ranging from 48% to 86%) were observed across all the pre-specified subgroups. No subgroup derived a differential benefit compared with the overall population.



21. Safety outcomes

The median total duration of treatment was 19.4 months for olaparib and 5.6 months for placebo. The most common adverse events of CTCAE grade 1–2 in both groups were nausea, fatigue or asthenia, vomiting, abdominal pain, and diarrhoea (table 1). However, the overall incidence of grade 3–5 adverse events was low in both groups. The most common adverse event of ≥grade 3 severity in the olaparib group was anaemia (table 1). 35 (18%) patients in the olaparib group had a blood transfusion compared with one (1%) in the placebo group. The incidence of neutropenia and thrombocytopenia of grade 3 or worse severity did not differ between the groups (table 1). Serious adverse events were experienced by 35 (18%) patients in the olaparib group and eight (8%) patients in the placebo group. The most

	<p>common serious adverse events in the olaparib group were anaemia (seven [4%] patients), abdominal pain (three [2%] patients), and intestinal obstruction (three [2%] patients). The most common in the placebo group were constipation (two [2%] patients) and intestinal obstruction (two [2%] patients). One (1%) patient in the olaparib group had a treatment-related adverse event (acute myeloid leukaemia) with an outcome of death (grade 5).</p> <p>There were no other adverse events leading to death. The incidence in the safety population of acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndrome, and chronic myelomonocytic leukaemia during the study and long-term follow-up was four (2%) patients in the olaparib group (two [1%] acute myeloid leukaemia, one [1%] myelodysplastic syndrome, and one [1%] chronic myelomonocytic leukaemia) and four (4%) patients in the placebo group (one [1%] acute myeloid leukaemia and three [3%] myelodysplastic syndrome). Overall, the incidence of all secondary malignancies during the study and long-term follow-up was six (3%) patients in the olaparib group and five (5%) patients in the placebo group. The frequency of adverse events leading to dose interruptions was higher in the olaparib group than in the placebo group (table 2). Similarly, dose reductions following adverse events were more common in the olaparib group than in the placebo group (table 2). A greater proportion of patients in the olaparib group discontinued study treatment because of toxicity than in the placebo group (table 2). Anaemia (six [3%] patients) and neutropenia (two [1%] patients) were the most common adverse events leading to discontinuation in the olaparib group. Adverse events that led to discontinuation in the placebo group were invasive ductal breast carcinoma (one [1%] patient) and thrombocytopenia (one [1%] patient).</p>
--	---

	Olaparib (n=195)			Placebo (n=99)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	120 (62%)	63 (32%)	8 (4%)	76 (77%)	15 (15%)	3 (3%)
Non-haematological						
Nausea	143 (73%)	5 (3%)	0	33 (33%)	0	0
Fatigue or asthenia*	120 (62%)	8 (4%)	0	37 (37%)	2 (2%)	0
Vomiting	68 (35%)	5 (3%)	0	18 (18%)	1 (1%)	0
Diarrhoea	62 (32%)	2 (1%)	0	20 (20%)	0	0
Dysgeusia	52 (27%)	0	0	7 (7%)	0	0
Headache	48 (25%)	1 (1%)	0	13 (13%)	0	0
Abdominal pain	42 (22%)	5 (3%)	0	28 (28%)	3 (3%)	0
Decreased appetite	43 (22%)	0	0	11 (11%)	0	0
Constipation	40 (21%)	0	0	20 (20%)	3 (3%)	0
Cough	32 (16%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Arthralgia	29 (15%)	0	0	15 (15%)	0	0
Pyrexia	26 (13%)	0	0	6 (6%)	0	0
Dizziness	25 (13%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Dyspnoea	21 (11%)	2 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Back pain	22 (11%)	0	0	11 (11%)	2 (2%)	0
Dyspepsia	22 (11%)	0	0	8 (8%)	0	0
Abdominal pain upper	21 (11%)	0	0	12 (12%)	0	0
Nasopharyngitis	21 (11%)	0	0	11 (11%)	0	0
Urinary tract infection	17 (9%)	1 (1%)	0	10 (10%)	0	0
Haematological						
Anaemia†	47 (24%)	36 (18%)	2 (1%)	6 (6%)	2 (2%)	0
Neutropenia‡	28 (14%)	8 (4%)	2 (1%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)
Thrombocytopenia§	25 (13%)	2 (1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0
Hypomagnesaemia	28 (14%)	0	0	10 (10%)	0	0
Blood creatinine increased	21 (11%)	0	0	1 (1%)	0	0
Leucopenia	17 (9%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0

Grade 1-2 adverse events, presented as haematological or non-haematological, occurring in at least 10% of patients in either treatment group are shown, together with their associated grade 3 and grade 4 adverse events. The only grade 5 adverse event to occur was in the olaparib group. Data are n (%). Where indicated, the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-preferred terms for some adverse events have been combined. *Includes patients with fatigue and patients with asthenia. †Includes patients with anaemia, haemoglobin decreased, haematocrit decreased, and red blood cell count decreased. ‡Includes patients with neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, neutrophil count decreased, granulocytopenia, and granulocyte count decreased. §Includes patients with thrombocytopenia, and platelet count decreased.

Table 1 Adverse events

	Olaparib (n=195)	Placebo (n=99)
Median relative dose intensity*	98.4% (84.7-99.9)	99.4% (98.1-100.0)
Median daily dose (mg)	597.6 (541.3-600.0)	598.4 (593.0-600.0)
Dose interruptions	88 (45%)	18 (18%)
Dose reductions	49 (25%)	3 (3%)
Discontinuations	21 (11%)	2 (2%)

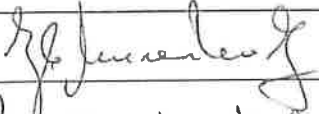
Data are median (IQR) or n (%). *See appendix p 7 for further details on the relative dose intensity

Table 2 Dose modifications and discontinuations owing to adverse events

22. Conclusion (findings)

PFS benefit has been confirmed in patients with germline BRCA mutated high grade serious PSR ovarian cancer in the Study SOLO2 conducted with tablet formulation and further long-term data have been provided in patients with high grade serous PSR ovarian cancer regardless the BRCA mutation status in the Study 19 conducted with the capsule formulation. Study 19 data support the indication in patients including patients beyond gBRCA mutated tumours.

Efficacy in non-mutated BRCA patients has only been provided

	<p>based on Study 19 results, for patients with high grade serous ovarian cancer. However, consistent results have been reported in the SOLO2 study for patients with high grade serous or endometrioid cancer. In addition, the mechanism of action of olaparib and recent evidence on the biologic features of high grade epithelial ovarian tumors support an extension of the indication from "serous" to other histological types.</p>
<p>Applicant (Marketing Authorization Holder)</p>	<p> _____ (signature) Dr. Tsveta Mileukova _____ (full name)</p>

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Лінпарза (міжнародна непатентована назва — олапариб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB SE-151 85 Содертал'є Швеція / Södertälje SE 151 85, Sweden
3. Виробник	Виробництво олапарибу в таблетках (проміжний виробничий етап екструдювання та виробничий етап після екструдювання)/контроль якості (нерозфасований лікарський засіб) АббВі Лімітед / AbbVie Limited KM 58 Каррета 2 Крусе Давіла Барселонета Пуерто-Ріко (PR) 00617, Сполучені Штати / KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States Первинне та вторинне пакування/контроль якості (готовий лікарський засіб)/випуск серії АстраЗенека ЮК Лімітед / AstraZeneca UK Limited Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія / Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom)
4. Проведені дослідження:	■ так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	SOLO-2, Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази III підтримувальної монотерапії олапарибом у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчника з мутацією гена BRCA з повною або частковою відповіддю після проведення хіміотерапії на основі препаратів платини, D0816C00002
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 03.09.2013 по 30.04.2020 (очікувана дата завершення дослідження) включно.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бельгія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Ізраїль, Італія, Японія, Республіка Корея, Нідерланди, Польща, Російська Федерація, Іспанія, Велика Британія, Сполучені Штати Америки

9. Кількість досліджуваних	запланована: 264 фактична: 295 рандомізована пацієнтка/294 пацієнток, які отримали лікування
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета:</p> <p>Оцінити виживаність без прогресування (ВБП) за даними оцінки дослідником за використання модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, скорочено RECIST) версії 1.1 [період: Радіологічні дослідження проводили перед початком дослідження, через кожні 12 тижнів (± 1 тиждень) протягом 72 тижнів, потім через кожні 24 тижні (± 1 тиждень) до об'єктивного прогресування захворювання за результатами радіологічного дослідження.</p> <p>За виживаністю без прогресування (ВБП), оціненою за даними оцінки дослідником за використання модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1, визначити ефективність підтримувальної монотерапії олапарибом у порівнянні з плацебо в пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчника з мутацією гена BRCA з повною або частковою відповіддю після проведення хіміотерапії на основі препаратів платини.</p> <p>Мета оцінки безпеки:</p> <p>Оцінити безпечність і переносимість підтримувальної монотерапії олапарибом у пацієнток із чутливим до препаратів платини рецидивуючим раком яєчника з мутацією гена BRCA з повною або частковою відповіддю після проведення хіміотерапії на основі препаратів платини.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази III для оцінки ефективності олапарибу як підтримувальної терапії у пацієнток із рецидивом за HGSOС (включно з пацієнтками з первинним перитонеальним раком та/або раком фалопієвих труб) чи з ендометріюїдним раком високого ступеня з мутаціями BRCA (документально підтверджена мутація BRCA1 чи BRCA2, що за прогнозами є згубною чи спричиняє підозру щодо згубної дії [відома чи прогнозована згубна дія/спричиняє втрату функції]), які досягнули відповіді після хіміотерапії на основі препаратів платини.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Вік пацієнток, котрі підходять для включення в дослідження: від 18 до 130 років (дорослі пацієнтки, пацієнтки літнього віку).</p> <p>Стать пацієнтів, котрі підходять для включення в дослідження: Жіноча</p> <p>Можливість набору в дослідження здорових добровольців:</p>

	<p>немає</p> <p>Критерії включення:</p> <p>Пацієнткам має виповнитися 18 років.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтки з підтвердженим гістологічним методом рецидивуючим серозним раком яєчника високого ступеня злоякісності (включно з первинним перитонеальним раком та/чи раком маткової труби) або ендометріюїдним раком високого ступеня злоякісності. • Задokumentована мутація в гені BRCA1 або BRCA2, що, як прогнозують або підозрюють, є шкідливою (що, як відомо або за прогнозами, заподіює шкоду/призводить до втрати функції). • Пацієнтки, котрі перед рандомізацією отримали хоча б 2 попередні лінії терапії на основі препаратів платини. <p>Пацієнтки після проведення їм передостаннього курсу хіміотерапії перед включенням у дослідження</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтка повинна бути чутливою до препаратів платини після проведення цієї терапії; її захворювання може прогресувати більше ніж через 6 місяців з моменту отримання нею хіміотерапії на основі препаратів платини востаннє. <p>Пацієнтки після проведення їм останнього курсу хіміотерапії безпосередньо перед рандомізацією в дослідженні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Після завершення цього курсу хіміотерапії в пацієнток, за результатами оцінки, проведеної дослідником, повинна бути відповідь (часткова або повна відповідь, підтверджена даними радіологічного дослідження), або не повинно бути жодних ознак захворювання (у випадку проведення перед хіміотерапією оптимальної циторедукції) і жодних проявів підвищення рівня СА-125. • Пацієнтка повинна отримати хоча б 4 цикли хіміотерапії на основі препаратів платини (наприклад, карбоплатину або цисплатину). • Пацієнтки повинні бути рандомізовані не більше ніж через 8 тижнів після отримання ними хіміотерапії востаннє. <p>Підтримувальну терапію можна розпочинати наприкінці передостаннього курсу терапії на основі препаратів платини, включно з бевацизумабом.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лінпарза (олапариб), перорально, таблетки зеленого кольору, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг і 150 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо-контрольоване дослідження: таблетки, що за своїм зовнішнім виглядом є схожими на таблетки олапарибу кожного дозування.
15. Супутня терапія	Не проводиться

16. Критерії оцінки ефективності	<p>Результати/кінцеві точки</p> <p><u>Первинна змінна:</u></p> <p>ВБП: час від рандомізації до дня об'єктивного прогресування захворювання за даними радіологічного дослідження, що оцінювалося за використання модифікованих Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1, або до смерті (з будь-якої причини, коли немає прогресування), незалежно від того, чи пацієнтка до прогресування захворювання припинить отримувати рандомізовану терапію або отримуватиме іншу протипухлинну терапію.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><u>Змінні при оцінці безпеки:</u></p> <p>Небажані явища (НЯ), серйозні небажані явища (СНЯ), небажані явища, що потребують скасування препарату, інші небажані явища, визначення основних фізіологічних показників у лабораторії та реєстрації ЕКГ.</p>
18. Статистичні методи	<p>ВБП аналізували за використання логрангового критерію, стратифікованого за відповіддю на попередню хіміотерапію на основі препаратів платини (ПВ або ЧВ) і часом до прогресування захворювання (від >6 до 12 місяців і >12 місяців) при проведенні передостаннього курсу хіміотерапії на основі препаратів платини перед набором пацієнток у дослідження, використовуючи метод Бреслоу для повторюваних даних. Відношення ризиків (HR) і ДІ оцінювали за використання моделі пропорційних ризиків Кокса (використовуючи метод Ефрона для повторюваних даних і змінні стратифікації як коваріати). ДІ розраховували через профіль функції правдоподібності. Було представлено відношення ризиків (для олапарибу і плацебо) разом із відповідним 95 % ДІ і р-значенням (відношення ризиків менше 1 свідчило про зменшення ризику в пацієнток, котрим був призначений олапариб). Для кожної групи лікування була представлена побудована методом Каплана-Мейєра крива ВБП. Якщо р-значення для різних терапій, що спостерігалось, було <0,025 (односторонній тест), результат вважався статистично значущим. Як виключні правила у первинному аналізі, ВБП визначали як час від рандомізації до дня об'єктивного прогресування захворювання за даними радіологічного дослідження, що оцінювалося за використання Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST), або до смерті (з будь-якої причини, коли немає прогресування), незалежно від того, чи пацієнтка до прогресування захворювання (тобто дня прогресування за критеріями RECIST/смерті або дня цензурування даних рандомізації + 1 день) припинить отримувати рандомізовану терапію або отримуватиме іншу протипухлинну терапію. Дані</p>

	<p>від пацієнок, чиє захворювання не прогресувало, або які не померли під час проведення аналізу, або чиє захворювання прогресувало, або котрі померли після того, як були пропущені два чи більше візитів, цензуруються під час проведення останньої оцінки даних, що піддаються оцінці за використання критеріїв RECIST, або в день 1 у випадку відсутності візитів, під час яких були одержані дані, що піддаються оцінці. Якщо в пацієнтки немає візитів, під час яких були одержані дані, що піддаються оцінці, або якщо їй не проводили оцінку перед початком дослідження, дані від неї цензуруватимуться в день 1, якщо вона не помре не більше ніж за два візити до початку дослідження (вікно візитів може бути 25 тижнів).</p>																																																																																																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</p>	<p>Таблиця 6: SOLO2 (таблетована форма): Резюме демографічних даних та характеристик пацієнтів на початку дослідження (Повна вибірка для аналізу)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 196)</th> <th>Плацебо (N = 99)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Демографічні дані</td> </tr> <tr> <td>Вік (роки)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення (СВ)</td> <td>57,0 (9,20)</td> <td>56,6 (8,90)</td> </tr> <tr> <td>Медіана (діапазон)</td> <td>56,0 (28–83)</td> <td>56,0 (39–78)</td> </tr> <tr> <td>Вікова група (роки), n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 50</td> <td>38 (19,4)</td> <td>25 (25,3)</td> </tr> <tr> <td>Від ≥ 50 до < 65</td> <td>118 (60,2)</td> <td>52 (52,5)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65</td> <td>40 (20,4)</td> <td>22 (22,2)</td> </tr> <tr> <td>Раса, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Білошкірі</td> <td>173 (88,3)</td> <td>91 (91,9)</td> </tr> <tr> <td>Темношкірі/афроамериканці</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Азіати</td> <td>22 (11,2)</td> <td>7 (7,1)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна група, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>10 (5,1)</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>186 (94,9)</td> <td>98 (99,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Характеристика захворювання</td> </tr> <tr> <td>Загальний стан за ECOG, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(0) Нормальна активність</td> <td>162 (82,7)</td> <td>77 (77,8)</td> </tr> <tr> <td>(1) Обмежена активність</td> <td>32 (16,3)</td> <td>22 (22,2)</td> </tr> <tr> <td>(2) Знаходження в ліжку ≥ 50 % часу</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Невідомо</td> <td>2 (1,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Гістологічний тип, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Серозний</td> <td>183 (93,4)</td> <td>86 (86,9)</td> </tr> <tr> <td>Ендометриїдний</td> <td>9 (4,5)</td> <td>8 (8,1)</td> </tr> <tr> <td>Змішаний, епітеліальний</td> <td>3 (1,5)</td> <td>4 (4,0)</td> </tr> <tr> <td>Інше</td> <td>0</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Серозний, папілярний, ендометриїдний</td> <td>0</td> <td>1 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Невідомо</td> <td>1 (0,5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Значення СА-125 на початку дослідження, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤ VMH</td> <td>160 (81,6)</td> <td>89 (89,9)</td> </tr> </tbody> </table>		Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 196)	Плацебо (N = 99)	Демографічні дані			Вік (роки)			Середнє значення (СВ)	57,0 (9,20)	56,6 (8,90)	Медіана (діапазон)	56,0 (28–83)	56,0 (39–78)	Вікова група (роки), n (%)			< 50	38 (19,4)	25 (25,3)	Від ≥ 50 до < 65	118 (60,2)	52 (52,5)	≥ 65	40 (20,4)	22 (22,2)	Раса, n (%)			Білошкірі	173 (88,3)	91 (91,9)	Темношкірі/афроамериканці	1 (0,5)	0	Азіати	22 (11,2)	7 (7,1)	Інші	0	1 (1,0)	Етнічна група, n (%)			Латиноамериканці	10 (5,1)	1 (1,0)	Інші	186 (94,9)	98 (99,0)	Характеристика захворювання			Загальний стан за ECOG, n (%)			(0) Нормальна активність	162 (82,7)	77 (77,8)	(1) Обмежена активність	32 (16,3)	22 (22,2)	(2) Знаходження в ліжку ≥ 50 % часу	0	0	Невідомо	2 (1,0)	0	Гістологічний тип, n (%)			Серозний	183 (93,4)	86 (86,9)	Ендометриїдний	9 (4,5)	8 (8,1)	Змішаний, епітеліальний	3 (1,5)	4 (4,0)	Інше	0	1 (1,0)	Серозний, папілярний, ендометриїдний	0	1 (1,0)	Невідомо	1 (0,5)	0	Значення СА-125 на початку дослідження, n (%)			≤ VMH	160 (81,6)	89 (89,9)
	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 196)	Плацебо (N = 99)																																																																																															
Демографічні дані																																																																																																	
Вік (роки)																																																																																																	
Середнє значення (СВ)	57,0 (9,20)	56,6 (8,90)																																																																																															
Медіана (діапазон)	56,0 (28–83)	56,0 (39–78)																																																																																															
Вікова група (роки), n (%)																																																																																																	
< 50	38 (19,4)	25 (25,3)																																																																																															
Від ≥ 50 до < 65	118 (60,2)	52 (52,5)																																																																																															
≥ 65	40 (20,4)	22 (22,2)																																																																																															
Раса, n (%)																																																																																																	
Білошкірі	173 (88,3)	91 (91,9)																																																																																															
Темношкірі/афроамериканці	1 (0,5)	0																																																																																															
Азіати	22 (11,2)	7 (7,1)																																																																																															
Інші	0	1 (1,0)																																																																																															
Етнічна група, n (%)																																																																																																	
Латиноамериканці	10 (5,1)	1 (1,0)																																																																																															
Інші	186 (94,9)	98 (99,0)																																																																																															
Характеристика захворювання																																																																																																	
Загальний стан за ECOG, n (%)																																																																																																	
(0) Нормальна активність	162 (82,7)	77 (77,8)																																																																																															
(1) Обмежена активність	32 (16,3)	22 (22,2)																																																																																															
(2) Знаходження в ліжку ≥ 50 % часу	0	0																																																																																															
Невідомо	2 (1,0)	0																																																																																															
Гістологічний тип, n (%)																																																																																																	
Серозний	183 (93,4)	86 (86,9)																																																																																															
Ендометриїдний	9 (4,5)	8 (8,1)																																																																																															
Змішаний, епітеліальний	3 (1,5)	4 (4,0)																																																																																															
Інше	0	1 (1,0)																																																																																															
Серозний, папілярний, ендометриїдний	0	1 (1,0)																																																																																															
Невідомо	1 (0,5)	0																																																																																															
Значення СА-125 на початку дослідження, n (%)																																																																																																	
≤ VMH	160 (81,6)	89 (89,9)																																																																																															

	> VMH	34 (17,3)	10 (10,1)
	Невідомо	2 (1,0)	0
		Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 196)	Плацебо (N = 99)
	Характеристики пухлини		
	Локалізація первинної пухлини, n (%)		
	Яєчник	162 (82,7)	86 (86,9)
	Фалопієви труби	13 (6,6)	4 (4,0)
	Первинно очеревина	18 (9,2)	9 (9,1)
	Інше	2 (1,0)	0
	Невідомо	1 (0,5)	0
	Пацієнти з цільовим ураженням діаметром ≥ 2 см на початку дослідження, n (%)	30 (15,3)	18 (18,2)
	Попереднє лікування		
	Відповідь на попередню хіміотерапію препаратами платини (zareєстровано під час рандомізації за допомогою IVRS) ^a , n (%)		
	ЧВ	105 (53,6)	52 (52,5)
	ПВ	91 (46,4)	47 (47,5)
	Час до прогресування захворювання під час передостанньої хіміотерапії препаратами платини перед включенням (zareєстровано під час рандомізації за допомогою IVRS), n (%)		
	Від > 6 до ≤ 12 місяців	79 (40,3)	40 (40,4)
	> 12 місяців	117 (59,7)	59 (59,6)
	Час від попередньої хіміотерапії препаратами платини до рандомізації, n (%)		
	≤ 8 тижнів	187 (95,4)	97 (98,0)
	> 8 тижнів	8 (4,1)	2 (2,0)
	Невідомо	1 (0,5)	0
	Попереднє застосування бевацизумабу, n (%)		
	Так	33 (16,8)	20 (20,2)
	Ні	163 (83,2)	79 (79,8)
20. Результати ефективності	Аналіз ефективності був проведений після того, як дослідник оцінив 187 випадків прогресування захворювання або смерті (після отримання 63 % даних, у 107 [55 %] зі 196 пацієток у групі, що отримувала олапариб, і у 80 [81 %] з 99 пацієток у групі, яка отримувала плацебо). Фактично випадків виживаності без прогресування було на п'ять (2,6 %) менше ніж було вказано в статистичному плані (близько 192 випадків). Медіана періоду подальшого спостереження для оцінки виживаності без прогресування (час від рандомізації до дня цензурування) становила 22,1 місяця в групі, що		

отримувала олапариб, і 22,2 місяця в групі, яка отримувала плацебо. Медіана виживаності без прогресування, що оцінювалася дослідником, була значно більшою в групі, що отримувала олапариб аніж у групі, яка отримувала плацебо (19,1 місяця при застосуванні олапарибу і 5,5 місяців при застосуванні плацебо; відношення ризиків (HR), 0,30 [95 % ДІ, 0,22-0,41], $p < 0,0001$; рисунок 1A). За даними оцінки виживаності методом Каплана-Мейєра, 12-місячна виживаність без прогресування складала 65% у групі, що отримувала олапариб, і 21 % у групі, яка отримувала плацебо; 24-місячна виживаність без прогресування складала 43 % і 15 %. Аналіз чутливості показника виживаності без прогресування зі зміщенням результату при зміні вибірки при оцінці, яку проводили засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії (151 випадок у 295 пацієнток, 81 явище у 196 пацієнток у групі олапарибу та 70 явищ у 99 пацієнток у групі плацебо; 51 % зрілості) також показали, що медіана виживаності без прогресування була значно довшою у пацієнтів, які отримували олапариб порівняно з плацебо (30,2 місяці проти 5,5 місяців, рисунок 1B). Був проведений аналіз чутливості, яким вносилися консервативна поправка на інформативне цензурування, щоб визначити можливий вплив інформативного цензурування на результати засліпленої оцінки, що проводили в незалежній центральній лабораторії. Оцінки в попередньо визначених підгрупах проводили в цьому дослідженні в підгрупах, що отримували терапію бевацизумабом перед проведенням їм останнього курсу терапії на основі препаратів платини, що передували рандомізації, або які не отримували цієї терапії бевацизумабом, а також у пацієнток зі шкідливою мутацією гена BRCA1/2, шкідливість якою була підтверджена компанією «Міріад» (Myriad), або з підозрюваною шкідливою мутацією гена BRCA1/2. Узагалі, показник ВБП в усіх підгрупах був у групі, що отримувала олапариб, статистично значущо більшим аніж у групі, яка отримувала плацебо; в усіх попередньо визначених підгрупах у пацієнток, котрі отримували олапариб, спостерігалось значне зменшення ризику прогресування захворювання або настання смерті (від 48 % до 86 %). Жодна підгрупа не отримала жодної користі, яка не була отримана в загальній популяції.

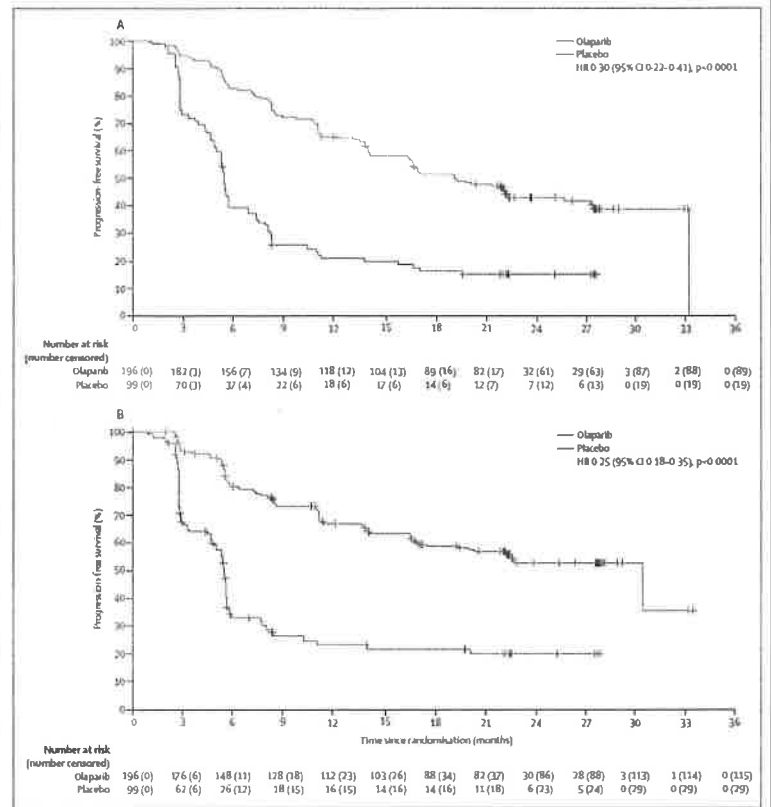


Рисунок 1. Оцінки виживаності без прогресування методом Каплана-Мейєра (А) дослідником і (В) засліпленим методом у незалежній центральній лабораторії. HR – відношення ризиків.

Olaparib — олапариб; placebo — плацебо; 95 % CI — 95 % ДІ% progression free survival — виживаність без прогресування; number at risk (number censored) — кількість пацієнтів у групі ризику (цензурована кількість); time since randomisation (months) — час з моменту рандомізації (місяці).

21. Результати безпеки

Медіана тривалості лікування становила 19,4 місяці у групі, що отримувала олапариб, і 5,6 місяців у групі, що отримувала плацебо. Найбільш поширеними небажаними явищами 1–2 ступеня за СТСАЕ в обох групах була нудота, втомлюваність чи астенія, блювання, біль у животі та діарея (таблиця 1). Проте загальна частота виникнення небажаних явищ 3–5 ступенів була низькою в обох групах. Найбільш поширеним небажаним явищем ≥ 3 ступеня тяжкості у групі олапарибу була анемія (таблиця 1). Тридцять п'ятьом (18 %) пацієнткам у групі, що отримувала олапариб, і одній (1 %) пацієнтці в групі, що отримувала плацебо, була проведена гемотрансфузія. Частота виникнення нейтропенії та тромбоцитопенії 3 ступеня тяжкості або більш тяжких не відрізнялася між групами (таблиця 1). Серйозні небажані явища виникли в 35 (18 %) пацієток у групі, що отримувала олапариб, і у восьми (8 %) пацієток у групі, що отримувала плацебо. Найбільш поширеними серйозними небажаними явищами в групі, що отримувала олапариб, були анемія (сім [4 %] пацієток), біль у животі (три [2 %] пацієтки) і кишкова непрохідність (три [2 %] пацієтки). Найбільш поширеними явищами в групі, що отримувала плацебо, були закреп (дві [2 %] пацієтки) і кишкова непрохідність (дві [2 %] пацієтки).

В однієї (1 %) пацієнтки в групі, що отримувала олапариб, виникло небажане явище, пов'язане з лікуванням (гострий мієлоїдний лейкоз), з фатальним наслідком (5 ступінь). Жодних інших небажаних явищ, що призводили до смерті, не було. Частота виникнення в досліджуваній популяції гострого мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому і хронічного мієломоноцитарного лейкозу в період дослідження і довгострокового подальшого спостереження становила чотири (2 %) пацієнтки в групі, що отримувала олапариб (два випадки [1 %] гострого мієлоїдного лейкозу, один випадок [1 %] мієлодиспластичного синдрому і один випадок [1 %] хронічного мієломоноцитарного лейкозу), і чотири (4 %) пацієнтки в групі, яка отримувала плацебо (один випадок [1 %] гострого мієлоїдного лейкозу і три випадки [3 %] мієлодиспластичного синдрому). Частота виникнення всіх вторинних злоякісних новоутворень у період дослідження і довгострокового подальшого спостереження загалом становила шість (3 %) пацієнток у групі, що отримувала олапариб, і п'ять (5 %) пацієнток у групі, що отримувала плацебо. Небажані явища, що призводили до припинення введення препарату, в групі, яка отримувала олапариб, виникали частіше, ніж у групі, яка отримувала плацебо (таблиця 2). Так само, в групі, що отримувала олапариб, дозу після виникнення небажаних явищ зменшували частіше, ніж у групі, що отримувала плацебо (таблиця 2). Частка пацієнток у групі, що отримувала олапариб, котрим досліджуваний лікарський засіб був відмінений через виникнення проявів токсичності, була більшою, ніж у групі, що отримувала плацебо (таблиця 2). Анемія (шість [3 %] пацієнток) і нейтропенія (дві [1 %] пацієнтки) були найбільш поширеними небажаними явищами, що призводили до скасування препарату в групі, що отримувала олапариб. Небажаними явищами, що призводили до скасування препарату в групі, що отримувала плацебо, були інвазивний протоковий рак молочної залози (одна [1 %] пацієнтка) і тромбоцитопенія (одна [1 %] пацієнтка).

	Олапариб (n = 195)			Плацебо (n = 99)		
	1-2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь	1-2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Будь-яке небажане явище	120 (62%)	63 (32%)	8 (4%)	76 (77%)	15 (15%)	3 (3%)
Негематологічне						
Нудота	143 (73%)	5 (3%)	0	33 (33%)	0	0
Втома чи астенія*	120 (62%)	8 (4%)	0	37 (37%)	2 (2%)	0
Блювання	68 (35%)	5 (3%)	0	18 (18%)	1 (1%)	0
Діарея	62 (32%)	2 (1%)	0	20 (20%)	0	0
Дисгевзія	52 (27%)	0	0	7 (7%)	0	0
Головний біль	48 (25%)	1 (1%)	0	13 (13%)	0	0
Біль у животі	42 (22%)	5 (3%)	0	28 (28%)	3 (3%)	0
Зниження апетиту	43 (22%)	0	0	11 (11%)	0	0
Закреп	40 (21%)	0	0	20 (20%)	3 (3%)	0
Кашель	32 (16%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Артралгія	29 (15%)	0	0	15 (15%)	0	0
Пірексія	26 (13%)	0	0	6 (6%)	0	0
Запаморочення	25 (13%)	1 (1%)	0	5 (5%)	0	0
Задихка	21 (11%)	2 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Біль у спині	22 (11%)	0	0	11 (11%)	2 (2%)	0
Диспепсія	22 (11%)	0	0	8 (8%)	0	0
Біль у верхній частині	21 (11%)	0	0	12 (12%)	0	0

животі						
Назофарингіт	21 (11 %)	0	0	11 (11 %)	0	0
Інфекція сечовивідних шляхів	17 (9 %)	1 (1 %)	0	10 (10 %)	0	0
Гепатологічні						
Анемія†	47 (24 %)	36 (18 %)	2 (1 %)	6 (6 %)	2 (2 %)	0
Нейтропенія‡	28 (14 %)	8 (4 %)	2 (1 %)	2 (2 %)	3 (3 %)	1 (1 %)
Тромбоцитопенія§	25 (13 %)	2 (1 %)	0	2 (2 %)	1 (1 %)	0
Гіпомагніємія	28 (14 %)	0	0	10 (10 %)	0	0
Підвищення рівня креатиніну у крові	21 (11 %)	0	0	1 (1 %)	0	0
Лейкопенія	17 (9 %)	2 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0	0

Показані небажані явища 1–2 ступеня, представлені як гематологічні чи негематологічні, що виникають принаймні у 10 % пацієнтів у будь-якій з груп лікування, а також пов'язані з ними небажані явища 3 та 4 ступеня. Єдине небажане явище 5 ступеню, що виникло, відбулося у групі олапарибу. Дані представлені як n (%). Якщо зазначено посилання на медичний словник регуляторної діяльності (MedDRA), переважні терміни для деяких небажаних явищ комбінувалися. *Належать пацієнти з втомою та пацієнти з астеною. †Належать пацієнти з анемією, зниженням рівня гемоглобіну та зниженням кількості еритроцитів. ‡Належать пацієнти з нейтропенією, фебрильною нейтропенією, нейтропенічним сепсисом, зниженням кількості нейтрофілів, гранулоцитопенією та зниженням кількості гранулоцитів. §Належать пацієнти з тромбоцитопенією та зниженням кількості тромбоцитів.

Таблиця 1. Небажані явища

	Олапариб (n = 195)	Плацебо (n = 99)
Медіана відносної інтенсивності дози*	98,4 % (84,7–99,9)	99,4 % (98,1–100,0)
Медіана добової дози (мг)	597,6 (541,3–600,0)	598,4 (593,0–600,0)
Призупинення застосування	88 (45 %)	18 (18 %)
Зниження дози	49 (25 %)	3 (3 %)
Скасування препарату	21 (11 %)	2 (2 %)

Дані — це медіана (IQR) чи n (%). * Див. додаток на стор. 7 для отримання інформації про відносну інтенсивність дози.

Таблиця 2. Зміни в дозуванні і скасування препарату через виникнення небажаних явищ

22. Висновок (заключення)

У дослідженні SOLO2, що проводили з застосуванням таблеток, був підтверджений позитивний вплив на ВБП у пацієнок із чутливим до препаратів платини рецидивуючим серозним раком яєчника високого ступеня злоякісності з генеративною мутацією гена BRCA, й у дослідженні Study 19, що проводили з застосуванням капсул, були одержані додаткові дані довгострокового спостереження в пацієнок із чутливим до препаратів платини рецидивуючим серозним раком яєчника високого ступеня злоякісності незалежно від мутаційного статусу гена BRCA. Дані дослідження Study 19 свідчать про можливість призначення препарату пацієнтам, включно з пацієнтами з пухлинами, що не мають генеративних мутацій гена BRCA.

Ефективність у пацієнтів без мутацій гена BRCA встановлена лише на основі результатів дослідження Study 19. Цією групою є пацієнки із серозним раком яєчника високого ступеня злоякісності. Однак про подібні результати повідомляють і в дослідженні SOLO2 в пацієнок із серозним або ендометріоїдним раком високого ступеня злоякісності. Окрім того, механізм дії олапарибу і нещодавно одержані

	дані про біологічні характеристики епітеліальних пухлин яєчника високого ступеня злоякісності свідчать про можливість розширення показань з включенням до них поряд із «серозним» інших гістологічних типів.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	/підпис/ _____ (підпис) <u>Др. Цвєта Міленкова (Dr. Tsveta Milenkova)</u> (П.І.Б.)

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною



Clinical Trial Report

1. Name of medicinal product (Marketing Authorisation number, if any)	Lynparza (international non-proprietary name olaparib)
2. Applicant	AstraZeneca AB Södertälje SE 151 85 Sweden
3. Manufacturer	<p>Manufacture of olaparib tablets (extrudate intermediate and post-extrusion manufacturing steps)/Quality control testing (bulk drug product)</p> <p>AbbVie Limited KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States</p> <p>Primary and secondary packing /Quality control testing (finished drug product)/Batch Release</p> <p>AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield SK10 2NA United Kingdom</p>
4. Conducted studies:	<input checked="" type="checkbox"/> yes
1) type of medicinal product for which registration was conducted or planned to be conducted	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier)
5. Full title of the clinical trial, code number of the clinical trial	OlympiAD, A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations, D0819C00003
6. Clinical trial phase	III
7. Clinical trial time frame	from 27/03/2014 through (estimated study completion date) 31/12/2019
8. Countries where the clinical trial was conducted	Bulgaria, China, Czechia, France, Hungary, Italy, Japan, Korea, Republic of, Mexico, Peru, Poland, Romania, Russian Federation, Spain, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom, United States
9. Number of subjects	planned: 310 actual:302 (205 Olaparib/95 chemotherapy)
10. Primary and secondary objectives of	<u>Primary objective:</u>

the clinical trial	<p>The primary objective of the study was to determine the efficacy of single agent olaparib versus physician's choice chemotherapy (capecitabine, vinorelbine or eribulin) by progression-free survival (PFS) using blinded independent central review (BICR) data assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1).</p> <p><u>Safety objective:</u></p> <p>To assess the safety and tolerability of single agent olaparib versus physician's choice chemotherapy (capecitabine, vinorelbine or eribulin).</p>
11. Clinical trial design	<p>This was a Phase III, open-label, randomised, controlled, multi-centre study of patients with metastatic breast cancer and gBRCAm, designed to assess the efficacy and safety of single agent olaparib versus standard of care (study physician's choice of capecitabine, vinorelbine or eribulin).</p>
12. Key inclusion criteria	<p>Ages Eligible for Study: 18 Years to 99 Years (Adult, Older Adult)</p> <p>Sexes Eligible for Study: All</p> <p>Accepts Healthy Volunteers: No</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 that is predicted to be deleterious or suspected deleterious. • Histologically or cytologically confirmed breast cancer with evidence of metastatic disease. • Prior therapy with an anthracycline and a taxane in either an adjuvant or metastatic setting. • Prior platinum allowed as long as no breast cancer progression occurred on treatment or if given in adjuvant/neoadjuvant setting at least 12 months from last dose to study entry elapsed. • ER/PR breast cancer positive patients must have received and progressed on at least one endocrine therapy (adjuvant or metastatic), or have disease that the treating physician believes to be inappropriate for endocrine therapy. • ECOG performance status 0-1. • Adequate bone marrow, kidney and liver function.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p>Lynparza (olaparib), oral, 100 and 150mg green, film-coated tablets</p>
14. Comparator, dose, method of administration, strength	<p>Physician's choice chemotherapy: Capecitabine 2500 mg/m² d1-14 q 21, or Vinorelbine 30 mg/m² d1,8 q 21, or Eribulin 1.4 mg/m² d1,8 q 21</p>
15. Concomitant therapy	<p>n/a</p>
16. Efficacy endpoints	<p>Outcomes/endpoints</p>

	<p>Primary outcome variable:</p> <p>PFS: the time from randomisation until the date of objective radiological disease progression according to RECIST version 1.1, or to death (by any cause in the absence of disease progression), regardless of whether the patient withdraws from randomised therapy or receives another cancer therapy prior to disease progression.</p>
17. Safety endpoints	<p>Safety outcome variables:</p> <p>Safety and tolerability of olaparib by assessment of adverse events graded by CTCAE, physical examination, vital signs, (blood pressure, electrocardiogram), laboratory parameters (clinical chemistry and haematology)</p>
18. Statistical methods	<p>The primary analysis of PFS was based on the BICR of the radiological scans. A sensitivity analysis of PFS based on Investigator-recorded assessments was also to be carried out. Progression-free survival was to be analysed when approximately 230 progression events had occurred, based on the BICR data. Patients who had not progressed or died at the time of analysis were censored at the time of the latest date of assessment from their last evaluable RECIST version 1.1 assessment.</p> <p>Progression-free survival was analysed using a log-rank test stratified by whether a patient had received prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer (yes/no), ER and/or PgR positive versus ER and PgR negative, and prior platinum for breast cancer (yes/no), for generation of the p-value and using the Breslow approach for handling ties.</p> <p>Although it was expected that there would be enough PFS events in each strata to allow a meaningful analysis, if a stratum for either treatment arm contains less than 5 events, then a pooling strategy had to be employed to remove one or more stratification factors from the primary analysis. Stratification factors were to be removed in the following</p> <p>The primary analysis of PFS was based on the BICR of the radiological scans. A sensitivity analysis of PFS based on Investigator-recorded assessments was also to be carried out. Progression-free survival was to be analysed when approximately 230 progression events had occurred, based on the BICR data. Patients who had not progressed or died at the time of analysis were censored at the time of the latest date of assessment from their last evaluable RECIST version 1.1 assessment.</p> <p>Progression-free survival was analysed using a log-rank test stratified by whether a patient had received prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer (yes/no), ER and/or PgR positive versus ER and PgR negative, and prior platinum for breast cancer (yes/no), for generation of the p-value and using</p>

the Breslow approach for handling ties.

Although it was expected that there would be enough PFS events in each strata to allow a meaningful analysis, if a stratum for either treatment arm contains less than 5 events, then a pooling strategy had to be employed to remove one or more stratification factors from the primary analysis. Stratification factors were to be removed in the following order until there were at least 5 events in each stratum for either treatment arm: prior platinum for breast cancer (yes/no), ER and/or PgR positive versus ER and PgR negative, prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer (yes/no).

The HR (olaparib versus chemotherapy), 95% CI and p-value were to be presented (an HR of less than 1 favoured olaparib). A Kaplan-Meier plot of PFS was to be presented by treatment arm. Summaries of the number and percentage of patients experiencing a PFS event and the type of event (RECIST or death) were to be provided along with median PFS for each treatment arm. The assumption of proportionality was assessed. Proportionality was to be tested firstly by producing plots of complementary log-log (survival function) versus log (time) and if these raised concerns, a Cox proportional hazards model including a time-dependent covariate would be fitted to assess the extent to which this represents random variation.

The estimated PFS rates at 6 months and 12 months were to be summarised (using the Kaplan-Meier curve) and presented by treatment arm.

19. Demographic data of the study population (sex, age, race, etc.)

	FAS		Myriad CDx gBRCAm	
	Olaparib 300 mg bd (n=205)	Physician's choice* (n=97)	Olaparib 300 mg bd (n=202)	Physician's choice* (n=95)
Demographics				
Age (years)				
Mean (SD)	45.0 (10.9)	45.9 (10.3)	45.2 (10.9)	46.0 (10.4)
Median (range)	44.0 (22 - 76)	45.0 (24 - 68)	44.0 (22 - 76)	45.0 (24 - 68)
Age arm (years), n (%)				
<50	138 (67.3)	63 (64.9)	136 (67.3)	62 (65.3)
≥50 to <65	56 (27.3)	30 (30.9)	55 (27.2)	29 (30.5)
≥65	11 (5.4)	4 (4.1)	11 (5.4)	4 (4.2)
Sex, n (%)				
Female	200 (97.6)	95 (97.9)	197 (97.5)	93 (97.9)
Male	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)
Race, n (%)				
White	134 (65.4)	63 (64.9)	132 (65.3)	61 (64.2)
Asian	66 (32.2)	28 (28.9)	65 (32.2)	28 (29.5)
Black/African American	1 (0.5)	4 (4.1)	1 (0.5)	4 (4.2)
Other	4 (2.0)	2 (2.1)	4 (2.0)	2 (2.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	11 (5.4)	6 (6.2)	11 (5.4)	6 (6.3)
Not Hispanic or Latino	194 (94.6)	91 (93.8)	191 (94.6)	89 (93.7)
Disease characteristics				
ECOG performance status, n (%)				
(0) Normal activity	148 (72.2)	62 (63.9)	146 (72.3)	60 (63.2)
(1) Restricted activity	57 (27.8)	35 (36.1)	56 (27.7)	35 (36.8)
Myriad germline BRCA status				
BRCA1	114 (55.6)	50 (51.5)	114 (56.4)	50 (52.6)
BRCA2	84 (41.0)	45 (46.4)	84 (41.6)	45 (47.4)
BRCA1 and BRCA2	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0
Missing ^b	3 (1.5)	2 (2.1)	NA	NA
Tumour characteristics				
Tumour grade at diagnosis				
Well Differentiated (G1)	5 (2.4)	2 (2.1)	5 (2.5)	2 (2.1)
Moderately Differentiated (G2)	52 (25.4)	23 (23.7)	52 (25.7)	22 (23.2)
Poorly Differentiated (G3)	100 (52.7)	55 (56.7)	106 (52.5)	54 (56.8)
Undifferentiated (G4)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	0
Unassessable (GX)	27 (13.2)	15 (15.5)	26 (12.9)	15 (15.8)
Missing	9 (4.4)	2 (2.1)	9 (4.5)	2 (2.1)

	FAS		Myriad CDx gBRCAm	
	Olaparib 300 mg bd (n=205)	Physician's choice* (n=97)	Olaparib 300 mg bd (n=202)	Physician's choice* (n=95)
At the time of randomisation, was the patient's breast cancer progressing?				
Yes	159 (77.6)	73 (75.3)	157 (77.7)	71 (74.7)
Overall disease classification				
Locally advanced	0	0	0	0
Metastatic	205 (100)	97 (100)	205 (100)	97 (100)
De Novo Metastatic Disease^c				
Yes	26 (12.7)	12 (12.4)	NC	NC
Prior endocrine therapy				
For metastatic disease	68 (33.2)	30 (30.9)	NC	NC
For localised disease (adjuvant and/or neoadjuvant)	80 (39.0)	36 (37.1)	NC	NC
Stratification factors (IVRS data)				
Received prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer^d, n (%)				
No	59 (28.8)	28 (28.9)	NC	NC
Yes	146 (71.2)	69 (71.1)	NC	NC
ER and PgR status^e, n (%)				
ER and/or PgR positive	103 (50.2)	49 (50.5)	103 (51.0)	48 (50.5)
ER and PgR negative	102 (49.8)	48 (49.5)	99 (49.0)	47 (49.5)
Prior use of platinum for breast cancer, n (%)				
Yes	60 (29.3)	26 (26.8)	NC	NC

^a Physician's choice of chemotherapy consisting of either capecitabine, eribulin or vinorelbine.
^b Patients with Missing status were not confirmed as gBRCAm using the Myriad CDx gBRCA test. Within the olaparib arm all 3 cases were determined as BRCA1 by local or CLIA testing and within the physician's choice of chemotherapy arm 1 patient was BRCA1 and 1 patient was BRCA2.
^c Metastatic disease at time of initial diagnosis of breast cancer.
^d According to the electronic case report form data, 68 patients in the olaparib arm and 31 patients in the physician's choice of chemotherapy arm had not received prior chemotherapy regimens for metastatic breast cancer.
^e According to the electronic case report form data, 102 patients in the olaparib arm and 47 patients in the physician's choice of chemotherapy arm were ER and/or PgR positive. Patient E2805008 did not have PgR status assessed but was stratified to the ER negative and PgR negative subgroup for randomisation. The patient was excluded from summaries of eCRF data.
^f According to the electronic case report form data, 55 patients in the olaparib arm and 21 patients in the physician's choice of chemotherapy arm had prior use of platinum for breast cancer.
 bd Twice daily; BRCA Breast cancer susceptibility gene; CDx Companion diagnostic; CLIA Clinical laboratory improvement amendments; ECOG Eastern cooperative oncology arm; eCRF electronic case report form; ER Estrogen receptor; FAS Full analysis set; gBRCA Germline BRCA; IVRS Interactive Voice Response System; NA Not applicable; NC Not calculated; PgR Progesterone receptor; SD Standard deviation.

20. Efficacy outcomes

The primary end point was assessed after 234 of the 302 patients (77.5%) had had disease progression (assessed by blinded independent central review) or had died. At the time of this analysis, median progression-free survival was significantly longer in the olaparib group than in the standard-therapy group (7.0 months vs. 4.2 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.58; 95% confidence interval [CI], 0.43 to 0.80; $P < 0.001$) (Fig. 1A). Progression-free survival results that were based on investigator assessment were consistent with results based on blinded independent central review; on the basis of investigator assessment, median progression-free survival was 7.8 months in the olaparib group and 3.8 months in the standard-therapy group (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.36 to 0.68; $P < 0.001$). A sensitivity analysis that excluded the 6 patients in the standard-therapy group who did not receive the assigned treatment also yielded similar results; the hazard ratio for disease progression or death was 0.58 (95% CI, 0.43 to 0.80; $P < 0.001$). At 12 months, 25.9% of the patients in the olaparib group and 15.0% of the patients in the standard-therapy group were free of progression or death. Subgroup analyses of progression-free survival are shown in Figure 2. A total of 94 patients (45.9%) in the olaparib group and 46 patients (47.4%) in the standard therapy group had died at the time of the primary analysis. The median time to death was 19.3 months in the olaparib group and 19.6 months in the standard-therapy group.

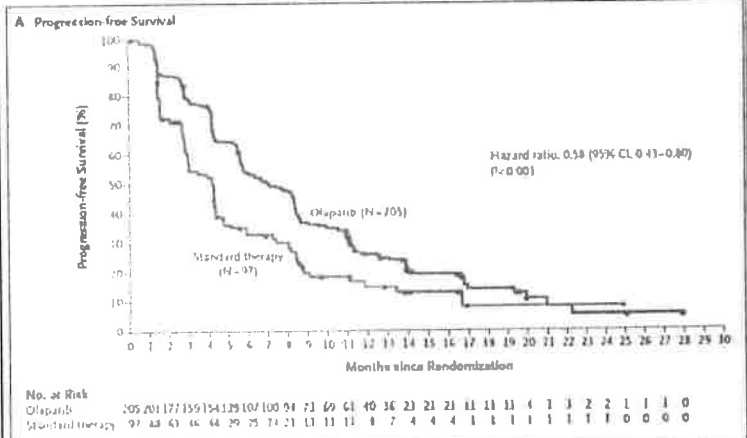


Figure 1A. Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival Panel A shows Kaplan–Meier estimates for progression-free survival (based on blinded independent central review)

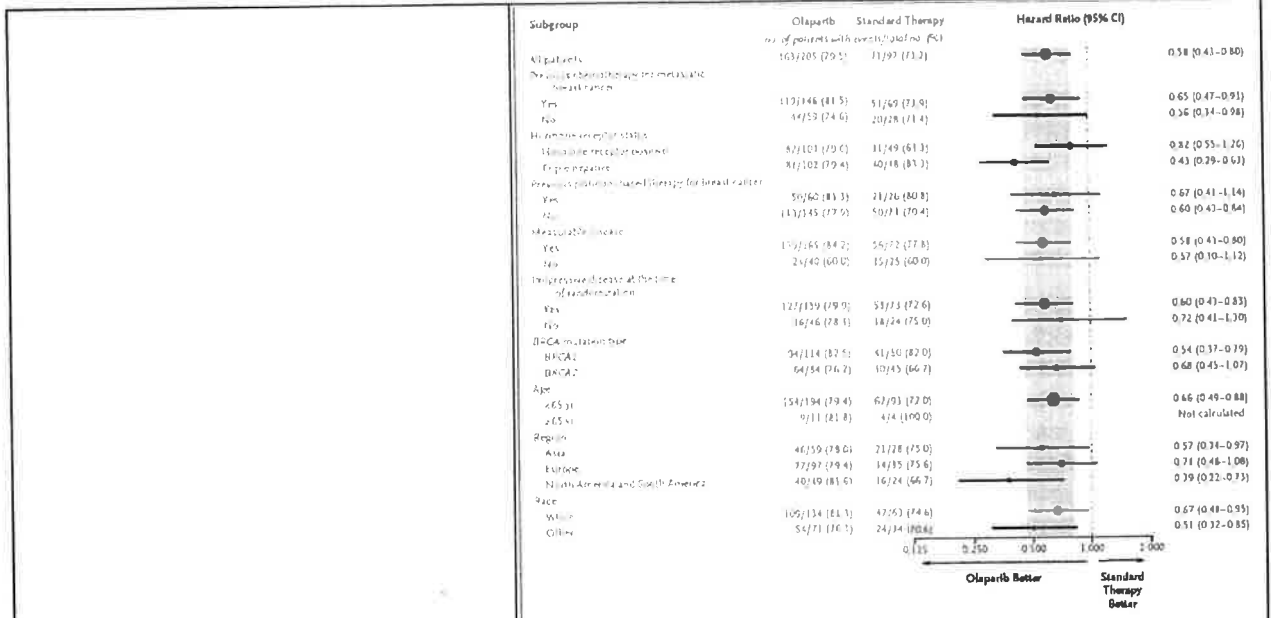


Figure 2. Subgroup Analysis of Progression-free Survival.

21. Safety outcomes

The median total treatment duration was 8.2 months (range, 0.5 to 28.7) in the olaparib group and 3.4 months (range, 0.7 to 23.0) in the standard-therapy group. Table 2 shows data on adverse events of any grade that occurred in at least 15% of patients in either treatment group. Anemia, nausea, vomiting, fatigue, headache, and cough occurred more frequently in the olaparib group than in the standard-therapy group; neutropenia, palmar-plantar erythrodysesthesia, and an increase in liver-function enzymes were more common in the standard-therapy group than in the olaparib group. In the olaparib group, most adverse events were grade 1 or grade 2. The rate of grade 3 or higher adverse events was lower in the olaparib group than in the standard-therapy group (36.6% and 50.5%, respectively) (Table 1). The rates of grade 4 and grade 5 adverse events were 3.4% and 0%, respectively, in the olaparib group and 12.1% and 1.1%, respectively, in the standard therapy group. In addition to those reported in Table 1, other grade 3 or higher adverse events that occurred in at least 2% of patients in either group were leukopenia (which occurred in 2.4% of patients in the olaparib group and 3.3% of patients in the standard-therapy group), dyspnea 1.0% and 3.3%), and a decrease in platelet count (2.4% and 1.1%). Dose reduction was most commonly due to anemia in the olaparib group (in 13.7% of patients) and to palmar-plantar erythrodysesthesia in the standard-therapy group (7.7%). The incidence of treatment discontinuation due to anemia was similar in both groups (2.0% in the olaparib group and 2.2% in the standard-therapy group). Neutropenia led to treatment discontinuation in two patients in the standard-therapy group and in no patients in the olaparib group. (1.0% and 3.3%), and a decrease in platelet count (2.4% and 1.1%). Dose reduction was most commonly due to anemia in the olaparib group (in 13.7% of patients) and to palmar-plantar erythrodysesthesia in the standard-therapy group (7.7%). The

incidence of treatment discontinuation due to anemia was similar in both groups (2.0% in the olaparib group and 2.2% in the standard-therapy group). Neutropenia led to treatment discontinuation in two patients in the standard-therapy group and in no patients in the olaparib group.

Table 1. Summary of Adverse Events.*

Variable	Olaparib Group (N=205)		Standard-Therapy Group (N=91)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number (percent)</i>			
Adverse event				
Any	199 (97.1)	75 (36.6)	88 (96.7)	46 (50.5)
Anemia†	82 (40.0)	33 (16.1)	24 (26.4)	4 (4.4)
Neutropenia‡	56 (27.3)	19 (9.3)	45 (49.5)	24 (26.4)
Decreased white-cell count	33 (16.1)	7 (3.4)	19 (20.9)	9 (9.9)
Nausea	119 (58.0)	0	32 (35.2)	1 (1.1)
Vomiting	61 (29.8)	0	14 (15.4)	1 (1.1)
Diarrhea	42 (20.5)	1 (0.5)	20 (22.0)	0
Decreased appetite	33 (16.1)	0	11 (12.1)	0
Fatigue	59 (28.8)	6 (2.9)	21 (23.1)	1 (1.1)
Headache	41 (20.0)	2 (1.0)	14 (15.4)	2 (2.2)
Pyrexia	29 (14.1)	0	16 (17.6)	0
Cough	35 (17.1)	0	6 (6.6)	0
Increased alanine aminotransferase level	23 (11.2)	3 (1.5)	16 (17.6)	1 (1.1)
Increased aspartate aminotransferase level	19 (9.3)	5 (2.4)	15 (16.5)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia	1 (0.5)	0	19 (20.9)	2 (2.2)
Dose reduction owing to adverse event	52 (25.4)	NA	28 (30.8)	NA
Treatment interruption or delay owing to adverse event	72 (35.1)	NA	25 (27.5)	NA
Treatment discontinuation owing to adverse event	10 (4.9)	NA	7 (7.7)	NA

* The table includes adverse events of any grade that occurred in at least 15% of patients in either treatment group and corresponding grade 3 or higher adverse events, which were graded with the use of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. NA denotes not applicable.

† The anemia category includes anemia, decreased hemoglobin level, decreased hematocrit, decreased red-cell count, and erythropenia.

‡ The neutropenia category includes febrile neutropenia, granulocytopenia, decreased granulocyte count, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and neutropenic infection

22. Conclusion (findings)

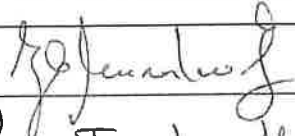
Conclusions on the clinical efficacy:

The results of the different efficacy outcomes in the pivotal OlympiAD study support efficacy of olaparib for the treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutations who have HER2-negative metastatic breast cancer. There was a statistically significant improvement in PFS.

Conclusions on clinical safety

The safety profile of olaparib including patients from OlympiAD is generally consistent with the known safety profile of olaparib. It includes gastrointestinal AEs, hematologic toxicity and general disorders. No new safety signals were identified from patients with gBRCAm HER2-negative metastatic breast cancer. AEs associated with olaparib are generally mild or moderate, manageable with dose modification or standard supportive treatment and rarely requiring treatment discontinuation

Regarding MDS/AML, pneumonitis and new primary malignancies, a causal relationship between olaparib treatment

	and these adverse events has not been established. Therefore, they are still considered as important potential risk for olaparib with ongoing surveillance activities detailed in the RMP.
Applicant (Marketing Authorization Holder)	
	(signature)
	(full name) Dr. Tsveta Mireneva

ЗВІТ

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Лінпарза (міжнародна непатентована назва — олапариб)
2. Заявник	АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB SE-151 85 Содертал'є Швеція / Södertälje SE 151 85, Sweden
3. Виробник	Виробництво олапарибу в таблетках (проміжний виробничий етап екструдкування та виробничий етап після екструдкування) / контроль якості (нерозфасований лікарський засіб) АббВі Лімітед / AbbVie Limited KM 58 Каррете́ра 2 Кру́се Давіла Барселонета Пуерто-Ріко (PR) 00617, Сполучені Штати / KM 58.0 Carretera 2 Cruce Davila Barceloneta Puerto Rico (PR) 00617 United States Первинне та вторинне пакування / контроль якості (готовий лікарський засіб) / випуск серії АстраЗенека ЮК Лімітед / AstraZeneca UK Limited Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія / Silk Road Business Park, Macclesfield, SK10 2NA, United Kingdom
4. Проведені дослідження:	■ так
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	OlupriAD; Рандомізоване відкрите контрольоване багатоцентрове дослідження фази III для оцінки ефективності монотерапії олапарибом проти хіміотерапії за вибором лікаря при лікуванні метастатичного раку молочної залози у пацієнтів із гермінативними мутаціями гена BRCA1/2, D0819C00003
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 27.03.2014 по 31.12.2019 (очікувана дата завершення дослідження) включно.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Болгарія, Китай, Чехія, Франція, Угорщина, Італія, Японія, Корея, Республіка Мексика, Перу, Польща, Румунія, Російська Федерація, Іспанія, Швейцарія, Тайвань, Туреччина, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	запланована: 310 фактична: 302 (205 олапариб/95 хіміотерапія)

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Основна мета:</p> <p>Основна мета дослідження полягала у визначенні ефективності монотерапії олапарибом проти хіміотерапії за вибором лікаря (капецитабін, вінорелбін чи ерибулін) на основі виживаності без прогресування (ВБП) за допомогою даних засліпленого незалежного центрального розгляду (BICR), оцінених за Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST, версія 1.1).</p> <p>Мета оцінки безпеки:</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість монотерапії олапарибом проти хіміотерапії за вибором лікаря (капецитабін, вінорелбін чи ерибулін).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження фази III серед пацієнтів із метастатичним раком молочної залози та gBRCAm, розроблене для оцінки ефективності та безпеки монотерапії олапарибом проти стандарту лікування (за вибором лікаря-дослідника: капецитабін, вінорелбін чи ерибулін).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Вік пацієнток, котрі підходять для включення в дослідження: від 18 до 99 років (дорослі пацієнти, дорослі пацієнтки старшого віку)</p> <p>Стать, прийнятна для дослідження: Всі</p> <p>Можливість набору в дослідження здорових добровольців: немає</p> <p>Критерії включення:</p> <ul style="list-style-type: none">• гермінативна мутація BRCA1 чи BRCA2, що за прогнозами має згубний вплив чи згубність якої підозрюється;• гістологічно чи цитологічно підтверджений рак молочної залози з доказами метастазування;• попередня терапія антрацикліном та таксаном як ад'ювантна терапія чи у разі метастазів.• попередня терапія препаратами платини дозволяється, доки не відбулося прогресування раку молочної залози під час лікування, чи, якщо вона застосовується як ад'ювантна/неoad'ювантна терапія принаймні через 12 місяців після останньої дози, щойно пройде час включення у дослідження;• пацієнти з ЕР/ПР-позитивними пухлинами мали отримувати хоча б одну ендокринну терапію (ад'ювантну або терапію метастатичного ураження), після якої в них мало бути прогресування захворювання, або в них повинне було бути захворювання, що, на думку їхнього лікаря, не піддавалося ендокринній терапії;

	<ul style="list-style-type: none"> • функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0–1; • належна функція кісткового мозку, нирок та печінки.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Лінпарза (олапариб), перорально, таблетки зеленого кольору, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг і 150 мг.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Хіміотерапія за рішенням лікаря: Капецитабін 2500 мг/м ² д1-14, кожен 21 день чи вінорелбін 30 мг/м ² д1, 8, кожен 21 день, чи ерибулін 1,4 мг/м ² д1, 8, кожен 21 день
15. Супутня терапія	Не проводиться
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Результати/кінцеві точки</p> <p>Первинна змінна:</p> <p>ВБП: час від рандомізації до дня об'єктивного прогресування захворювання за даними радіологічного дослідження, що оцінювалося за використання Критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) версії 1.1, або до смерті (з будь-якої причини, коли немає прогресування захворювання), незалежно від того, чи пацієнтка до прогресування захворювання припинить отримувати рандомізовану терапію або отримуватиме іншу протипухлинну терапію.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Змінні при оцінці безпеки:</p> <p>Безпека та переносимість олапарибу шляхом оцінки небажаних явищ, ступінь тяжкості яких розподілений за STCAE, фізикальний огляд, основні фізіологічні показники (артеріальний тиск, електрокардіограма), лабораторні параметри (біохімічний аналіз крові та гематологічні показники)</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинний аналіз ВБП базувався на BICR рентгенологічних знімків. Також мав проводитись аналіз чутливості ВБП на основі оцінок зареєстрованих дослідником. Виживаність без прогресування мала аналізуватися, коли виникало приблизно 230 явищ прогресування на основі даних BICR. Пацієнтки, у яких не відмічалось прогресування чи вони помирали на момент аналізу, викреслювалися з останньої придатної для визначення оцінки за RECIST, версія 1.1 під час найостаннішої оцінки.</p> <p>Виживаність без прогресування аналізувалася за допомогою логрангового критерію, стратифікованого за тим, чи пацієнтка отримувала попередні режими хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози (так/ні), за ER та/або PR-позитивним статусом проти ER та PR-негативного статусу, а також за попередньою терапією препаратами платини з приводу раку молочної залози (так/ні), для формування р-значення та використовуючи підхід Бреслоу для поводження з ідентичними даними.</p> <p>Хоча очікувалося, що буде достатня кількість явищ ВБП у кожній</p>

страті, щоб дозволити проведення інформативного аналізу, якщо страта для будь-якої з груп лікування містить менше 5 явищ, має використовуватися стратегія об'єднання для усунення одного чи більше факторів стратифікації з первинного аналізу. Фактори стратифікації мали усуватися у таких випадках

Первинний аналіз ВБП базувався на BICR рентгенологічних знімків. Також мав проводитись аналіз чутливості ВБП на основі оцінок зареєстрованих дослідником. Вживаність без прогресування мала аналізуватися, коли виникало приблизно 230 явищ прогресування на основі даних BICR. Пацієнтки, у яких не відмічалось прогресування чи вони помирали на момент аналізу, викреслювалися з останньої придатної для визначення оцінки за RECIST, версія 1.1 під час найостаннішої оцінки.

Вживаність без прогресування аналізувалася за допомогою логрангового критерію, стратифікованого за тим, чи пацієнтка отримувала попередні режими хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози (так/ні), за ER та/або PR-позитивним статусом проти ER та PR-негативного статусу, а також за попередньою терапією препаратами платини з приводу раку молочної залози (так/ні), для формування р-значення та використовуючи підхід Бреслоу для поводження з ідентичними даними.

Хоча очікувалося, що буде достатня кількість явищ ВБП у кожній страті, щоб дозволити проведення інформативного аналізу, якщо страта для будь-якої з груп лікування містить менше 5 явищ, має використовуватися стратегія об'єднання для усунення одного чи більше факторів стратифікації з первинного аналізу. Фактори стратифікації мали усуватися у такому порядку, доки у кожній страті будь-якої з груп лікування не було досягнуто 5 явищ: попередня терапія препаратами платини з приводу раку молочної залози (так/ні), ER та/або PR-позитивний статус проти ER та PR-негативного статусу, попередні режими хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози (так/ні).

Треба було надати VP (олапариб проти хіміотерапії), 95 % ДІ та р-значення (VP менше 1 на користь олапарибу). Для кожної групи лікування була представлена побудована методом Каплана-Мейєра крива ВБП. Мали бути представлені зведені дані про кількість і частку пацієнток, у котрих настала подія, пов'язана з ВБП, і тип події (прогресування захворювання на основі критеріїв RECIST або смерть) разом із медіаною ВБП і для кожної групи лікування. Оцінювали припущення про пропорційність. Пропорційність мала в першу чергу випробовуватися шляхом побудови графіків комплементарних подвійних логарифмів (функція виживаності) проти логарифму (час), і, якщо це викликало занепокоєння, треба було б налаштувати модель пропорційних ризиків Кокса, включно з залежною від часу коваріатою, для оцінки ступеню, до якого представлена рандомна варіація.

Оцінена частота ВБП через 6 та 12 місяців мала бути підсумована

(за допомогою кривої Каплана-Мейера) та представлена за групами лікування.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Повна вибірка для аналізу		Myriad CDx gBRCAm	
	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 205)	Вибір лікаря (N = 97)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 202)	Вибір лікаря (N = 95)
Демографічні дані				
Вік (роки)				
Середнє значення (СВ)	45,0 (10,9)	45,9 (10,3)	45,2 (10,9)	46,0 (10,4)
Медіана (діапазон)	44,0 (22-76)	45,0 (24-68)	44,0 (22-76)	45,0 (24-68)
Вікова група (роки), n (%)				
< 50	138 (67,3)	63 (64,9)	136 (67,3)	62 (65,3)
Від ≥ 50 до < 65	56 (27,3)	30 (30,9)	55 (27,2)	29 (30,5)
≥ 65	11 (5,4)	4 (4,1)	11 (5,4)	4 (4,2)
Стать, n (%)				
Жіноча	200 (97,6)	95 (97,9)	197 (97,5)	93 (97,9)
Чоловіча	5 (2,4)	2 (2,1)	5 (2,5)	2 (2,1)
Раса, n (%)				
Світлошкірі	134 (65,4)	63 (64,9)	132 (65,3)	61 (64,2)
Азіати	66 (32,2)	28 (28,9)	65 (32,2)	28 (29,5)
Темношкірі/афроамериканці	1 (0,5)	4 (4,1)	1 (0,5)	4 (4,2)
Інші	4 (2,0)	2 (2,1)	4 (2,0)	2 (2,1)
Етнічна приналежність, n (%)				
Латиноамериканці	11 (5,4)	6 (6,2)	11 (5,4)	6 (6,3)
Інші	194 (94,6)	91 (93,8)	191 (94,6)	89 (93,7)
Характеристика захворювання				
Загальний стан за ECOG, n (%)				
(0) Нормальна активність	148 (72,2)	62 (63,9)	146 (72,3)	60 (63,2)
(1) Обмежена активність	57 (27,8)	35 (36,1)	56 (27,7)	35 (36,8)
Гермінативна лінія BRCA в аналізі Myriad				
BRCA1	114 (55,6)	50 (51,5)	114 (56,4)	50 (52,6)
BRCA2	84 (41,0)	45 (46,4)	84 (41,6)	45 (47,4)
BRCA1 та BRCA2	4 (2,0)	0	4 (2,0)	0
Невідомо ^b	3 (1,5)	2 (2,1)	НЗ	НЗ
Характеристики пухлини				
Ступінь пухлини на момент встановлення діагнозу, n (%)				
Добре диференційована (G1)	5 (2,4)	2 (2,1)	5 (2,5)	2 (2,1)
Помірно диференційована (G2)	52 (25,4)	23 (23,7)	52 (25,7)	22 (23,2)
Погано диференційована (G3)	108 (52,7)	55 (56,7)	106 (52,5)	54 (56,8)
Недиференційована (G4)	4 (2,0)	0	4 (2,0)	0
Непридатна для оцінки (GX)	27 (13,2)	15 (15,5)	26 (12,9)	15 (15,8)
Невідомо	9 (4,4)	2 (2,1)	9 (4,5)	2 (2,1)
Повна вибірка для аналізу		Myriad CDx gBRCAm		
Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 205)	Вибір лікаря (N = 97)	Олапариб 300 мг двічі на добу (N = 202)	Вибір лікаря (N = 95)	
Чи прогресував у пацієнтки рак молочної залози на момент рандомізації^a				
Так	159 (77,6)	73 (75,3)	157 (77,7)	71 (74,7)
Загальна класифікація захворювання				
Місцево-розповсюджене				
Місцево-розповсюджене	0	0	0	0
Метастатичне				
Метастатичне ураження <i>de novo</i> ^c	205 (100)	97 (100)	205 (100)	97 (100)
Так	26 (12,7)	12 (12,4)	HP	HP
Попередня ендокринна терапія				
З приводу метастатичного захворювання				
Так	68 (33,2)	30 (30,9)	HP	HP
З приводу локалізованого захворювання (ад'ювантна та/або неад'ювантна терапія)				
Так	80 (39,0)	36 (37,1)	HP	HP
Фактори стратифікації (дані IVRS)				
Попередні режими хіміотерапії з приводу метастатичного раку молочної залози^d, n (%)				
Ні	59 (28,8)	28 (28,9)	HP	HP
Так	146 (71,2)	69 (71,1)	HP	HP
Статус ER та PR^e, n (%)				
ER та/або PR-позитивний	103 (50,2)	49 (50,5)	103 (51,0)	48 (50,5)
ER та PR-негативний	102 (49,8)	48 (49,5)	99 (49,0)	47 (49,5)
Попереднє застосування препаратів платини з приводу раку молочної залози, n (%)^f				
Так	60 (29,3)	26 (26,8)	HP	HP

^a Лікар обирає хіміотерапію на вибір з капецитабіну, епірубіцину чи вінорелбіну.

^b Пацієнти з невідомим статусом не підтверджувалися щодо gBRCAm за допомогою аналізу CDx Myriad. У групі олапарибу всі 3 випадки визначалися як BRCA1 локально чи за допомогою аналізу CLIA, і у межах групи хіміотерапії за вибором лікаря 1 пацієнт мав статус BRCA1 і 1 — BRCA2.

^c Метастатичне захворювання на момент встановлення первинного діагнозу раку молочної залози.

^d Відповідно до даних електронної індивідуальної реєстраційної картки, 68 пацієнтів у групі олапарибу

	<p>та 31 пацієнт у групі хіміотерапії за вибором лікаря не отримували попередню хіміотерапію з приводу метастатичного раку молочної залози.</p> <p>*Відповідно до даних електронної індивідуальної реєстраційної картки, 102 пацієнти у групі олапарибу та 47 пацієнтів у групі хіміотерапії за вибором лікаря мали ER та/або PR-позитивний статус. Пацієнтка E2806008 не мала оцінки PR-статусу, але була стратифікована до ER-негативної та PR-негативної підгрупи для рандомізації. Пацієнтку виключили з резюме даних eIPK.</p> <p>†Відповідно до даних електронної індивідуальної реєстраційної картки, 55 пацієнтів у групі олапарибу та 21 пацієнт у групі хіміотерапії за вибором лікаря попередньо отримували препарати платини з приводу раку молочної залози</p> <p>BRCA — ген схильності до раку молочної залози; CDx — супутній діагностичний аналіз; CLIA — поправки, направлені на покращення клініко-лабораторних результатів; ECOG — Східна об'єднана онкологічна група; eIPK — електронна індивідуальна реєстраційна картка; ER — естрогеновий рецептор; gBRCA — гермінативна лінія BRCA; IVRS — інтерактивна система голосової відповіді; НЗ — не застосовується; НР — не розраховується; PR — прогестероновий рецептор; СВ — стандартне відхилення.</p> <p>Джерело: Таблиця 11.1.4, Таблиця 11.1.4m, Таблиця 11.1.6, Таблиця 11.1.8, Таблиця 11.1.8m, Таблиця 11.1.10.2, Таблиця 11.1.10.4, Таблиця 11.1.10.4m та Таблиця 11.1.11, ОлуптріAD CSR, Модуль 5.3.5.1.</p>																																																																																																
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка оцінювалася після того, як у 234 з 302 пацієнток (77,5 %) відмічалася прогресування захворювання (за оцінками засліпленого незалежного центрального розгляду) чи вони помирали. На момент проведення цього аналізу медіана виживаності без прогресування була значно нижчою у групі олапарибу порівняно з групою стандартної терапії (7,0 місяців проти 4,2 місяців; відношення ризиків для прогресування захворювання чи смерті, 0,58; 95 % довірчий інтервал [ДІ], 0,43–0,80; $P < 0,001$) (Рис. 1А). Результати виживаності без прогресування, що базувалися на оцінці дослідника, відповідали результатам, заснованим на засліпленому незалежному центральному розгляді; на основі оцінки, проведеної дослідником, медіана виживаності без прогресування становила 7,8 місяців у групі олапарибу та 3,8 місяців у групі стандартної терапії (відношення ризиків для прогресування захворювання чи смерті, 0,50; 95% ДІ, 0,36–0,68; $P < 0,001$). Аналіз чутливості, за результатами якого виключили 6 пацієнтів у групі стандартної терапії, які не отримали розподілене лікування, також дав подібні результати; відношення ризиків для прогресування захворювання чи смерті склало 0,58 (95 % ДІ, 0,43–0,80; $P < 0,001$). Через 12 місяців 25,9 % пацієнток у групі олапарибу та 15,0 % пацієнток у групі стандартної терапії не мали прогресування чи не померли. Результати аналізу виживаності без прогресування в підгрупах показані на рисунку 2. Загалом 94 пацієнти (45,9 %) у групі олапарибу та 46 пацієнтів (47,4 %) у групі стандартної терапії померли на момент проведення первинного аналізу. Медіана часу до смерті становила 19,3 місяці у групі олапарибу та 19,6 місяців у групі стандартної терапії.</p> <div data-bbox="646 1601 1412 2060"> <p>A Progression-free Survival</p> <p>Hazard ratio, 0.58 (95% CI, 0.43–0.80) $P < 0.001$</p> <p>Olaparib (N=205) Standard therapy (N=97)</p> <p>Progression-free Survival (%)</p> <p>Months since Randomization</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19</th> <th>20</th> <th>21</th> <th>22</th> <th>23</th> <th>24</th> <th>25</th> <th>26</th> <th>27</th> <th>28</th> <th>29</th> <th>30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olaparib</td> <td>205</td> <td>201</td> <td>177</td> <td>159</td> <td>154</td> <td>129</td> <td>107</td> <td>100</td> <td>94</td> <td>73</td> <td>69</td> <td>61</td> <td>40</td> <td>36</td> <td>23</td> <td>21</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Standard therapy</td> <td>97</td> <td>88</td> <td>63</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>29</td> <td>25</td> <td>24</td> <td>21</td> <td>13</td> <td>11</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div>	No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	11	11	11	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30																																																																		
Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	11	11	11	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0																																																																		
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0																																																																		

Рисунок 1А. Оцінка виживаності без прогресування за методом Каплана-Мейера

На панелі А показано оцінки виживаності без прогресування за методом Каплана-Мейера (на основі засліпленого незалежного центрального розгляду)

Progression free survival — виживаність без прогресування, hazard ratio — відношення ризиків; 95 % CI — 95 % ДІ; Olaparib — олапариб; standard therapy — стандартна терапія; months since randomization — місяці з моменту рандомізації; No. at risk — кількість пацієнтів у групі ризику.

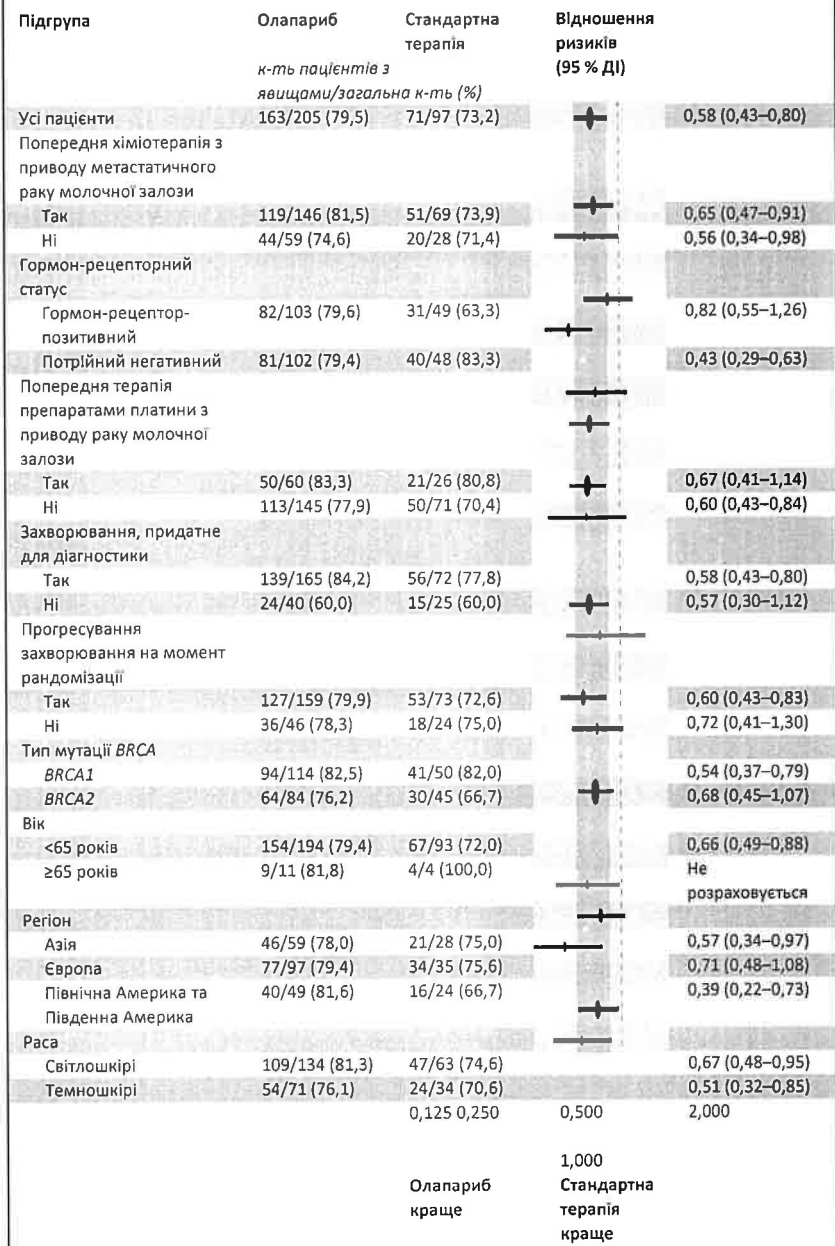


Рисунок 2. Аналіз виживаності без прогресування в підгрупах.

21. Результати безпеки

Медіана загальної тривалості лікування становила 8,2 місяці (діапазон 0,5–28,7) у групі олапарибу та 3,4 місяці (діапазон 0,7–23,0) у групі стандартної терапії. У таблиці 2 показано дані щодо небажаних явищ будь-якого ступеня тяжкості, що виникли принаймні у 15 % пацієнтів у будь-якій з груп лікування. Анемія, нудота, блювання, втомлюваність, головний біль та кашель виникали найчастіше у групі олапарибу порівняно з групою

стандартної терапії; нейтропенія, долонно-підшовна еритродизестезія та збільшення рівня печінкових ферментів було більш поширене у групі стандартної терапії порівняно з групою олапарибу. У групі олапарибу більшість небажаних явищ були 1 чи 2 ступеня тяжкості. Частота виникнення явищ 3 ступеня чи вище була нижчою у групі олапарибу порівняно з групою стандартної терапії (36,6 % проти 50,5 % відповідно) (Таблиця 1). Частота виникнення небажаних явищ 4 та 5 ступеня становила 3,4 % та 0 % відповідно у групі олапарибу та 12,1 % і 1,1 % відповідно у групі стандартної терапії. Окрім інформації, повідомленої у таблиці 1, іншими небажаними явищами 3 ступеня чи вище, що виникали принаймні у 2 % пацієнток будь-якої з груп, були лейкопенія (що виникала у 2,4 % пацієнток у групі олапарибу та у 3,3 % пацієнток у групі стандартної терапії), задишка 1,0 % та 3,3 %) та зменшення кількості тромбоцитів (2,4 % та 1,1 %). Зниження дози найчастіше відбувалося через анемію у групі олапарибу (у 13,7 % пацієнток) та долонно-підшовну еритродизестезію у групі стандартної терапії (у 7,7 %). Частота припинення лікування через анемію була подібною в обох групах (2,0 % у групі олапарибу та 2,2 % у групі стандартної терапії). Нейтропенія спричинила припинення лікування у двох пацієнтів у групі стандартної терапії та у жодного пацієнта у групі олапарибу. (1,0% та 3,3 %) та зниження кількості тромбоцитів (2,4 % та 1,1 %). Зниження дози найчастіше відбувалося через анемію у групі олапарибу (у 13,7 % пацієнток) та долонно-підшовну еритродизестезію у групі стандартної терапії (у 7,7 %). Частота припинення лікування через анемію була подібною в обох групах (2,0 % у групі олапарибу та 2,2 % у групі стандартної терапії). Нейтропенія спричинила припинення лікування у двох пацієнтів у групі стандартної терапії та у жодного пацієнта у групі олапарибу.

Таблиця 1. Резюме небажаних явищ.*

Перемінна	Група олапарибу (N = 205)		Група стандартної терапії (N = 91)	
	Будь-який ступінь тяжкості	Ступінь тяжкості ≥ 3	Будь-який ступінь тяжкості	Ступінь тяжкості ≥ 3
	<i>кількість (відсоток)</i>			
Небажане явище				
Будь-яке	199 (97,1)	75 (36,6)	88 (96,7)	46 (50,5)
Анемія†	82 (40,0)	33 (16,1)	24 (26,4)	4 (4,4)
Нейтропенія‡	56 (27,3)	19 (9,3)	45 (49,5)	24 (26,4)
Зниження кількості лейкоцитів	33 (16,1)	7 (3,4)	19 (20,9)	9 (9,9)
Нудота	119 (58,0)	0	32 (35,2)	1 (1,1)
Блювання	61 (29,8)	0	14 (15,4)	1 (1,1)
Діарея	42 (20,5)	1 (0,5)	20 (22,0)	0
Зниження апетиту	33 (16,1)	0	11 (12,1)	0
Втома	59 (28,8)	6 (2,9)	21 (23,1)	1 (1,1)
Головний біль	41 (20,0)	2 (1,0)	14 (15,4)	2 (2,2)
Перексія	29 (14,1)	0	16 (17,6)	0
Кашель	35 (17,1)	0	6 (6,6)	0
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	23 (11,2)	3 (1,5)	16 (17,6)	1 (1,1)
Підвищення рівня аспартатамінотрансферази	19 (9,3)	5 (2,4)	15 (16,5)	0
Долонно-підшовна еритродизестезія	1 (0,5)	0	19 (20,9)	2 (2,2)
Зниження дози через небажане явище	52 (25,4)	НЗ	28 (30,8)	НЗ
Призупинення чи відтермінування лікування	72 (35,1)	НЗ	25 (27,5)	НЗ

	<p>через небажане явище Скасування лікування через небажане явище 10 (4,9) НЗ 7 (7,7) НЗ</p> <p>* У таблиці зазначені небажані явища будь-якого ступеня тяжкості, що виникли принаймні у 15 % пацієнток у будь-якій групі, та відповідні небажані явища 3 ступеня чи вище, що були класифіковані за допомогою Загальних критеріїв термінології для позначення небажаних явищ Національного інституту онкології, версія 4.0. НЗ — не застосовується.</p> <p>† До категорії «анемія» належить анемія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, зниження кількості еритроцитів та еритропенія.</p> <p>‡ До категорії «нейтропенія» належить фебрильна нейтропенія, гранулоцитопенія, зниження кількості гранулоцитів, нейтропенія, нейтропенічний сепсис, зниження кількості нейтрофілів та нейтропенічна інфекція</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Висновок щодо клінічної ефективності:</p> <p>Результати різних кінцевих точок ефективності у базовому дослідженні OlupriAD підтримують ефективність олапарибу для лікування дорослих пацієнток з гермінативними мутаціями BRCA1/2, які мають HER2-негативний метастатичний рак молочної залози. Відмічалось статистично достовірне покращення ВБП.</p> <p>Висновок щодо клінічної безпеки</p> <p>Профіль безпеки олапарибу, включно з пацієнтками з дослідження OlupriAD, загалом відповідає відомому профілю безпеки олапарибу. Сюди належать НЯ з боку ШКТ, гематологічна токсичність та загальні розлади. У пацієнтів з gBRCAm HER2-негативним метастатичним раком молочної залози не було ідентифіковано жодних нових сигналів для безпеки. НЯ, пов'язані з олапарибом, зазвичай мають легкий чи середній ступінь тяжкості, лікуються за допомогою зміни дози чи стандартної підтримувальної терапії і рідко потребують припинення лікування.</p> <p>Щодо МДС/ГМЛ, пневмоніту та нових первинних злоякісних новоутворень, зв'язок між лікуванням олапарибом та цими небажаними явищами не був встановлений. Отже, вони досі вважаються важливим потенційним ризиком для олапарибу з діями з нагляду, що продовжуються та деталізовані у ПУР.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>/підпис/ _____ (підпис) <u>Др. Цвета Міленкова (Dr. Tsveta Milenkova)</u> (П.І.Б.)</p>

Цей переклад з англійської мови на українську мову зроблено мною, перекладачем Костючик Юлією Сергіївною