

Онкоурологія сьогодні: проблеми, можливості та перспективи

Зростання частоти онкоурологічної патології в останні десятиліття ставить проблему ранньої діагностики та раціонального лікування хворих цього профілю в один ряд із найважливішими проблемами сучасної медицини. Одне з найбільш актуальних питань онкоурології – рак передміхурової залози (РПЗ), який є найпоширенішим типом раку у чоловіків (частота сягає 25%). Незважаючи на значне удосконалення алгоритмів діагностики та лікування РПЗ, досі не вирішена проблема його несвоєчасного виявлення, що призводить до діагностики захворювання на пізніх стадіях, при яких варіанти й можливості лікування обмежені. У рамках національної науково-практичної конференції «Онкоурологія: новітні технології в реаліях сьогодення», яка відбулася 17 вересня, провідні експерти галузі приділили увагу нагальним питанням діагностики РПЗ, зокрема ролі генетичних мутацій, а також сучасним можливостям терапії цього захворювання.



Сергій Сергійович Трохимчук, лікар Патологоанатомічного відділення на чолі з кандидатом медичних наук М.С. Кротевицем Національного інституту раку (м. Київ), розповів про значення молекулярно-генетичного тестування у пацієнтів з РПЗ.

– Використання імуногістохімічного та молекулярно-генетичного досліджень започаткувало нову еру в діагностиці раку. Оскільки всі пухлини за своєю структурою є гетерогенними, ці дослідження допомагають ідентифікувати злоякісне новоутворення та згодом персоналізувати терапію. Зокрема, молекулярно-генетичне дослідження дає змогу аналізувати зміни в структурі ДНК для оцінювання прогнозу, факторів ризику та подальшої тактики лікування [1]. Проте цей метод має і свої проблемні сторони, зокрема, для отримання якісного результату молекулярно-генетичного дослідження необхідне дотримання високих вимог до якості пухлинної тканини, що потребує злагодженої роботи команди фахівців, включно з клініцистом, патоморфологом, молекулярним біологом і генетиком.

Молекулярно-генетичні дослідження включають три послідовні етапи: преаналітичний (представлений підготовкою зразка), аналітичний (безпосередньо проведення дослідження) та постаналітичний (аналіз отриманих даних) [2]. За сучасними відомостями, саме перший, преаналітичний, етап характеризується найбільшою кількістю (60–70%) допущених помилок. Це помилки при взятті, транспортуванні, обробці та зберіганні матеріалу. Окрім того, помилки можуть бути пов'язані з відсутністю системи контролю та документування цих процедур. Для кращого розуміння помилок, допущених при отриманні матеріалу, важливо знати шлях біологічного зразка від операційної/маніпуляційної до патоморфологічної лабораторії та далі, до молекулярної лабораторії. І на цьому шляху можна виділити фактори, які впливають на якість ДНК у зразку пухлини, – це час, температура та фіксатор.

Виділяють час теплової, холодової ішемії та час транспортування. Перший вимірюється від припинення кровопостачання тканини/пухлини до її висічення. Другий означає інтервал від видалення пухлини до початку фіксації. Час транспортування є часом від доставки зразка з операційної/маніпуляційної до первинного дослідження в лабораторії. Відповідно, чим швидше буде здійснено кожен з цих етапів, тим вища вірогідність успішного проведення подальших молекулярно-генетичних досліджень, тоді як затримка може призвести до незворотних змін у клітинах, і як наслідок – невдачу подальшого тестування. Всі етапи мають бути задокументовані. Крім того, на якість взятого в операційній/маніпуляційній зразка також можуть чинити вплив зовнішні фактори, зокрема використання інструментів, керованих теплом.

З метою консервації зразків для проведення подальших досліджень сьогодні широко застосовують фіксацію матеріалу у формаліні з наступним формуванням парафінового блоку, який далі досліджують. Як фіксатор необхідно використовувати 10% нейтральний забуферений формалін, оскільки звичайний формалін робить зразки непридатними до подальшого тестування. Ще одним варіантом консервації є фіксація матеріалу у рідкому азоті температурою $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, що забезпечує миттєве заморожування. Це доволі новий перспективний метод фіксації

зразків. Фіксація зразків також потребує дотримання чітких алгоритмів. Зокрема, для отримання якісного матеріалу об'єм 10% нейтрального забуференого формаліну має бути в 10–15 разів більшим за об'єм зразка. Час фіксації повинен становити від 8 до 48 год [3].

Для молекулярно-генетичних досліджень, зокрема секвенування нового покоління, яке проводиться за зразком пухлинної тканини, матеріал має пройти попередню патоморфологічну оцінку на предмет придатності. До уваги беруть вміст пухлинних клітин у зразку – він має становити 50–70% (мінімальний – 20%). При цьому кількість некрозів має бути менше 30%.

Таким чином, найпоширенішими помилками та проблемами на шляху отримання якісного зразка є недотримання часових рамок та об'ємного співвідношення між матеріалом і фіксуєчим розчином, використання звичайного розчину формаліну невідповідної концентрації замість забуференого, зберігання матеріалу у невідповідних умовах, його недостатній об'єм і відсутність вичерпної інформації у супровідній документації до матеріалу. Врахування клініцистами вищевказаних факторів допоможе отримати гістологічний матеріал високої якості та істотно знизити рівень відмов і спотворення результатів при подальших імуногістохімічних та генетичних дослідженнях.



Професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін представив сучасні можливості лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (мКРРПЗ).

– Якщо розглянути всі фази розвитку РПЗ, можна констатувати, що мКРРПЗ є летальним захворюванням із поганим прогнозом для пацієнтів. Сучасні статистичні дані свідчать, що 5-річна виживаність хворих на мКРРПЗ становить близько 30%. Досі існує потреба у визначенні нових підходів до покращення результатів лікування пацієнтів із мКРРПЗ.

За даними попередніх клінічних досліджень медіана загальної виживаності (ЗВ) хворих на мКРРПЗ у кращому разі становить близько 3 років, тоді як у клінічній практиці спостерігається значно менша ЗВ – не більше 2 років. За результатами аналізу клінічної практики (real-world evidence – RWE) бази даних Flatiron Health (n=2559), медіана ЗВ при застосуванні терапії, що продовжує тривалість життя, становила 23,7 міс порівняно з 10,1 міс без такої терапії. Статистичні дані свідчать, що більшості хворих не проводиться інтенсифікація терапії на стадіях, які передують прогресуванню захворювання до мКРРПЗ, незважаючи на наявні схвалені показання. Відповідно до нещодавнього аналізу RWE при оцінюванні схем лікування метастатичного гормоночутливого РПЗ (мГЧРПЗ) із бази даних Optum (США) частка пацієнтів, які не отримують будь-яку антиандрогенну терапію, складає від 30 до 40%. Що стосується застосування специфічного лікування РПЗ, абіратерону ацетат і доцетаксел на цьому етапі лікування отримують лише 5–10 та 4–7% хворих відповідно.

У 2018 р. відбувся прорив у лікуванні мГЧРПЗ і метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ (нмКРРПЗ), якому сприяло схвалення поєднання стандартної терапії

з новими гормональними препаратами (НГП). І хоча відтоді минуло вже 5 років, застосування НГП при мГЧРПЗ та нмКРРПЗ все ще залишається недостатнім. Так, з 2018 по 2021 р у межах будь-якої лінії терапії застосування НГП збільшилося з 20 до 30% для лікування мГЧРПЗ та з 49 до 82% для лікування нмКРРПЗ. Лише половина пацієнтів з мКРРПЗ отримує одну лінію активної терапії раку, яка впливає на ЗВ. Відповідно до другої лінії терапії доходить лише 38% хворих і до третьої – 16%.

Враховуючи вищевказані дані, потреба у пошуку нових підходів до лікування мКРРПЗ не викликає сумнівів. Одним із нових підходів до лікування пацієнтів цього профілю, що наразі активно досліджується, є поєднане використання PARP-інгібітору олапарибу з НГП абіратероном. Ефективність такої схеми лікування зумовлена тим, що НГП та PARP-інгібітори можуть справляти синергійний ефект. Наразі відомі дві гіпотези стосовно синергізму цих препаратів. Перша полягає в тому, що олапариб може впливати на андрогенні рецептори (AR), що сприяє кращій чутливості пухлини до терапії НГП. Друга гіпотеза синергізму PARP-інгібітору та НГП полягає в тому, що використання НГП може призводити до фенотипічного дефіциту генів, які беруть участь у відновленні пошкоджень ДНК шляхом гомологічної рекомбінації (HRR). Це сприяє збільшенню чутливості пухлини до олапарибу. Синергізм між олапарибом та абіратероном був виявлений на доклінічному етапі, що і стало обґрунтуванням для проведення наступних двох клінічних досліджень – Study 08 та PROpel.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази Study 08 оцінювали ефективність та безпеку поєданого застосування олапарибу з абіратероном порівняно з плацебо та абіратероном у хворих на мКРРПЗ. У дослідження були включені пацієнти, які отримували не більше двох ліній хімотерапії з приводу метастатичного раку й НГП раніше не приймали, при цьому пацієнти мали отримувати попередню терапію доцетакселом на стадії мКРРПЗ. У Study 08 досягнуто первинної точки, показано статистично значуще покращення виживаності без радіологічного прогресування (рВБП) у популяції пацієнтів, яка підлягала лікуванню: медіана рВБП у групі олапарибу й абіратерону склала 13,8 міс, а в групі абіратерону та плацебо – 8,2 міс (відношення ризиків – ВР – 0,65; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,44–0,97; p=0,034), що відповідало зниженню ризику радіологічного прогресування чи смерті на 35% [4].

У дослідженні III фази PROpel вивчали клінічну користь, безпеку олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно з застосуванням плацебо й абіратерону у пацієнтів з мКРРПЗ у першій лінії [5]. Статус мутацій у генах HRR визначали ретроспективно за результатами аналізу пухлинної тканини та циркулюючої пухлинної ДНК плазми. Метою такого підходу до визначення статусу мутацій у генах HRR було запобігання систематичній помилці та забезпечення рівномірного розподілу пацієнтів у досліджуваних групах. Поширеність мутацій BRCA1/2 у учасників дослідження PROpel була очікуваною: з 226 пацієнтів із мутаціями HRR у 38% була мутація в генах BRCA1 або BRCA2. Початкові характеристики пацієнтів: понад 20% включених у дослідження хворих мали симптоматичний біль, більше ніж 85% – метастази в кістках, при цьому близько 70% пацієнтів не мали мутацій у генах HRR.

Результати дослідження PROpel продемонстрували збільшення медіани рВБП на 8,2 міс (медіана рВБП склала 24,8 міс у групі олапарибу й абіратерону проти 16,6 міс у групі плацебо та абіратерону; ВР 0,66; 95% ДІ 0,54–0,81; p<0,0001), що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 34% у групі комбінованої терапії олапарибом з абіратероном порівняно зі стандартною терапією абіратероном незалежно від статусу мутацій у генах HRR. При аналізі рВБП за оцінкою незалежного контрольного комітету було визначено збільшення зазначеного показника на 11,2 міс, що відповідало зниженню ризику прогресування чи смерті на 39% у групі олапарибу у поєднанні з абіратероном порівняно

Продовження на стор. 4.

Онкоурологія сьогодні: проблеми, можливості та перспективи

Продовження. Початок на стор. 3.

з групою плацебо й абіратерону (ВР 0,61; 95% ДІ 0,49-0,74; $p < 0,0001$). Переваги щодо рВБП при отриманні комбінованої терапії відмічалися як у пацієнтів із мутацією в генах *HRR*, у яких на момент аналізу не було досягнуто медіани рВБП, так і в учасників без мутацій, у котрих медіана рВБП склала 24,1 міс проти 13,9 та 19,0 міс відповідно у групі плацебо й абіратерону. На момент другого проміжного аналізу продемонстровано покращення медіани рВБП на 8,6 міс (за оцінкою дослідників) та зниження ризику прогресування або смерті на 33% за межами поточного стандарту терапії абіратероном, незалежно від статусу *HRR*. Результати дослідження PROpel свідчать про клінічно значущі переваги застосування комбінації олапарибу й абіратерону як у популяції з мутаціями в генах *HRR*, так і без них. Окрім того, продемонстровано також керований і передбачуваний профіль безпеки комбінації олапарибу з абіратероном, що надає змогу більшості пацієнтів отримувати максимальну користь від продовження терапії до прогресування захворювання.

Таким чином, молекулярні дослідження при РПЗ є клінічно важливими для оцінювання прогнозу й ризику та можуть допомагати у прийнятті певних рішень щодо лікування. Результати дослідження PROpel продемонстрували, що визначення статусу *BRCA/HRR* не потрібне для виявлення пацієнтів, які можуть отримати користь від комбінованої терапії олапарибом та абіратероном у першій лінії при мКРРПЗ. Проте воно залишається актуальним при РПЗ для визначення прогнозу та ризику та може допомагати в ухваленні певних рішень щодо лікування.



Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олег Анатолійович Войтенко висвітлює принципи ведення хворих на мКРРПЗ.

— За прогнозами Американського товариства клінічної онкології (ASCO) на 2022 р., РПЗ буде найпоширенішим типом раку у чоловіків. Його частота сягатиме 27% у структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловіків у США, тобто кожен 4-й хворий на рак буде мати РПЗ [6]. При цьому ризик розвитку РПЗ становить 1 до 8, що є найвищим показником з усіх онкологічних захворювань у чоловічій популяції. Через вражаючу поширеність РПЗ у популяції боротьба з ним була і залишається першочерговим завданням системи охорони здоров'я. Сьогодні можна сміливо сказати, що ефективність лікування РПЗ є колосальною. Так, 5-річна виживаність пацієнтів цієї групи у США становить 98,6%.

З усіх типів РПЗ особливої уваги заслуговує мКРРПЗ, який характеризується наявністю у пацієнтів кастраційного рівня тестостерону (<50 нг/дл, або 1,7 нмоль/л) та біохімічного або радіологічного прогресування. Біохімічне прогресування констатують у разі підвищення рівня простатичного специфічного антигену (ПСА) на 50% від початкового принаймні двічі при трьох послідовних вимірюваннях з інтервалом не менше ніж тиждень (оцінку необхідно проводити тільки якщо вміст ПСА >2 нг/мл). Радіологічне прогресування характеризується появою двох або більше вогнищ у кістках за даними остеосцинтиграфії чи нових вогнищ у м'яких тканинах або їх збільшення в розмірах, що можна класифікувати за критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST).

У пацієнтів з мКРРПЗ важливим також є проведення молекулярної діагностики [7]. Відомо, що мутації деяких генів можуть стимулювати розвиток агресивного РПЗ, тому певній категорії чоловіків обов'язково слід призначати молекулярні дослідження з метою виявлення таких мутацій. Проводиться дослідження на наявність мутацій *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13* та *MMR* (дефіцит системи репарації ДНК).

Групи чоловіків, яким рекомендоване проведення молекулярної діагностики:

- з метастатичним РПЗ;
- з РПЗ групи високого ризику та членам їхніх сімей з РПЗ віком до 60 років;
- особи, які мають кількох родичів з діагнозом РПЗ у віці до 60 років або члена сім'ї, котрий помер від РПЗ;
- зі спадковими мутаціями у сімейному анамнезі або множинними видами раку в одній сімейній лінії.

Вибір методу лікування мКРРПЗ залежить від низки причин, включно з попереднім лікуванням на етапі мГЧРПЗ і нмГЧРПЗ, анамнезу лікування мКРРПЗ, ефективності терапії та темпу прогресування на фоні попереднього лікування; відомої перехресної резистентності між агентами, спрямованими на АР; від супутньої терапії; відомих генетичних і гістологічних варіантів РПЗ; затверджених місцевими протоколами препаратів і відшкодування витрат на них; супутньої патології та ін. [8].

Наразі існує багато опцій консервативного лікування мКРРПЗ, проте стандартним варіантом є андрогендеприваційна терапія протягом усього життя. Результати досліджень засвідчили незначну користь для виживання пацієнтів з мКРРПЗ від використання аналогів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону. Проте навіть незначна користь від продовження андрогендеприваційної терапії переважає мінімальний ризик лікування.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази СОU-AA-302, в яке було включено 1088 пацієнтів з мКРРПЗ, котрі не отримували хімотерапії, було продемонстровано ефективність застосування абіратерону у першій лінії. Зокрема, у дослідженні визначили, що використання абіратерону порівняно з плацебо супроводжувалося більшою медіаною ЗВ — 34,7 проти 30,3 міс [9]. Що стосується безпеки терапії, то частота побічних ефектів 3 та 4 ступеня тяжкості при застосуванні абіратерону, який завжди призначався пацієнтам у поєднанні з преднізолоном, становила 54%.

Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ІІІ фази PREVAİL, в яке включили 1717 хворих на мКРРПЗ, котрі не отримували хімотерапії, засвідчили переваги ензалутаміду порівняно з плацебо у першій лінії терапії мКРРПЗ щодо ЗВ (32,2 проти 30,2 міс відповідно). Побічні ефекти 3 та 4 ступеня тяжкості на фоні застосування ензалутаміду відзначали у 43% пацієнтів та у 37% осіб у групі плацебо, випадки смерті — у 4% учасників обох груп [10].

У рандомізованому сліпому дослідженні ІІ фази TERRAIN, в яке було залучено 375 пацієнтів з мКРРПЗ, котрі не отримували хімотерапії, продемонстровано, що медіана ВБП була вищою у хворих, які приймали ензалутамід (15,7 міс), порівняно з учасниками, які отримували бікалутамід (5,8 міс) [11].

Доцетаксел — препарат для системної терапії, який протягом багатьох років використовується у пацієнтів з мКРРПЗ. І.Ф. Tannock та співавт. (2004) показали, що медіана ЗВ була вищою у хворих, які отримували доцетаксел (17,4 міс при щотижневому прийомі препарату та 18,9 міс при застосуванні через кожні 3 тижні), порівняно з учасниками, яким призначали мітоксантрон, — 16,5 міс. Що стосується безпеки, застосування доцетакселу асоціюється з розвитком низки побічних ефектів, тому обов'язкове супутнє призначення преднізолону по 5 мг 2 рази на добу до 10 циклів [12].

На основі отриманих результатів було визначено прогностичні фактори, які можуть допомогти стратифікувати відповідь на введення доцетакселу:

- вісцеральні метастази;
- біль;
- анемія (вміст гемоглобіну <13 г/дл);
- прогресування ураження кісток;
- попереднє лікування естрамутином.

Відповідно до наявності вищезазначених факторів ризику хворих розподіляють на три групи: низького ризику (0-1 фактор: ЗВ 25,7 міс), проміжного ризику (2 фактори: ЗВ 18,7 міс) і високого ризику (3-4 фактори: ЗВ 12,8 міс) [12].

J.S. de Vono та співавт. (2010) у рандомізованому сліпому дослідженні ІІІ фази продемонстрували переваги застосування у другій лінії терапії мКРРПЗ кабазитакселу порівняно з мітоксантроном (медіана ЗВ 15,1 проти 12,7 міс). Побічні ефекти 3-4 ступеня частіше відзначали при використанні кабазитакселу, ніж мітоксантрон. Кабазитаксел бажано вводити у поєднанні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором через високу частоту розвитку гематологічних побічних ефектів [13].

У дослідженні К. Fizazi та співавт. (2012) показано переваги застосування абіратерону у комбінації з преднізолоном порівняно з плацебо та преднізолоном щодо медіани ЗВ у другій лінії терапії мКРРПЗ. Найчастішими побічними явищами при введенні абіратерону у поєднанні з преднізолоном були артралгії, затримка рідини або набряки та гіпокаліємія [14]. Ефективність і безпека застосування ензалутаміду в другій лінії терапії при мКРРПЗ була продемонстрована у рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази AFFIRM. За його результатами медіана ЗВ для групи ензалутаміду становила 18,4 міс, тоді як для плацебо — 13,6 міс [15].

У рандомізованому відкритому дослідженні CARD, присвяченому третій лінії терапії мКРРПЗ, показані переваги щодо медіани ЗВ у пацієнтів, які отримували кабазитаксел, порівняно з учасниками, яким призначали абіратерон або ензалутамід [16]. Однак кількість побічних ефектів була більшою у групі кабазитакселу. За результатами дослідження було зроблено висновок, що оптимальною послідовністю трьох ліній терапії мКРРПЗ є застосування блокаторів АР із подальшим призначенням доцетакселу та кабазитакселу або доцетакселу з наступним лікуванням блокаторами АР та подальшим використанням кабазитакселу.

Послідовність застосування абіратерону й ензалутаміду у пацієнтів з мКРРПЗ також вивчали у відкритому кросоверному рандомізованому дослідженні ІІ фази. Результати не продемонстрували переваги щодо ЗВ, що, можливо, пов'язано з наявністю перехресної резистентності [17]. У такому випадку доцільним може бути застосування хімотерапії або PARP-інгібіторів.

Говорячи про ведення пацієнтів з мКРРПЗ, неможливо не згадати про терапію бісфосфонатами при метастазах у кістках. На сьогодні стандартом профілактики уражень кісток у пацієнтів з мКРРПЗ є застосування золедроновіої кислоти. У сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ІІ фази F. Saad та співавт. (2022) показали переваги використання золедроновіої кислоти з метою профілактики кісткових уражень при мКРРПЗ. Загалом до дослідження було включено 643 пацієнти з мКРРПЗ, яких рандомізували на три групи [18]. Перша група включала 214 хворих, які отримували 4 мг золедроновіої кислоти, друга група — 221 учасника, що отримували 8 мг золедроновіої кислоти, третя група — контрольна — 202 хворих. Терапія золедроновіою кислотою не впливає на ЗВ, проте чинить вплив на частоту кісткових явищ, патологічних переломів і якість життя хворих. Доза 8 мг виявилася більш токсичною та менш ефективною. Зіставні результати були продемонстровані у дослідженні M.R. Smith та співавт. (2012), в якому оцінювали ефективність застосування деносумабу [19]. Виявилось, що використання цього препарату ніяк не впливає на ЗВ, безметастатичну виживаність і час до розвитку кісткових метастазів. Окрім того, застосування цих двох препаратів супроводжується розвитком низки побічних ефектів, які включають остеонекроз і гіпокальціємію. Таким чином, на сучасному етапі наявна значна кількість опцій консервативного лікування мКРРПЗ, кожна з яких має як переваги, так і обмеження. Останні стосуються преедусім розвитку побічних ефектів. Ще одним обмеженням терапії мКРРПЗ, про яке не йшлося у доповіді, є «економічна токсичність», тобто висока вартість усіх препаратів для лікування мКРРПЗ. Враховуючи вищезазначені дані, стає зрозумілим, що раннє виявлення хвороби є критичним для подальшого ведення пацієнта.

Традиційно після закінчення робочої програми конференції відбулася дискусія, під час якої учасники змогли поставити запитання й отримати відповіді від провідних експертів країни.

Важливо також зазначити, що організація конференції в гібридному форматі (офлайн + онлайн) дозволила залучити більшу кількість фахівців з усіх куточків України, що поглибить рівень знань, а це також допоможе покращувати якість медичної допомоги онкохворим.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Хиць



Лінпарза

олапариб

таблетки 150 мг

МОЖЛИВІСТЬ БОРОТИСЯ

ЛІНПАРЗА — перший і єдиний в Україні* PARP-інгібітор для лікування метастатичного кастраційно-резистентного РПЗ з мутаціями в генах BRCA1/2 після прогресії на терапії новими гормональними препаратами¹⁻³

BRCA1/2 – гени раку молочної залози; PARP — полі(АДФ-рибоза)полімераза; РПЗ — рак передміхурової залози
*Станом на 20.05.2022.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНПАРЗА (LYNPARZA). Реєстраційне посвідчення UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Наказ МОЗ №2759 від 30.11.2020. Зміни внесені Наказом МОЗ №814 від 16.05.2022. Термін дії РП з 30.11.2020 до 30.11.2025. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. 3. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 383:2345-2357

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ЛІНПАРЗА (олапариб). Склад: діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу. Фармакотерапевтична група: антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46. Фармакологічні властивості. Олапариб — це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімерази людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин in vitro та ріст пухлин in vivo при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. **Показання.** Рак яєчників. Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини; підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини. Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю. Рак молочної залози. Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії. Рак передміхурової залози. Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Годування груддю в період лікування та протягом 1 місяця після прийому останньої дози. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом Лінпарза (≥ 10%), були нудота, втома, анемія, блювання, діарея, зниження апетиту, головний біль, кашель, дисгевзія, задишка, нейтропенія, запаморочення, диспепсія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Коли Лінпарза застосовується у комбінації з бевацизумабом, профіль безпеки, як правило, узгоджується з профілем безпеки кожного з зазначених препаратів при їх використанні як монотерапії. **Спосіб застосування й дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Доза, рекомендована для застосування лікарського засобу Лінпарза як засобу монотерапії, не підходить для її застосування в комбінації з міслосупресивними протипухлинними лікарськими засобами. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Для отримання детальної інформації перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; по 7 блистерів в картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/14747/02/01 та UA/14747/02/02. Термін дії РП з 30.11.2020 по 30.11.2025. Ця інформація для лікарів. Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна надіслати електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінпарза, затвердженою Наказом МОЗ України №2759 від 30.11.2020 зі змінами згідно Наказу МОЗ України №814 від 16.05.2022. ЛІНПАРЗА — торговельна марка, власність компанії АстраЗенека. © AstraZeneca 2022.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прохорових, 54, 5-й поверх. Тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

AstraZeneca



UA-3590 Approved July 2022