

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393340** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.07.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.31

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(31) **63/195,795**

(32) **2021.06.02**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2022/064697**

(87) **WO 2022/253800 2022.12.08**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Филдинг Анитра (US)

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способам адьювантного лечения субъекта, имеющего рак молочной железы с терминальной мутацией в BRCA1 и/или BRCA2, где субъект ранее получал местное лечение рака молочной железы, а также неоадьювантную или адьювантную химиотерапию.

A1

202393340

202393340

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам адъювантного лечения субъектов, имеющих HER2-негативный рак молочной железы с герминальной мутацией в гене BRCA1 и/или BRCA2, которые ранее получали местное лечение (например, оперативное вмешательство по поводу удаления ткани молочной железы) и неоадъювантную или адъювантную химиотерапию.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы целенаправленно воздействуют на виды рака с дефектами репарации путем гомологичной рекомбинации за счет искусственной летальности. Необходимы новые виды терапии для уменьшения рецидивов у пациентов с ранним раком молочной железы, ассоциированным с герминальной мутацией в *BRCA1/2*.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте в настоящем описании описан способ предупреждения, уменьшения или отсрочки повторного появления рака молочной железы у субъекта после местного лечения и неоадъювантной или адъювантной химиотерапии, причем способ включает: введение субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{[4-

(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2Н-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.

В дополнительном аспекте в настоящем описании описан способ лечения субъекта с раком молочной железы после местного лечения и неоадъювантной или адъювантной химиотерапии, причем указанный способ включает адъювантное лечение субъекта терапевтически эффективным количеством 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2Н-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.

В дополнительном аспекте в настоящем описании описан 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2Н-фталазин-1-он (олапариб) или его гидрат, сольват или пролекарство для применения в адъювантном лечении (или для применения в изготовлении лекарственного препарата для такого лечения) после местного лечения и неоадъювантной или адъювантной химиотерапии у субъекта, имеющего рак молочной железы.

В дополнительном аспекте в настоящем описании описан способ повышения выживаемости без признаков инвазивного заболевания (или общей выживаемости или выживаемости без отдаленного метастазирования) путем обеспечения адъювантного

лечения субъекта с предварительным диагнозом HER2-негативного рака молочной железы с герминальной мутацией в гене BRCA1 и/или BRCA2, причем указанный субъект ранее проходил местное лечение (например, оперативное вмешательство, такое как оперативное вмешательство по поводу удаления пораженной ткани молочной железы) и неoadъювантную или адъювантную химиотерапию, причем способ включает стадию введения такому субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил}карбонил)-4-фторфенил]метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Сопутствующие графические материалы включены для обеспечения более глубокого понимания композиций и способов по настоящему изобретению, а также включены в данное описание и составляют его часть. Графические материалы иллюстрируют один или несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для пояснения принципов и действия настоящего изобретения.

На **фиг. 1** показаны оценки Каплана-Мейера выживаемости субъектов, получающих либо адъювантную терапию олапарибом, либо плацебо. На панели (A) показана выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS). На панели (B) показана выживаемость без отдаленного метастазирования. На панели (C) показана общая выживаемость (OS).

На **фиг. 2** показан подгрупповой анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Оценки выживаемости Каплана-Мейера: в соответствии с системой STEEP первичная конечная точка выживаемости без признаков инвазивного заболевания (панель A) определяется как время от рандомизации до даты одного из следующих явлений: ипсилатеральной инвазивной опухоли молочной железы; локорегионарного инвазивного заболевания; отдаленного рецидива; контралатерального инвазивного рака молочной железы; вторичного очага первичного инвазивного рака или смерти по любой причине. Пациентов без документально подтвержденного явления, представляющего собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, цензурировали по дате, когда по последним сведениям они характеризовались отсутствием признаков заболевания.

Выживаемость без отдаленного метастазирования (панель B) определяется как время от рандомизации до документального подтверждения первого отдаленного рецидива рака молочной железы или смерти. Отдаленный рецидив включает следующие явления: отдаленный рецидив (метастазирование рака молочной железы, которое либо

подтверждено посредством биопсии, либо диагностировано рентгенологически как рецидивирующий инвазивный рак молочной железы); смерть, вызванная любой причиной, включая рак молочной железы, рак, отличный от рака молочной железы, или неизвестную причину; вторичный очаг первичного инвазивного рака, отличного от рака молочной железы. Доказательства отдаленного рецидива требуют либо рентгенологического исследования, либо гистопатологического подтверждения посредством биопсии.

Общая выживаемость (панель С) определяется как время от даты рандомизации до смерти по любой причине. Р-значение для границы значимости в данном предварительно заданном ориентированном на явления промежуточном анализе составляло $<0,01$.

Для отношений рисков выживаемости без признаков инвазивного заболевания и выживаемости без отдаленного метастазирования показаны 99,5% доверительные интервалы, поскольку для указания статистической значимости этих конечных точек требуется $P<0,005$. Подобным образом, для отношения рисков общей выживаемости показаны 99% доверительные интервалы, поскольку для указания статистической значимости общей выживаемости требуется $P<0,01$.

На основе стратегии объединения факторов стратификации, описанных в разделе 3.3 Дополнительного приложения, выполняли как оценку отношения рисков модели Кокса, так и логранговый критерий со гормон-рецепторным статусом в качестве единственного фактора стратификации.

Показатели частоты отсутствия явлений через 12, 24 и 36 месяцев в каждой группе показаны выше и ниже кривых.

CI обозначает доверительный интервал, DDFS - выживаемость без отдаленного метастазирования, IDFS - выживаемость без признаков инвазивного заболевания.

Фиг. 2. Подгрупповой анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания: сплошная вертикальная линия указывает общую оценку отношения рисков, а пунктирная вертикальная линия указывает отношение рисков, составляющее 1,00, согласно рекомендациям Suzick²³. Размер синих квадратов соответствует числу явлений, вносящих вклад в оценку эффекта лечения (т. е. пропорционален квадратному корню 1/дисперсию оцененного отношения рисков). Даже без поправки на множественные сравнения ни один из критериев гетерогенности не достиг статистической значимости. Показатель CPS&EG представляет собой систему стадирования выживаемости, зависящей от конкретного заболевания, у пациентов с раком молочной железы, получающих неoadъювантную химиотерапию²⁰. Он включает в себя клиническую стадию до лечения, статус эстрогеновых рецепторов, степень полиморфизма ядер и патологическую стадию после

неoadъювантной химиотерапии. АСТ обозначает адъювантную химиотерапию; HER2 обозначает рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа; HR+ обозначает положительный по рецепторам гормонов; NACT обозначает неoadъювантную химиотерапию; TNBC обозначает трижды негативный рак молочной железы.

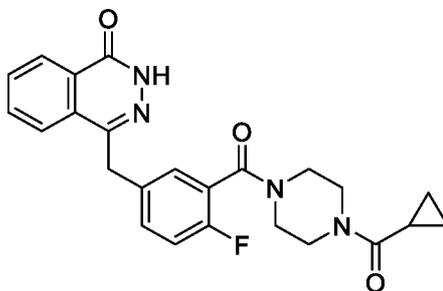
* Предварительно заданный подгрупповой анализ. Включает всех пациентов, которые получали неoadъювантную химиотерапию, независимо от того, имеют ли они положительное по рецепторам гормонов заболевание или трижды негативное заболевание.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" при ссылке на любое данное числовое значение означает в пределах $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 2\%$ от такого значения.

Способы по настоящему изобретению также требуют введения олапариба.

Применяемый в данном документе "олапариб" относится к 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-ону или его гидрату, сольвату или пролекарству. 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-он, характеризующийся следующей структурой, раскрыт в международной публикации № WO 2004/080976 A1, включенной в данный документ посредством ссылки.



Олапариб предпочтительно вводят в форме фармацевтической композиции.

Терапевтически эффективное количество олапариба было установлено ранее. Как описано в данном документе, терапевтически эффективное количество олапариба находится в диапазоне от приблизительно 400 до 800 мг в день. Например, в определенных способах, описанных в данном документе, олапариб вводят в количестве, составляющем приблизительно 600 мг в день (например, приблизительно 300 мг, принимаемые дважды в день).

ПРИМЕРЫ

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы целенаправленно воздействуют на виды рака с дефектами репарации путем гомологичной рекомбинации за счет искусственной

летальности. Необходимы новые виды терапии для уменьшения рецидивов у пациентов с ранним раком молочной железы, ассоциированным с герминальной мутацией в *BRCA1/2*.

Авторы настоящего изобретения проводили рандомизированное двойное слепое испытание фазы 3 с участием пациентов с ранним HER2-негативным раком молочной железы с герминальными патогенными/вероятно патогенными вариантами *BRCA1/2* (вариант gBRCA-P/LP) и клинико-патологическими факторами высокого риска после местного лечения и (нео)адьювантной химиотерапии. Пациентов случайным образом распределяли (1:1) по группам перорального приема олапариба или плацебо в течение 1 года. Первичной конечной точкой была выживаемость без признаков инвазивного заболевания.

Рандомизировали 1836 пациентов. В предварительно заданном ориентированном на явления промежуточном анализе с медианным периодом последующего наблюдения 2,5 года 3-летняя выживаемость без признаков инвазивного заболевания составляла 85,9% в группе олапариба и 77,1% в группе плацебо (разница 8,8%; 95% CI 4,5%, 13,0%; отношение рисков (HR) для выживаемости без признаков инвазивного заболевания 0,58; 99,5% доверительный интервал (CI), 0,41, 0,82; $p < 0,0001$). 3-летняя выживаемость без отдаленного метастазирования составляла 87,5% в группе олапариба и 80,4% в группе плацебо (разница 7,1%; 95% CI 3,0%, 11,1%; HR для выживаемости без отдаленного метастазирования 0,57; 99,5% CI 0,39, 0,83; $p < 0,0001$). Олапариб был ассоциирован с меньшим количеством смертей, чем плацебо (59 в сравнении с 86); HR для общей выживаемости составляло 0,68 (99% CI 0,44, 1,05, $p = 0,024$), что не было статистически значимым для границы промежуточного анализа $p < 0,01$. Данные безопасности соответствовали известным видам токсичности олапариба без каких-либо чрезмерных серьезных нежелательных явлений или нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

Среди пациентов с ранним HER2-негативным раком молочной железы высокого риска и вариантами gBRCA-P/LP адьювантная терапия олапарибом после завершения местного лечения и (нео)адьювантной химиотерапии в значительной степени повышает как выживаемость без признаков инвазивного заболевания, так и выживаемость без отдаленного метастазирования с ограниченным влиянием на общее качество жизни, сообщаемое пациентом (OlympiA NCT02032823, BIG 6-13, NSABP B-55).

В одном аспекте повышение выживаемости без признаков инвазивного заболевания у пациентов, получающих олапариб, через приблизительно 3 года составляет до приблизительно 10%, например, как, например, до приблизительно 9%, как, например, до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 9%, как,

например, от приблизительно 1 до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 5% до приблизительно 10%, как, например, от приблизительно 5% до приблизительно 9%. В одном аспекте повышение выживаемости без признаков инвазивного заболевания у пациентов, получающих олапариб, через приблизительно три года составляет приблизительно 9%. В другом аспекте повышение выживаемости без признаков инвазивного заболевания у пациентов, получающих олапариб, через три года составляет приблизительно 9%.

В одном аспекте повышение выживаемости без отдаленного метастазирования у пациентов, получающих олапариб через приблизительно 3 года составляет до приблизительно 8%, как, например, до приблизительно 7%, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 7%, как, например, от приблизительно 3% до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 3% до приблизительно 7%. В другом аспекте повышение выживаемости без отдаленного метастазирования у пациентов, получающих олапариб, через приблизительно три года составляет приблизительно 7%. В другом аспекте повышение выживаемости без отдаленного метастазирования у пациентов, получающих олапариб, через три года составляет приблизительно 7%.

В одном аспекте повышение общей выживаемости у пациентов, получающих олапариб, через приблизительно три года составляет приблизительно 4%. В другом аспекте повышение общей выживаемости у пациентов, получающих олапариб, через три года составляет приблизительно 4%.

Примерно 5% неотобранных пациентов с раком молочной железы являются носителями патогенной/вероятно патогенной (P/LP) герминальной мутации в *BRCA1* или *BRCA2*, на данный момент называемой вариантами (вариант gBRCA-P/LP)^{1,2}. Такие варианты более вероятны у пациентов, которые имеютотягощенный семейный анамнез рака молочной железы, являются более молодыми, а также у пациентов с синхронным или метакронным контралатеральным раком молочной железы и яичников³ или у пациентов из этнических групп с известными вариантами-основателями^{1,2}. Пациенты с вариантом *BRCA1*-P/LP особенно предрасположены к трижды негативному (т. е. негативному по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа [HER2], негативному по эстрогеновому рецептору и негативному по прогестероновому рецептору) раку молочной железы (TNBC), при этом у пациентов с вариантом *BRCA2*-P/LP часто развиваются положительные по эстрогеновому рецептору опухоли⁴⁻⁶. Тестирование генов зародышевой линии в отношении таких вариантов в настоящее время проводят селективным образом у таких пациентов с раком молочной железы⁷.

BRCA1 и *BRCA2* кодируют белки, критически важные для репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации⁸. Для видов рака молочной железы с вариантами gBRCA-P/LP и биаллельной инактивацией показаны доказательства дефицита гомологичной рекомбинации^{9,10}. Ингибиторы семейства ферментов PARP используют принцип искусственной летальности для селективного уничтожения опухолевых клеток¹¹⁻¹⁴ с дефицитом гомологичной рекомбинации. Проверка обоснованности концепции продемонстрировала клиническую активность при поздних стадиях рака молочной железы, ассоциированной с вариантом gBRCA-P/LP, яичников, предстательной железы и поджелудочной железы¹⁵⁻¹⁷, что подтверждалось рандомизированными дизайнами исследования. В исследовании OlympiA, которое подробно описано в данном документе, авторы настоящего изобретения предположили, что олапариб будет обеспечивать положительный эффект в качестве адъювантной терапии для пациентов с ранним раком молочной железы, ассоциированным с вариантом gBRCA-P/LP, которые подвержены высоким уровням риска рецидива, несмотря на стандартную местную и системную терапию^{18,19}.

Способы

Дизайн и контроль испытания

Испытание разрабатывали и проводили в рамках совместного партнерства между Международной группой по изучению рака молочной железы (BIG) и спонсорами NRG Oncology в Соединенных Штатах Америки (США) и AstraZeneca (AZ) за пределами США. OlympiA представляет собой проспективное, рандомизированное, многоцентровое, многонациональное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание, в котором пациентов, соответствующих критериям включения, случайным образом распределяли для получения лечения олапарибом в дозе 300 мг дважды в день или соответствующего плацебо в течение 1 года после завершения стандартной (нео)адъювантной химиотерапии и местной терапии (фиг. S1: схема испытания в Дополнительном приложении).

В испытание включали пациентов из 420 центров в 23 странах (таблица S1 в Дополнительном приложении).

Пациенты и критерии включения

Пациенты, соответствующие критериям включения в испытание, характеризовались наличием варианта gBRCA-P/LP, определенного тестированием в местной или центральной лаборатории, и HER2-негативного первичного рака молочной железы высокого риска после радикального местного лечения и неоадъювантной или адъювантной химиотерапии. Если местная лаборатория сообщала о соответствующем

критериям включения варианте gBRCA-P/LP, его использовали для установления соответствия критериям включения. Подробная информация о скрининге варианта gBRCA-P/LP, тестировании варианта gBRCA-P/LP в местной и центральной лаборатории и их согласованности представлена на фиг. S2 и в таблице S2/S3 в Дополнительном приложении. Любое экспертное подтверждение соответствия варианта gBRCA-P/LP критериям включения выполнял Консультативный комитет по генетике испытания. Результаты тестирования на эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы и HER2 в местной лаборатории использовали для определения гормон-рецепторного статуса (точка отсечения для положительного результата составляла $\geq 1\%$) для стратификации и для критериев включения, связанных со специфической стадией при положительности по рецепторам гормонов (подробная информация рецепторного статуса для всех пациентов, набранных за пределами Китая, представлена в таблицах S4 и S5 Дополнительного приложения).

Пациенты должны были завершить всю местную терапию, включая лучевую терапию, которая взаимодействует с ингибированием PARP, за по меньшей мере 2 и не более чем 12 недель до включения в исследование. Пациенты завершили по меньшей мере 6 циклов неоадьювантной или адьювантной химиотерапии, содержащей антрациклины, таксаны или оба средства. Допускалась химиотерапия препаратами платины. Адьювантные бисфосфонаты и адьювантная эндокринная терапия у пациентов с заболеванием, положительным по рецепторам гормонов, назначались в соответствии с институциональными рекомендациями. У пациентов, которые получали неоадьювантную химиотерапию, не допускалась химиотерапия после оперативного вмешательства. Пациенты с трижды негативным раком молочной железы, получавшие адьювантную химиотерапию, должны были иметь заболевание, положительное по локализации в подмышечных узлах, или патологический размер первичной инвазивной опухоли ≥ 2 см. Пациенты, получавшие неоадьювантную химиотерапию, должны были иметь остаточный инвазивный рак молочной железы в молочной железе или резецированных лимфатических узлах (без полного патологического ответа на неоадьювантную терапию).

Пациенты, получавшие адьювантную химиотерапию для лечения положительного по рецепторам гормонов, HER2-негативного рака молочной железы, должны были иметь ≥ 4 патологически подтвержденных положительных лимфатических узла. Пациенты, получавшие неоадьювантную химиотерапию, не должны были достигнуть pCR с показателем CPS&EG ≥ 3 (комбинированная шкала для оценки вероятности рецидива на основании клинической и патологической стадии [CPS], а также статуса эстрогеновых

рецепторов и гистологической степени злокачественности [EG])²⁰. Критерии включения полностью указаны в разделе 3.2 Дополнительного приложения.

Рандомизация и лечение

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для 52-недельного лечения с помощью 300 мг олапариба или соответствующих таблеток плацебо, принимаемых перорально дважды в день.

Пациентов стратифицировали по гормон-рецепторному статусу (положительный или негативный), NACT или АСТ и применению химиотерапии препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы (да или нет).

Оценки

После рандомизации сбор анамнеза и физикальный осмотр выполняли раз в 4 недели в течение 24 недель, а затем раз в 3 месяца на протяжении года 2, оценок раз в 6 месяцев в годы 3-5 и далее ежегодно. Визуализацию для оценки развития метастатического заболевания проводили на усмотрение исследователя, когда симптомы, результаты обследования или лабораторные данные предполагали возможность рецидива заболевания. Пациенты ежегодно проходили маммографию и/или магнитно-резонансную томографию молочной железы.

После первого явления пациентов отслеживают в отношении первого отдаленного рецидива (если не первого явления), метастазов в ЦНС, локорегионарных рецидивов, контралатерального рака молочной железы, вторичного очага первичных злокачественных новообразований и статуса выживаемости.

Статистический анализ

В соответствии с системой стандартизированных определений конечных точек эффективности (STEEP)²¹ первичная конечная точка выживаемости без признаков инвазивного заболевания определялась как время от рандомизации до даты первого появления одного из следующих явлений: ипсилатеральная инвазивная опухоль молочной железы; локорегионарное инвазивное заболевание; отдаленный рецидив; контралатеральный инвазивный рак молочной железы; вторичный очаг первичного инвазивного рака или смерть по любой причине. Пациентов без документально подтвержденного явления, представляющего собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, цензурировали по дате, когда по последним сведениям они характеризовались отсутствием признаков заболевания.

Анализы эффективности были основаны на популяции пациентов, подлежащих лечению (ITT). Функции выживаемости оценивали по способу Каплана-Мейера. Для оценки отношения рисков и доверительных интервалов использовали

стратифицированную модель пропорциональных рисков Кокса, при этом сравнение выживаемости между группами лечения тестировали с помощью стратифицированного логрангового критерия. Вследствие раннего периода, при котором отношение рисков было чрезвычайно низким, предположение Кокса не подтвердилось. В соответствии с планом статистического анализа авторов настоящего изобретения рассчитывали ограниченное среднее время выживаемости, и оно подтвердило результаты, полученные в результате анализа модели Кокса. Безопасность оценивали в популяции из тех, кто получил по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата.

Исследование разрабатывали с размером выборки, составляющим 1800 пациентов, так чтобы первичный анализ запускался 330 явлениями, представляющими собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, в популяции ИТТ, чтобы достичь 90% мощности для обнаружения отношения рисков (HR), составляющего 0,7, при условии 5% уровня значимости двустороннего критерия. Планировали единственный промежуточный анализ популяции ИТТ, когда у первых 900 включенных пациентов (зрелая когорта) наблюдалось 165 явлений, представляющих собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания. При промежуточном анализе также предварительно указывали анализ этой зрелой когорты, при этом требовалось HR аналогичного порядка для обеспечения уверенности в надежности результата ИТТ. Вторичные анализы включали выживаемость без отдаленного метастазирования, общую выживаемость и безопасность. Для контроля частоты ошибок 1-го типа при промежуточном анализе границы превосходства, основанные на иерархической процедуре множественного тестирования²², составляли $p < 0,005$ для выживаемости без признаков инвазивного заболевания, затем $p < 0,005$ для выживаемости без отдаленного метастазирования и $p < 0,01$ для общей выживаемости с доверительными интервалами для HR, выбранными так, чтобы совпадать с требуемым уровнем значимости для каждой конечной точки при промежуточном анализе (см. фигуру S3 в Дополнительном приложении).

Результаты

Пациенты

С июня 2014 г. по май 2019 г. 1836 пациентов случайным образом распределяли для получения олапариба или плацебо. На момент прекращения сбора данных 27^{го} марта 2020 г. 284 (86%) из 330 целевых явлений для первичного анализа, представляющих собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, наблюдали с медианным периодом последующего наблюдения, составляющим 2,5 года (диапазон IQR, 1,5-3,5) в популяции ИТТ и 3,5 года (диапазон IQR, 2,9-4,1) в зрелой когорте. После рандомизации 10 пациентов в группе олапариба и 11 пациентов в группе плацебо не получали

назначенную терапию (фигура S4: схема распределения участников исследования в Дополнительном приложении). Пациентов сбалансировали между двумя группами лечения в соответствии с исходными характеристиками (таблица 1 и таблица S6 в Дополнительном приложении). 82,2% пациентов имели трижды негативный рак молочной железы (негативный по рецепторам гормонов и HER-2). Половина пациентов получала адьювантную химиотерапию, половина - неoadьювантную химиотерапию, причем большинство (93,7%) получали лечение по схеме, содержащей антрациклины и таксаны. Средство на основе платины получали 26,5%, преимущественно в неoadьювантном режиме. Варианты gBRCA-P/LP присутствовали в *BRCA1* у 72,3% и *BRCA2* у 27,2% пациентов с равномерным распределением между группами лечения.

Эффективность

Границу раннего сообщения эффективности пересекли на этапе предварительно заданного промежуточного анализа. Процентная доля пациентов, выживших и не имеющих инвазивного заболевания через 3 года, составляла 85,9% в группе олапариба и 77,1% в группе плацебо (разница 8,8%; 95% доверительный интервал 4,5%, 13,0%). Выживаемость без признаков инвазивного заболевания была значительно длиннее у пациентов, рандомизированных в группу олапариба, чем в группу плацебо (HR, 0,58; 99,5% доверительный интервал [CI], 0,41-0,82; $P < 0,0001$) (фиг. 1A). О явлениях, представляющих собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, сообщалось для 106 и 178 пациентов в группах олапариба и плацебо соответственно. Во всех исследовательских центрах при лечении олапарибом частота явлений была ниже (таблица S7 в Дополнительном приложении).

Выживаемость без отдаленного метастазирования через 3 года составляла 87,5% в группе олапариба и 80,4% в группе плацебо (разница 7,1%; 95% CI 3,0%, 11,1%), значительно длиннее у пациентов, которые получали олапариб (HR, 0,57; 99,5% CI, 0,39-0,83; $P < 0,0001$) (фиг. 1B).

Для группы олапариба сообщалось меньшее количество смертей ($n = 59$) по сравнению с группой плацебо ($n = 86$) при общем HR выживаемости для смерти 0,68; 99% CI, 0,44-1,05, $p = 0,024$ (фиг. 1C), что не пересекало предварительно заданную границу значимости для процедуры многократного тестирования, составляющую $p < 0,01$ (фиг. S3 в Дополнительном приложении).

Основной причиной смерти был рак молочной железы у 93,2% из группы олапариба и 95,3% из группы плацебо (таблица S8 в Дополнительном приложении). Смерть, произошедшая без предшествующего явления, представляющего собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, сообщалась у 2 пациентов, оба в группе олапариба

(один случай остановки сердца, одна по неизвестной причине; таблица S7 в Дополнительном приложении).

Ни один из предварительно заданных анализов чувствительности, описанных в разделе 3.5 Добавочного приложения, не изменил выводов, сообщаемых в данном документе (таблица S9 в Дополнительном приложении).

Подгрупповой анализ в отношении выживаемости без признаков инвазивного заболевания выявил точечные оценки эффекта лечения для олапариба по сравнению с плацебо, соответствующие таковым для всей анализируемой популяции в пределах всех групп стратификации и предварительно заданных подгрупп (фиг. 2: таблица S10 в Дополнительном приложении). Положительный эффект адьювантной терапии олапарибом по сравнению с плацебо наблюдали для выживаемости без признаков инвазивного заболевания независимо от того, находится ли вариант P/LP в *BRCA1* или *BRCA2*, гормон-рецепторного статуса или контекста адьювантной или неoadьювантной химиотерапии, с доверительными интервалами, которые пересекают точечную оценку HR для выживаемости без признаков инвазивного заболевания в общей популяции²³. Нет никаких доказательств, которые свидетельствовали бы о статистической гетерогенности эффекта лечения в разных подгруппах.

Безопасность

В анализ безопасности включили в общей сложности 1815 пациентов (911 в группе олапариба и 904 в группе плацебо). Медианное число дней введения дозы 300 мг дважды в день в соответствии с протоколом составило 338 с процентной долей от запланированной дозы, составляющей 94,8% в группе олапариба, и 358 дней и 98,9% в группе плацебо (таблицы S11-S13 в Дополнительном приложении). Случаи досрочного прекращения лечения, включая случаи прекращения лечения из-за рецидива, произошли у 236 (25,9%) в группе олапариба и 187 (20,7%) в группе плацебо (фигура S4 в Дополнительном приложении).

Нежелательные явления, возникшие у более чем 10% пациентов, представлены в таблице 2 и соответствовали листку-вкладышу продукта. Важные нежелательные явления обобщены в таблице 3. Нежелательными явлениями степени 3 или выше, возникавшими у более чем 1% пациентов, были анемия (8,7%), нейтропения (4,8%), лейкопения (3,0%), утомляемость (1,8%) и лимфопения (1,2%), при этом все наблюдались в группе олапариба. Переливание крови требовалось в редких случаях, при этом в группе олапариба по меньшей мере одно переливание крови проводили у 5,8% пациентов, а в группе плацебо у 0,9%, причем большинству пациентов проводили только одно переливание (4,1%) (таблица S14 в Дополнительном приложении). Серьезные нежелательные явления

происходили у 79 пациентов (8,7%), получавших олапариб, и у 76 пациентов (8,4%), получавших плацебо. Нежелательные явления, приводящие к смерти, представляли собой остановку сердца у одного пациента, принимавшего олапариб, а также острый миелоидный лейкоз (AML) и рак яичников у одного пациента, каждый из которых принимал плацебо. Нежелательные явления, представляющие особый интерес, включали пневмонит, лучевой пневмонит, миелодиспластический синдром (MDS)/AML и новые первичные злокачественные новообразования, отличные от AML/MDS. Ни одно из них не увеличивалось при приеме олапариба, однако, с учетом короткого медианного периода последующего наблюдения, составляющего 2,5 года для данного отчета, для двух последних нежелательных явлений из групп особого интереса необходимо дальнейшее последующее наблюдение.

В группе олапариба снижение дозы потребовалось 228 пациентам (25,0%) по сравнению с 47 (5,2%) в группе плацебо. Нежелательные явления, по причине которых требовалось окончательное прекращение приема исследуемого препарата, произошли у 90 пациентов (9,9%) в группе олапариба и у 38 пациентов (4,2%) в группе плацебо. Наиболее распространенными причинами прекращения приема олапариба были тошнота (2,0%), анемия (1,8%), утомляемость (1,3%) и уменьшенное количество нейтрофилов (1%) (таблица S15 ,S16 в Дополнительном приложении). Результаты по шкале общего состояния здоровья/качества жизни EORTC QLQ-C-30 указывают на то, что общее качество здоровья не ухудшалось в течение 12 месяцев лечения одним из олапариба или плацебо. Любые различия между группами лечения не считаются клинически значимыми (фигура S5 в Дополнительном приложении).

Обсуждение

Олапариб и талазопариб в настоящее время одобрены для лечения метастатического рака молочной железы, ассоциированного с вариантом gBRCA-P/LP, после доказательства положительного эффекта в отношении выживаемости без признаков прогрессирования заболевания, улучшенной переносимости и качества жизни по сравнению со стандартной химиотерапией^{24,25}.

ОлумприА разрабатывали для тестирования эффективности адьювантной терапии ингибитором PARP с олапарибом у пациентов с ранним раком молочной железы и нарушенной функцией гомологичной рекомбинации у BRCA1 или BRCA2, идентифицированных по присутствию герминального варианта P/LP в BRCA1 или BRCA2 в качестве биомаркера отбора пациентов. Данное испытание показывает, что олапариб, вводимый в течение 52 недель в качестве адьювантной терапии после (нео)адьювантной химиотерапии и местной терапии, значительно повышает выживаемость без признаков

инвазивного заболевания и выживаемость без отдаленного метастазирования у таких пациентов. Отсутствуют предшествующие доказательства, позволяющие предположить дифференциальный эффект лечения ингибитором PARP в зависимости от статуса *BRCA1* или *BRCA2* или гормон-рецепторного статуса^{15,24-26}. Авторы настоящего изобретения не выявили доказательств гетерогенности, а доверительные интервалы для отношений рисков в этих и других подгруппах включают точечную оценку эффекта лечения, наблюдаемого в общей популяции.

Время проведения предварительно заданного промежуточного анализа планировали на основании наличия достаточного количества явлений в зрелой когорте, чтобы обеспечить уверенность в том, что эффекты лечения, наблюдаемые на ранних этапах промежуточного анализа в популяции ИТТ, вероятно, будут долгосрочными. Доказательства эффекта лечения олапарибом в данной зрелой когорте являются удовлетворительными (фигура S6 в Дополнительном приложении).

Химиотерапия платиносодержащим препаратом не считается стандартом лечения для неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, применяемой при раннем HER2-негативном раке молочной железы^{27,28}. Применение химиотерапии препаратами платины включали в качестве фактора стратификации, поскольку индуцированные платиной аддукты ДНК подвергаются репарации посредством гомологичной рекомбинации ДНК, а платина, как известно, специфически взаимодействует с вариантами gBRCA-P/LP при метастатическом раке молочной железы^{29,30}. Как и в других подгрупповых анализах, тест на гетерогенность указал на отсутствие доказательств того, что олапариб является менее эффективным у пациентов, получающих адъювантную или неoadъювантную химиотерапию препаратами платины.

Среди пациентов, принимавших олапариб, наблюдалось меньше смертей, чем среди пациентов, принимавших плацебо, хотя на этом раннем моменте времени разница не достигала порога статистической значимости в предварительно заданной процедуре многократного тестирования. Для оценки влияния олапариба на общую выживаемость требуется проведение более длительного слепого последующего наблюдения.

Профиль безопасности олапариба соответствовал сообщенному ранее профилю; нежелательные явления при лечении олапарибом в основном были на уровне степени 1 или 2. Единственным проявлением токсичности степени 3, возникавшим у более чем 5% пациентов, была анемия (8,7%), в связи с которой в редких случаях требовалось переливание. Прерывания приема и снижения дозы, по-видимому, являются эффективными стратегиями контроля заболевания. Олапариб также не увеличивал количество серьезных нежелательных явлений. Хотя ингибиторы PARP представляют

собой лекарственные средства, взаимодействующие с ДНК³¹, и потенциально способны индуцировать мутацию в ДНК и гематологические злокачественные опухоли³², эти эффекты не увеличивались при приеме олапариба, и дальнейшее слепое последующее наблюдение продолжается.

Выбор популяции с особенно высоким риском рецидива, положительной по рецепторам гормонов, был обусловлен опасениями регулирующих органов о том, что низкая частота явлений, представляющих собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, может не оправдывать воздействие потенциальных рисков MDS/AML, связанных с олапарибом. Пациенты с вариантами gBRCA-P/LP образуют группу с высоким риском рецидива, которая чаще требует химиотерапии в дополнение к эндокринной терапии^{18,19}, и они составляли 14% пациентов с положительным по рецепторам гормонов, HER2-негативным раком молочной железы, получающих неoadъювантную химиотерапию в недавнем исследовании³³. Высокий риск рецидива наблюдали в OlympiA, где, по оценкам, 23% пациентов в популяции, положительной по рецепторам гормонов, получающих плацебо, характеризовались явлением, представляющим собой выживаемость без признаков инвазивного заболевания, в пределах 3 лет (фиг. 2). Лечение олапарибом, вводимое вместе с эндокринной терапией (таблица S17 в Дополнительном приложении), было как безопасным, так и эффективным без дифференцированного эффекта лечения в этой подгруппе, что соответствует результатам других исследований как в контексте метастатического, так и раннего рака молочной железы²⁴⁻²⁶.

Для пациентов с трижды негативным раком молочной железы в настоящее время отсутствует одобренная адъювантная таргетная терапия. На основе результатов испытания CREATE-X пациентов с трижды негативным раком молочной железы и остаточным инвазивным раком после неoadъювантной химиотерапии все чаще лечат с помощью постнеoadъювантной химиотерапии капецитабином. В данном испытании не проверяли постнеoadъювантные эффекты капецитабина у пациентов с вариантами gBRCA-P/LP, которые, по-видимому, составляют менее 15% от общего числа пациентов³⁴. Постнеoadъювантная терапия капецитабином не была разрешена в OlympiA, поскольку она не была стандартом лечения, когда исследование разрабатывалось, и поэтому исследование не может предоставить информацию об относительной эффективности олапариба в сравнении с капецитабином в этих условиях. Однако, Robson et al²⁴ продемонстрировали, что олапариб является более эффективным, чем химиотерапия, для продления выживаемости без признаков прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с вариантами gBRCA-P/LP в

исследовании, в котором 45% пациентов получали капецитабин в качестве сравнительной терапии^{24,35}.

В OlympiA продемонстрировано, что один год адъювантной терапии олапарибом может значительно снизить риск рецидива и предотвратить прогрессирование в метастатическое заболевание у пациентов с ранним раком молочной железы высокого риска и вариантами gBRCA-P/LP при высоких показателях приверженности лечению и, прежде всего, с профилем низкой степени токсичности. Пациентов с вариантами gBRCA-P/LP все чаще идентифицируют в онкологической практике при раннем раке молочной железы в результате более широкого признания влияния статуса варианта gBRCA-P/LP на выбор лечения³⁶. Испытание OlympiA представляет доказательства того, что герминальное секвенирование *BRCA1* и *BRCA2* является важным биомаркером для выбора системной терапии при раннем раке молочной железы.

Список литературы

1. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428–439.
2. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440–451.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402–2416.
4. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:134–47.
5. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4282–8.
6. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2002;20:2310–8.
7. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Version 1.2020. National Comprehensive Cancer Network, April 2021. (https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf).
8. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med* 2002;8:571–6.

9. Davies H, Glodzik D, Morganella S, et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med* 2017;23:517–525.
10. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nat Med* 2019;25:1526–1533.
11. Tutt AN, Lord CJ, McCabe N, et al. Exploiting the DNA repair defect in BRCA mutant cells in the design of new therapeutic strategies for cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:139–48.
12. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917–21.
13. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913–7.
14. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123–34.
15. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:235–44.
16. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245–51.
17. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244–50.
18. Shah PD, Patil S, Dickler MN, Offit K, Hudis CA, Robson ME. Twenty-one-gene recurrence score assay in BRCA-associated versus sporadic breast cancers: Differences based on germline mutation status. *Cancer* 2016;122:1178–84.
19. Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:375–84.
20. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1956–62.
21. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25:2127–32.
22. Stone A. The application of bespoke spending functions in group-sequential designs and the effect of delayed treatment switching in survival trials. *Pharm Stat* 2010;9:151–61.
23. Cuzick J. Forest plots and the interpretation of subgroups. *Lancet* 2005;365:1308.

24. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523–533.
25. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753–763.
26. Fasching PA, Link T, Hauke J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol* 2021;32:49–57.
27. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541–1557.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer Version 5.2020. National Comprehensive Cancer Network, April 2021. (<https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>).
29. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628–637.
30. Zhang J, Lin Y, Sun XJ, et al. Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1741–1747.
31. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012;72:5588–99.
32. Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol* 2021;8:e122–e134.
33. Pohl-Rescigno E, Hauke J, Loibl S, et al. Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:744–748.
34. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147–2159.
35. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:558–566.
36. Tutt A, Ashworth A. Can genetic testing guide treatment in breast cancer? *Eur J Cancer* 2008;44:2774–80.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики заболевания пациентов.*

Характеристика	Группа олапариба (n = 921)	Группа плацебо (n = 915)
Возраст, лет — медиана (межквартильный размах)	42 (36–49)	43 (36–50)
Ген BRCA — число (%)†		
<i>BRCA1</i>	657 (71,3)	670 (73,2)
<i>BRCA2</i>	261 (28,3)	239 (26,1)
<i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>	2 (0,2)	5 (0,5)
Отсутствует	1 (0,1)	1 (0,1)
Предшествующая адъювантная/неoadъювантная химиотерапия — число (%)		
Адъювантная	461 (50,1)	455 (49,7)
Неoadъювантная	460 (49,9)	460 (50,3)
Схема лечения антрациклинами и таксанами	871 (94,6)	849 (92,8)
Схема лечения антрациклинами (без таксанов)	7 (0,8)	13 (1,4)
Схема лечения таксанами (без антрациклинов)	43 (4,7)	52 (5,7)
Схема не сообщается.	0 (0,0)	1 (0,1)
Менее шести циклов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии	7 (0,8)	15 (1,6)
Неoadъювантная или адъювантная терапия препаратами платины — число (%)		
Нет	674 (73,2)	676 (73,9)
Да	247 (26,8)	239 (26,1)
Сопутствующая гормональная терапия (только для положительных по рецепторам гормонов) — число (%)	146/168 (86,9)	142/157 (90,4)
Гормон-рецепторный статус — число (%)‡		
Положительный по рецепторам	168 (18,2)	157 (17,2)

гормонов/HER2–негативный§		
Трижды негативный рак молочной железы¶	751 (81,5)	758 (82,8)
Статус относительно менопаузы (только женщины) — число (%)		
Пременопауза	572/919 (62,2)	553/911 (60,7)
Постменопауза	347/919 (37,8)	358/911 (39,3)
Оперативное вмешательство по поводу первичного рака молочной железы — число (%)		
Мастэктомия	698 (75,8)	673 (73,6)
Только консервативное оперативное вмешательство	223 (24,2)	240 (26,2)
Отсутствует	0 (0,0)	2 (0,2)

* Дополнительные демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания показаны в таблице S6 в Дополнительном приложении.

HER2 обозначает рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа;

† Подробное описание тестирования BRCA в местной лаборатории и центральной лаборатории Myriad у пациентов, включенных в OlympiA, см. на фиг. S2 в

Дополнительном приложении. Интерпретацию вариантов, проводимую Myriad Genetics (BRCAanalysis) (n = 1561) и BGI Genomics (n = 247), выполняли с использованием нескольких установленных баз данных (например, ClinVar, ClinGen, ENIGMA), а также опубликованных и внутренних функциональных и клинических данных, соответствующих опубликованным рекомендациям ACMG. 24 варианта P/LP из местных лабораторий без подтверждения центральной лабораторией Myriad были подтверждены Консультативным комитетом по генетике OlympiA с использованием опубликованных баз данных, как указано выше. Несогласующиеся данные перечислены на фигуре. В таблице S2 в Дополнительном приложении перечислены варианты P/LP (D/SD) *BRCA1* и *BRCA 2*, встречающиеся более чем у 1 пациента.

‡ Определено по результатам тестов в местной лаборатории.

§ Первоначальный протокол, активированный в 2014 г., разрабатывали для HER2–негативных пациентов, однако он включал только пациентов с трижды негативным раком молочной железы после проверки регулирующими органами. Когда регулирующие органы признали риск рецидива заболевания, положительного по рецепторам гормонов, и обоснование безопасности комбинации олапариба и

эндокринной терапии, протокол изменили в 2015 г. таким образом, чтобы включать пациентов с заболеванием, положительным по рецепторам гормонов, с высоким риском и увеличить размер выборки до текущего числа, составляющего 1800 пациентов (см. "Историю изменений протокола" на сайте www.nejm.org). Первого пациента с заболеванием, положительным по рецепторам гормонов, включили в исследование в декабре 2015 г.

¶ Трижды негативный рак молочной железы определяли в критериях включения как: ER- и PgR-негативный, что определяется как ИНС окрашивание ядер <1%, И HER2-негативный (не соответствующий критериям терапии с помощью антитела к HER2), определяемый как: ИНС 0, 1+ без ISH ИЛИ ИНС 2+ и неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки ИЛИ неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки (без ИНС).

Двух пациентов исключили из сводной информации для субпопуляции с трижды негативным раком молочной железы, поскольку у них отсутствует подтвержденный HER2–негативный статус.

Таблица 2. Нежелательные явления любой степени тяжести с частотой возникновения по меньшей мере 10% в любой группе лечения в выборке для анализа безопасности.

Нежелательное явление — число (%)	Олапариб (n = 911)				Плацебо (n = 904)			
	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень $\geq 3^*$	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень $\geq 3^*$
Тошнота	518 (56,9)	390 (42,8)	121 (13,3)	7 (0,8)	211 (23,3)	185 (20,5)	26 (2,9)	0 (0,0)
Утомляемость	365 (40,1)	240 (26,3)	109 (12,0)	16 (1,8)	245 (27,1)	188 (20,8)	53 (5,9)	4 (0,4)
Анемия	214 (23,5)	68 (7,5)	67 (7,4)	79 (8,7)	35 (3,9)	19 (2,1)	13 (1,4)	3 (0,3)
Рвота	206 (22,6)	160 (17,6)	40 (4,4)	6 (0,7)	74 (8,2)	64 (7,1)	10 (1,1)	0 (0,0)
Головная боль	180 (19,8)	145 (15,9)	33 (3,6)	2 (0,2)	152 (16,8)	120 (13,3)	31 (3,4)	1 (0,1)
Диарея	160 (17,6)	125 (13,7)	32 (3,5)	3 (0,3)	124 (13,7)	96 (10,6)	25 (2,8)	3 (0,3)
Уменьшенное количество нейтрофилов	146 (16,0)	36 (4,0)	66 (7,2)	44 (4,8)	59 (6,5)	17 (1,9)	35 (3,9)	7 (0,8)
Уменьшенное количество лейкоцитов	143 (15,7)	41 (4,5)	75 (8,2)	27 (3,0)	52 (5,8)	27 (3,0)	22 (2,4)	3 (0,3)
Снижение аппетита	119 (13,1)	101 (11,1)	16 (1,8)	2 (0,2)	53 (5,9)	45 (5,0)	8 (0,9)	0 (0,0)
Дисгевзия	107 (11,7)	101 (11,1)	6 (0,7)	0 (0,0)	38 (4,2)	36 (4,0)	2 (0,2)	0 (0,0)
Головокружение	104 (11,4)	91 (10,0)	12 (1,3)	1 (0,1)	67 (7,4)	61 (6,7)	5 (0,6)	1 (0,1)
Артралгия	84 (9,2)	60 (6,6)	22 (2,4)	2 (0,2)	107 (11,8)	85 (9,4)	20 (2,2)	2 (0,2)

* Все перечисленные нежелательные явления характеризуются степенью 3, за исключением 10 явлений степени 4 в группе олапариба: (уменьшенное количество нейтрофилов, n = 5; анемия, n = 4; утомляемость, n = 1).

Таблица 3. Сводная информация о нежелательных явлениях в популяции для анализа безопасности.*

	Олапариб	Плацебо
Нежелательное явление — число пациентов (%)	(N = 911)	(N = 904)
Любое нежелательное явление	835 (91,7)	753 (83,3)
Серьезное нежелательное явление	79 (8,7)	76 (8,4)
Нежелательное явление, представляющее особый интерес†	30 (3,3)	46 (5,1)
MDS/AML	2 (0,2)	3 (0,3)
Пневмонит	9 (1,0)	11 (1,2)
Новое первичное злокачественное новообразование	20 (2,2)	32 (3,5)
Нежелательное явление степени ≥ 3	221 (24,3)	102 (11,3)
Нежелательное явление 4 степени‡	17 (1,9)	4 (0,4)
Нежелательное явление, приводящее к полному прекращению лечения§	90 (9,9)	38 (4,2)
Нежелательное явление, приводящее к смерти¶	1 (0,1)	2 (0,2)

* Включает нежелательные явления, начавшиеся в день или после даты приема первой дозы и до 30 дней включительно после даты приема последней дозы исследуемого лекарственного препарата. AML обозначает острый миелоидный лейкоз; MDS - миелодиспластический синдром.

† Включает нежелательные явления, представляющие особый интерес, начавшиеся в любой день после введения первой дозы лечения: MDS/AML (олапариб, n = 2; плацебо, n = 3); пневмонит (олапариб, n = 7; плацебо, n = 8); лучевой пневмонит (олапариб, n = 2; плацебо, n = 3); новый первичный инвазивный рак молочной железы (олапариб, n = 6; плацебо, n = 7); новый первичный рак молочной железы и новая серозная тубулярная интраэпителиальная карцинома (плацебо, n = 1); новый первичный рак молочной железы и новый рак легких (олапариб, n = 1); новая первичная протоковая карцинома in situ (олапариб, n = 3, плацебо, n = 4); новое первичное злокачественное новообразование яичников (олапариб, n = 1; плацебо, n = 4, одно из которых представляет собой возможный рецидив рака яичников, наблюдаемого за >5 лет до рандомизации); новый первичный рак фаллопиевых труб (олапариб, n = 1; плацебо, n = 4); новый первичный рак легких (олапариб, n = 1; плацебо, n = 2) злокачественная меланома (олапариб, n = 1; плацебо, n = 3); отличное от меланомы злокачественное новообразование кожи (олапариб,

n = 3; плацебо, n = 2); аденокарцинома эндометрия (олапариб, n = 1; плацебо, n = 1); колоректальный рак, менингиома (олапариб, n = 1 для обоих); карцинома шейки матки, карцинома поджелудочной железы, карцинома прямой кишки, переходо-клеточная карцинома (плацебо, n = 1 для каждой). У одного пациента в группе олапариба имелся как пневмонит, так и отличное от меланомы злокачественное новообразование кожи, и его учитывали в обеих категориях.

‡ О восемнадцати АЕ степени 4 сообщалось у 17 пациентов, получавших олапариб; у одного пациента имелась как анемия степени 4, так и уменьшенное количество нейтрофилов. АЕ степени 4 включают уменьшенное количество нейтрофилов (олапариб, n = 5); анемию (олапариб, n = 4); уменьшенное количество лимфоцитов (олапариб, n = 3); АМЛ, биполярное расстройство, утомляемость, фебрильную нейтропению, нарушение функции печени и попытку самоубийства (олапариб, n = 1 для каждого); депрессию (плацебо, n = 2); повышение уровня аспаратаминотрансферазы, острый холецистит (плацебо, n = 1 для каждого).

§ Наиболее частые нежелательные явления, возникающие у $\geq 1\%$ пациентов, приводящие к отмене исследуемого лекарственного средства в группе олапариба, представляли собой: тошноту (2,0%), анемию (1,8%), утомляемость (1,3%) и уменьшенное количество нейтрофилов (1%); в группе плацебо отсутствовали какие-либо побочные явления, возникающие у $\geq 1\%$ пациентов, приводящие к отмене исследуемого лекарственного средства.

¶ Нежелательные явления, приводящие к смерти, представляют собой остановку сердца (олапариб, n = 1), АМЛ (плацебо, n = 1) и рак яичников (плацебо, n = 1).

Дополнительное приложение

Данное Дополнительное приложение было приведено для того, чтобы предоставить читателю дополнительную информацию об описанных способах лечения рака.

3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СПОСОБЫ

3.1 МОДЕЛЬ НА ДВУХ ПЛАТФОРМАХ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ OLYMPIA

Данное испытание проводили в рамках партнерства между научным сообществом, некоммерческими организациями, государственными учреждениями, принимающими участие больницами и промышленностью. Ключевую роль сыграли все из Международной группы по изучению рака молочной железы (BIG), Фонда исследований в области передовой науки и технологий (и его аффилированной компании Frontier Science (Шотландия) Ltd), Национального института рака, NRG Oncology и AstraZeneca. Руководящими принципами для проведения исследования являются принципы BIG и

NRG/NCI. Данные собирают, проверяют и анализируют в соответствии со стандартными операционными процедурами Frontier Science (некоммерческой организации) и NRG/NCI. Все эти организации имеют представителей в Руководящем комитете испытания наряду с представителями географических регионов, участвующих в испытании, и представителей потребителей. Четко определенная политика в отношении публикаций регулирует все публикации, использующие данные испытания, и решения о публикации исходят от Руководящего комитета, а не какого-либо индивидуума или отдельной организации.

В исследовании используют два протокола, идентичные с точки зрения целей исследования и научного содержания, отличающиеся только материально-техническим и нормативным содержанием, соответствующим стране(-ам), которую(-ые) они охватывают (например, распространение лекарств, механизмы отчетности о SAE во время исследования и т. д.). Протокол, спонсируемый AZ, охватывает всех пациентов, набранных из исследовательских центров за пределами США, а протокол, спонсируемый NRG, охватывает пациентов в пределах США. Протоколы разрабатывали в виде совместного проекта между партнерами, описанными выше.

В испытании использовали единую систему рандомизации, организованную Frontier Science (FS), и испытание сообщается как одно исследование. Рандомизацию проводили с использованием алгоритма перестановки блоков с размером блока 4. Система рандомизации имеет встроенный генератор случайных чисел для запуска распределения, а блоки генерируются произвольным образом по мере необходимости, так что случайные списки не генерируются заранее. В исследовательских центрах за пределами США использовали интерфейс FS для входа в систему рандомизации. В исследовательских центрах в пределах США использовали систему NCI OPEN, которая собирала информацию о предварительной рандомизации, а затем подключались к системе FS для завершения рандомизации. Все пациенты, лечащие врачи и исследовательский персонал не допускались к информации о распределении в группы лечения, за исключением независимого статистического центра, которому администратор системы рандомизации предоставил коды лечения для подготовки отчетов для Независимого комитета по мониторингу данных (IDMC).

Сбор данных о пациентах осуществляют с использованием двух входов в систему Rave EDC (один для пациентов из США, обслуживаемый NRG, и один для всех остальных пациентов за пределами США, обслуживаемый FS)). FS и NRG сотрудничали в разработке двух баз данных и соответствующих eCRF, чтобы обеспечить максимально возможную согласованность при сборе данных. Некоторые различия были необходимы вследствие различий в стандартах сбора данных компаний и/или регионов, и все такие различия

задокументированы в документации по согласованности, обслуживаемой AZ. Контроль качества данных осуществляется Frontier Science и NRG для соответствующих входов в Rave. Данные из обеих баз данных на постоянной основе объединяют в одну консолидированную базу данных через определенные промежутки времени. Все статистические анализы, а также отчеты для периодического рассмотрения IDMC были проведены и опубликованы из единой консолидированной базы данных, созданной, обслуживаемой и сохраняемой Frontier Science. Спонсоры (NRG/NCI и AstraZeneca) не имели доступа к этой базе данных во время проведения испытания. Подмножества заслепленных данных предоставлялись для конкретных целей по мере необходимости, например, данные системы отчетов DSUR для AZ и подмножество данных PRO для NRG, чтобы позволить им тестировать программы анализа.

3.2 ПОЛНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ КРИТЕРИЕВ ВКЛЮЧЕНИЯ

1. Предоставление информированного согласия перед проведением каких-либо специфически процедур исследования
2. Возраст пациентов женского или мужского пола должны составлять ≥ 18 лет
- 3А. Для пациентов, перенесших первичное оперативное вмешательство и получавших адьювантную химиотерапию
 - Пациенты с TNBC должны были быть положительными по локализации опухоли в подмышечных узлах ($\geq pN1$, любой размер опухоли) или негативными по локализации опухоли в подмышечных узлах ($pN0$) с патологическим размером инвазивной первичной опухоли >2 см ($\geq pT2$)
 - ER- и/или PgR-положительные/HER2-негативные пациенты должны были иметь ≥ 4 патологически подтвержденных положительных лимфатических узлов
- 3В. Для пациентов, перенесших неадьювантную химиотерапию с последующим оперативным вмешательством
 - Пациенты с TNBC должны иметь остаточный инвазивный рак молочной железы в молочной железе и/или резецированных лимфатических узлах (без pCR)
 - ER- и/или PgR-положительные/HER2-негативные пациенты должны иметь остаточный инвазивный рак в молочной железе и/или резецированных лимфатических узлах (без pCR) И показатель CPS&EG ≥ 3 . Инструкции по расчету показателя CPS&EG (Mittendorf et al 2011; Jeruss et al 2008) представлены в приложении 4.
4. Гистологически подтвержденная неметастатическая первичная инвазивная аденокарцинома

молочной железы, которая представляет собой один из двух следующих фенотипов:

а) TNBC, определяемый как:

- ER- и PgR-негативный, что определяется как ИНС окрашивание ядер <1%

И

- HER2-негативный (не соответствующий критериям терапии с помощью антитела к HER2), определяемый как:

о ИНС 0, 1+ без ISH **ИЛИ**

о ИНС 2+ и неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки

ИЛИ

о Неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки (без ИНС)

б) ER- и/или PgR-положительный, HER2-негативный рак молочной железы, определяемый как:

- ER- и/или PgR-положительный, что определяется как ИНС окрашивание ядер $\geq 1\%$

И

- HER2-негативный (не соответствующий критериям терапии с помощью антитела к HER2), определяемый как:

о ИНС 0, 1+ без ISH **ИЛИ**

о ИНС 2+ и неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки

ИЛИ

о Неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки (без ИНС)

Пациенты с множественным или многоочаговым инвазивным заболеванием соответствуют критериям включения при условии, что все очаги, для которых доступно определение характеристик HER2, являются HER2-негативными.

Пациенты с синхронным двусторонним инвазивным заболеванием соответствуют критериям включения при условии, что все очаги, оцененные в отношении HER2 с обеих сторон, являются негативными.

В обоих вышеупомянутых случаях для определения соответствия критериям включения будет использоваться очаг, который считается наиболее подверженным риску рецидива по мнению исследователя.

5. Документированная герминальная мутация в *BRCA1* или *BRCA2*, которая согласно прогнозам является вредной или потенциально вредной (как известно или согласно прогнозам является вредной/приводит к потере функции).

Результаты тестирования *gBRCA* в местной лаборатории, при наличии, будут использоваться для определения соответствия критериям включения. Если результаты тестирования *gBRCA* в местной лаборатории недоступны, тестирование в центральной лаборатории будет проводиться для тех

пациентов, которые в остальном соответствуют критериям включения (см. раздел 6.2.1).
6А. Завершенное надлежащее оперативное вмешательство на молочной железе, определяемое как:

- Отмеченные чернилами края при оперативном вмешательстве с сохранением молочной железы или мастэктомии должны на гистологическом уровне не содержать инвазивный рак молочной железы и протоковую карциному *in situ*, за исключением заднего края, если этот край представляет собой фасцию большой грудной мышцы, или переднего края, если он представляет собой дерму. Критериям включения соответствуют пациенты с краями резекции, положительными по лобулярной карциноме *in situ*.
- Пациенты с сохраненной молочной железой должны пройти адъювантную лучевую терапию. Пациентам, перенесшим мастэктомию, может назначаться адъювантная лучевая терапия в соответствии с местными правилами и/или международными рекомендациями.

6В. Завершенное надлежащее оперативное вмешательство на подмышечной впадине, определяемое как:

Пациенты, получающие адъювантную химиотерапию:

- Только биопсия сторожевого лимфатического узла при негативном результате или если лимфатический(-ие) узел(узлы) содержит(-ат) только микрометастазы ($\leq 2,0$ мм) **ИЛИ**
- Положительный результат биопсии сторожевого лимфатического узла с последующей диссекцией подмышечного узла или лучевая терапия в соответствии с местными рекомендациями **ИЛИ**
- Подмышечная диссекция

Пациенты, получающие неадъювантную химиотерапию:

- Биопсия сторожевого лимфатического узла, выполняемая *перед* неадъювантной химиотерапией:

- o При негативном результате или если лимфатический(-ие) узел(узлы) содержит(-ат) только микрометастазы ($\leq 2,0$ мм), дополнительное оперативное вмешательство на подмышечной впадине не требуется
- o При положительном результате после завершения неoadъювантной химиотерапии следует выполнять диссекцию подмышечного узла или лучевую терапию подмышечного узла
- Биопсия сторожевого лимфатического узла, выполняемая *после* неoadъювантной химиотерапии:
 - o При негативном результате дополнительное оперативное вмешательство на подмышечной впадине не требуется
 - o При положительном результате (микрометастазы считаются положительным результатом) требуется дополнительное оперативное вмешательство на подмышечной впадине, за исключением случаев, когда пациент включен в многоцентровое клиническое испытание фазы III, предлагающее лучевую терапию в качестве альтернативного лечения для подмышечной впадины. Испытание должно быть предварительно одобрено Исполнительным комитетом OlympiA
- Подмышечная диссекция

7. Завершил по меньшей мере 6 циклов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, содержащей антрациклины, таксаны или их комбинацию. Разрешается предшествующее применение препаратов платины в качестве потенциально излечивающего лечения предшествующего рака (например, рака яичников) или в качестве адъювантного или неoadъювантного лечения рака молочной железы. (Для пациентов, получающих неoadъювантную терапию, вся химиотерапия должна быть проведена до оперативного вмешательства. Дополнительные циклы химиотерапии после оперативного вмешательства не разрешены).

8. Пациенты должны характеризоваться достаточной функцией органов и костного мозга, измеренной в пределах 28 дней до рандомизации, при этом в течение последних 28 дней до тестирования функции органов и костного мозга не проводилось переливаний крови (переливаний эритроцитарной массы и/или тромбоцитов), как определено ниже:

- Гемоглобин $\geq 10,0$ г/дл
- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;
- Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л
- Общий билирубин \leq ULN (институциональный верхний предел нормы), за исключением повышенного общего билирубина $< 1,5 \times$ ULN по причине болезни

Жильбера или аналогичного синдрома, связанного с медленной конъюгацией билирубина

- AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5$ x ULN

- ALP $\leq 2,5$ x ULN

Чтобы исключить метастатический рак молочной железы, пациентам с ALT/AST или ALP выше установленного верхнего предела нормы на момент скрининга следует пройти ультразвуковое исследование, СТ или MRI печени в любой момент времени между диагностикой текущего рака молочной железы и рандомизацией.

Сцинтиграфия скелета во время скрининга необходима, если ALP и/или скорректированный уровень кальция превышают институциональный верхний предел. (Примечание: в качестве альтернативной методики визуализации можно использовать PET-СТ-сканирование).

9. Креатинин сыворотки или плазмы крови $\leq 1,5$ x ULN

10. Показатель общего состояния по шкале ECOG 0-1

11A. Женщины, не находящиеся в постменопаузе или не перенесшие гистерэктомию, должны иметь документально подтвержденный негативный результат теста на беременность в пределах 28 дней до рандомизации:

Постменопауза определяется как:

- Возраст ≥ 60 лет
- Возраст < 60 лет и аменорея в течение 1 года или более при отсутствии химиотерапии и/или гормонального лечения
- Уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH) и эстрадиола в плазме крови в постменопаузальном диапазоне для женщин до 60 лет
- Индуцированная облучением овариэктомия, при этом последняя менструация наблюдалась > 1 года назад
- Двусторонняя овариэктомия

11B. Женщины детородного возраста и их партнеры, ведущие половую жизнь, должны согласиться на использование двух высокоэффективных форм контрацепции в комбинации. Это следует начинать с момента подписания информированного согласия и продолжать на протяжении всего периода приема исследуемого средства лечения и в течение по меньшей мере 1 месяца после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, или они должны полностью/действительно воздерживаться от любой формы полового акта. Пациенты мужского пола должны использовать презерватив во время лечения и в течение 3 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства при половом контакте с беременной женщиной или женщиной

детородного возраста. Партнерши-женщины пациентов-мужчин также должны использовать высокоэффективную форму контрацепции (приемлемые способы см. в Приложении E), если они имеют детородный возраст.

12. Пациент имеет желание и способен соблюдать протокол на протяжении всего исследования, включая прохождение лечения и запланированные визиты и осмотры.

13. Фиксированный в формалине и залитый в парафин (FFPE) образец опухоли из первичной опухоли, обязательно*.

*ПРИМЕЧАНИЕ: для пациентов, получающих адъювантную терапию, это относится к операционному препарату; для пациентов, получающих неоадъювантную терапию, запрашивается как образец толстоигольной биопсии до лечения, так и операционный препарат с остаточным заболеванием, но только один из них является обязательным. Если блоки из опухоли, полученные при оперативном вмешательстве, доступны, но не могут быть предоставлены, исследовательские центры могут предоставить часть инвазивной опухоли из исходного блока, либо путем получения по меньшей мере одного толстоигольного образца диаметром по меньшей мере 3 мм, либо путем разделения исходного блока на две части и повторной заливки одного в новый блок для передачи в центр. Если блоки, содержащие образцы толстоигольные биопсии до неоадъювантного лечения, доступны, но не могут быть предоставлены, можно получить срезы, закрепленные на предметных стеклах, приготовленных из блока. Если образец опухоли не может быть предоставлен, как требуется выше, или если он недоступен, требуется согласие исследовательской группы на включение пациента в испытание.

14. В идеальной ситуации пациент должен быть рандомизирован для участия в испытании в пределах максимум 8 недель после завершения своего последнего лечения (оперативное вмешательство, химиотерапия или лучевая терапия), но ни в коем случае не позднее 12 недель.

3.3 РАСЧЕТ ДЛЯ СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ CPS&EG

Показатель CPS&EG представляет собой систему стадирования выживаемости, зависящей от конкретного заболевания, у пациентов с раком молочной железы, получающих неoadъювантную химиотерапию¹. Он включает в себя клиническую стадию до лечения, статус эстрогеновых рецепторов, степень полиморфизма ядер и патологическую стадию после неoadъювантной химиотерапии.

Инструкции для выполнения расчета:

сложить баллы за клиническую стадию + патологическую стадию + статус ER + степень полиморфизма ядер, чтобы получить сумму (показатель CPS&EG) от 0 до 6.

Стадия/признак		Баллы
Клиническая стадия (стадирование AJCC [1])	0	0
	IIA	0
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	2
	IIIC	2
Патологическая стадия (стадирование AJCC [1])	0	0
	I	0
	IIA	1
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	1
	IIIC	2
Рецепторный статус	ER-негативный [2]	1
Степень полиморфизма ядер [3]	Степень полиморфизма ядер 3	1

[1] AJCC: Американский объединенный комитет по изучению рака

(<https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>).

[2] ER: эстрогеновый рецептор; определения негативности в отношении ER см. критерии включения в Разделе 4.1.4.а протокола.

[3] В маловероятной ситуации, когда невозможно определить степень полиморфизма ядер, следует использовать стандартную гистологическую степень; если

сообщается только общая Ноттингемская оценка, общая Ноттингемская оценка должна составлять 9, чтобы получить 1 балл по показателю CPS&EG (<http://pathology.jhu.edu/breast/grade.php>).

3.4 СТРАТЕГИИ ОБЪЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ФАКТОРОВ СТРАТИФИКАЦИИ

Первичный стратифицированный логранговый критерий IDFS будет основан на факторах стратификации, определенных за счет следующей стратегии объединения.

В случае, если имеется менее 5 явлений, представляющих собой IDFS, на группу лечения в пределах любой отдельной страты (изначально начинают с 16 страт; $16 = 2 \times 2 \times 2 \times 2$, включая группу лечения), будет удаляться по одному фактору стратификации за раз, пока не произойдет по меньшей мере 5 явлений, представляющий собой IDFS, в пределах каждой отдельной страты в следующем порядке:

1. Предшествующее применение препарата платины при раке молочной железы (да/нет)
2. Предшествующая химиотерапия (неoadъювантная или адъювантная)
3. Гормон-рецепторный статус (ER- и/или PgR-положительный/HER2-негативный или TNBC)

Результат. Когда включали все три фактора, имелись страты с менее чем 5 явлениями, представляющими собой IDFS, на группу лечения. Следовательно, предыдущее применение препарата платины удаляли в качестве фактора стратификации. Когда включали оставшиеся два фактора, имелись страты с менее чем 5 явлениями, представляющими собой IDFS, на группу лечения. Следовательно, предыдущую химиотерапию удаляли в качестве фактора стратификации. Таким образом, первичная стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса и стратифицированный логранговый критерий IDFS были основаны только на факторе стратификации, представляющем собой гормон-рецепторный статус.

3.5 АНАЛИЗЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В протоколе указано, что следует выполнять семь (7) анализов чувствительности, если соблюдены конкретные критерии. В данном разделе авторы настоящего изобретения описывают анализы чувствительности, а для тех, которые соответствовали критериям для проведения анализа чувствительности, результаты представлены в таблицах в пределах данного Дополнительного приложения.

1. Подтвержденный (центральным тестом Myriad) вредный/предположительно вредный герминальный вариант *BRCA1* и *BRCA2*

В протоколе указано, что, если применимо, анализ будет проводиться в отношении IDFS на основе всех рандомизированных пациентов, у которых подтверждено наличие вредного/предположительно вредного герминального варианта (варианта gBRCA-D/SD) *BRCA1* или *BRCA2* с помощью центрального теста Myriad. Данный анализ требуется только в том случае, если анализируемая популяция отличается от первичной популяции ITT (т. е. требуется только в том случае, если у кого-либо из рандомизированных пациентов не подтверждено наличие варианта gBRCA-D/SD с помощью центрального теста Myriad).

1539 пациентов имели подтвержденный Myriad вариант D/SD gBRCA (см. таблицу S2 в данном Дополнительном приложении).

Результаты. Результаты данного анализа представлены в пределах таблицы S9 в данном Дополнительном приложении.

2. Неверная стратификация в системе рандомизации

Любых пациентов, неверно стратифицированных в системе рандомизации (т. е. в период проведения рандомизации введена неверная подробная информация), включали в первичный стратифицированный анализ на основании информации из системы рандомизации. Выполняли построение перекрестных таблиц факторов стратификации из системы рандомизации и корректных исходных данных из eCRF. Если более 5% рандомизированных пациентов стратифицированы неверно (т. е. данные системы рандомизации не совпадают с исходными данными, подтвержденными в eCRF), тогда для IDFS будут выполнять анализ чувствительности с использованием той же модели, что описана выше, но с использованием информации eCRF вместо информации системы рандомизации. [Примечание: для всех пациентов характеристики, сообщаемые в eCRF, использовали для определения подгрупп для подгруппового анализа, в то время как информацию системы рандомизации использовали для стратификации анализов логрангового критерия и модели Кокса.]

В соответствии со стратегией объединения в качестве фактора стратификации подходил только гормон-рецепторный статус. Из 1836 в популяции ИТТ 32 (1,7%) имели гормон-рецепторный статус, несогласующийся между тем, что сообщалось в системе рандомизации, и тем, что сообщалось в eCRF.

Результаты. Поскольку порог 5% не был достигнут, данный анализ чувствительности не выполняли.

3. Гистопатологическая проверка в центральной лаборатории

В протоколе указано, что если результаты статуса ER и PgR из местной и центральной лабораторий отличаются у >5% рандомизированных пациентов, то для IDFS будет проведен анализ чувствительности с использованием той же модели, что описана выше, но с использованием результатов центральной лаборатории для определения фактора стратификации, представляющего собой статус HR, и будет проведено сравнение с результатом первичного анализа.

Из 1452 пациентов, которые имели гормон-рецепторный статус, определенный как в центральной, так и местной лаборатории, у 147 (10%) имелись несогласующиеся результаты (таблица S5 в данном Дополнительном приложении). У 247 пациентов отсутствовал материал, доступный для гистопатологической проверки в центральной лаборатории, вследствие нормативных требований государственных органов Китая. Результаты проверки рецепторного статуса в центральной лаборатории, за исключением пациентов из Китая, показаны в таблице S4 в данном Дополнительном приложении.

Результаты. Поскольку порог 5% для несоответствия гормон-рецепторного статуса между местной и центральной лабораторией был достигнут, данный анализ чувствительности выполняли. Результаты данного анализа представлены в таблице S9 в данном Дополнительном приложении.

4. Важные отклонения от протокола (IPDS)

Важные отклонения от протокола (IPD) представляют собой краткий список заранее определенных отклонений от протокола, которые с очень высокой вероятностью оказывают влияние на первичные результаты эффективности и/или вторичные результаты безопасности. В протоколе указано, что анализ чувствительности ‘смещения вследствие отклонений’ можно выполнять, исключая пациентов с IPD, которые могут влиять на эффективность терапии в испытании. Данный анализ чувствительности будут выполнять, исключая пациентов с IPD, которые могут влиять на эффективность терапии в испытании, если > 10% пациентов в одной из групп лечения не имели предполагаемого заболевания или показания или не получили никакую рандомизированную терапию.

Из 1836 пациентов в популяции ИТТ 30 (1,6%) не имели предполагаемого заболевания или они не получили никакого рандомизированного лечения (см. таблицу S18 в данном Дополнительном приложении).

Результаты. Поскольку порог 10% для IPD не был достигнут, данный анализ чувствительности не выполняли.

5. Нескорректированный анализ

В протоколе указано, что нескорректированный (нестратифицированная модель Кокса) анализ будут выполнять в качестве анализа чувствительности и сравнивать с первичными результатами.

Результаты. Выполняли данный анализ нестратифицированной модели Кокса. Результаты данного анализа представлены в таблице S9 в данном Дополнительном приложении.

6. Допущение о пропорциональных рисках

В протоколе указано, что будут оценивать допущение о пропорциональных рисках, лежащее в основе логрангового критерия и модели Кокса, используемых для первичного анализа. Пропорциональность будут оценивать с использованием двух подходов, во-первых, путем проверки графиков комплементарной лог-лог регрессии (по времени) в сравнении с логистической регрессией (по времени) и, во-вторых, путем формального тестирования с использованием критерия Грамбша-Терно (G-T), основанного на масштабированных остатках Шенфельда из модели Кокса, включая группу лечения в качестве фактора. Если критерий G-T является значимым ($p < 0,05$), а пропорциональность отбрасывают, для оценки и тестирования разницы в лечении будут использовать способы ограниченного среднего времени выживания (RMST), в то же время допуская непропорциональные риски.

Результаты. Критерии G-T достигали порога $p < 0,05$. Это указывает на то, что пропорциональные риски не могут быть приняты: отказ от нулевой гипотезы пропорциональных рисков. p -значение для критерия G-T с тождественным преобразованием времени составляло $p = 0,02$, и p -значение для критерия G-T с ранговым преобразованием времени составляло $p = 0,02$ (см. таблицу S9 в данном Дополнительном приложении).

Поскольку нулевая гипотеза о пропорциональности была отброшена, как указано в плане статистического анализа, анализ чувствительности выполняли на основе способа ограниченного среднего времени выживания (RMST), что ограничивает расчет RMST до пределов первых 4,1 года (49 месяцев) последующего наблюдения. Время ограничения определяли как минимум из максимума самого длительного времени явления, представляющего собой IDFS, между двумя группами лечения. При непропорциональных рисках расчетное отношение рисков можно интерпретировать как среднее отношение рисков за наблюдаемый период последующего наблюдения. Это соотношение рисков может занижать или переоценивать риск в ходе разных периодов последующего наблюдения. Результаты анализа RMST позволяют сделать тот же вывод, что и основной анализ IDFS, о том, что для группы олапариба наблюдается положительный эффект лечения. Результаты анализа RMST представлены в таблице S9 в данном Дополнительном приложении.

7. Регрессия Кокса с интервальным цензурированием

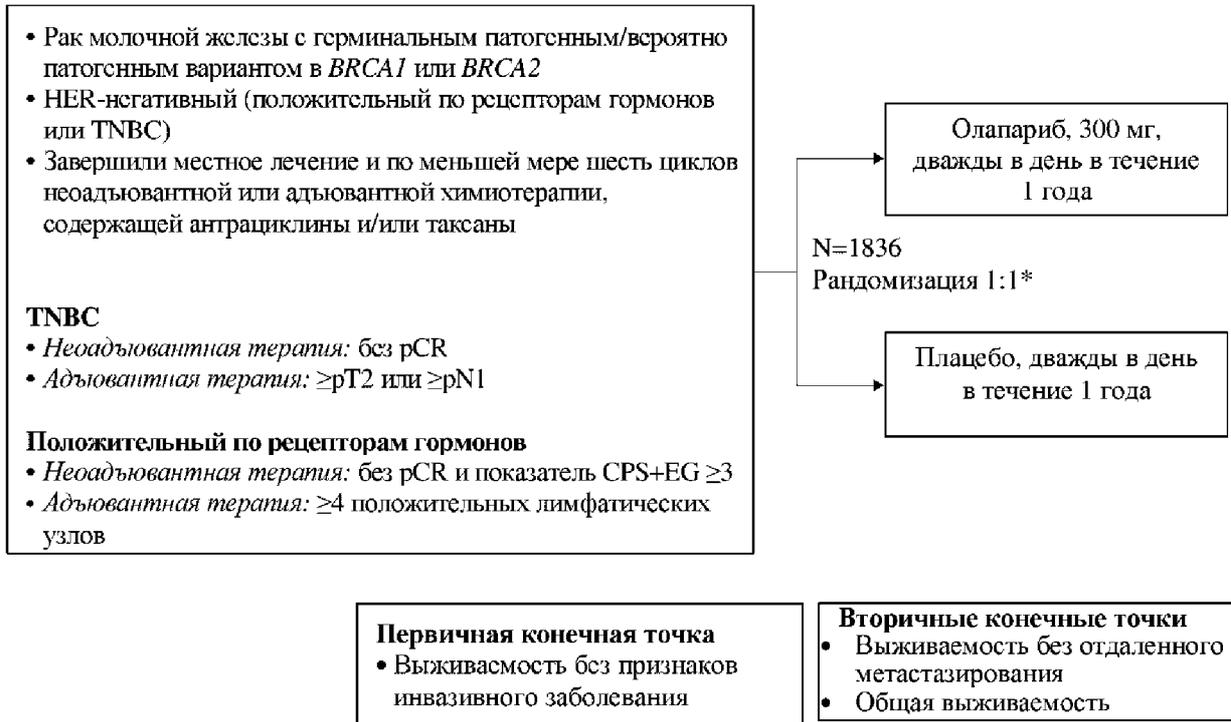
В протоколе указано, что анализ с интервальным цензурированием будут выполнять в качестве анализа чувствительности и сравнивать с первичными результатами. Пациентов, график визитов которых не соответствовал протоколу, подгоняют в модель Кокса с применением интервального цензурирования:

- для пациентов, у которых происходило явление и отсутствовало последующее наблюдение в соответствии с протоколом (определяемое как более 18 месяцев между явлением и последним визитом), будут использовать интервал от последней даты, на которую известно, что у субъекта отсутствует IDFS, до даты рецидива или смерти;
- для пациентов, которых ранее подвергали цензурированию или у которых наблюдалось явление, и они были подвергнуты осмотру в соответствии с графиком визитов, определенным протоколом, нижний предел интервала будет установлен на дату цензурирования/явления, а верхний предел будет установлен на отсутствующие данные.

Результаты. Ни один из пациентов не соответствовал критериям, позволяющим начать данный анализ чувствительности.

4. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФИГУРЫ

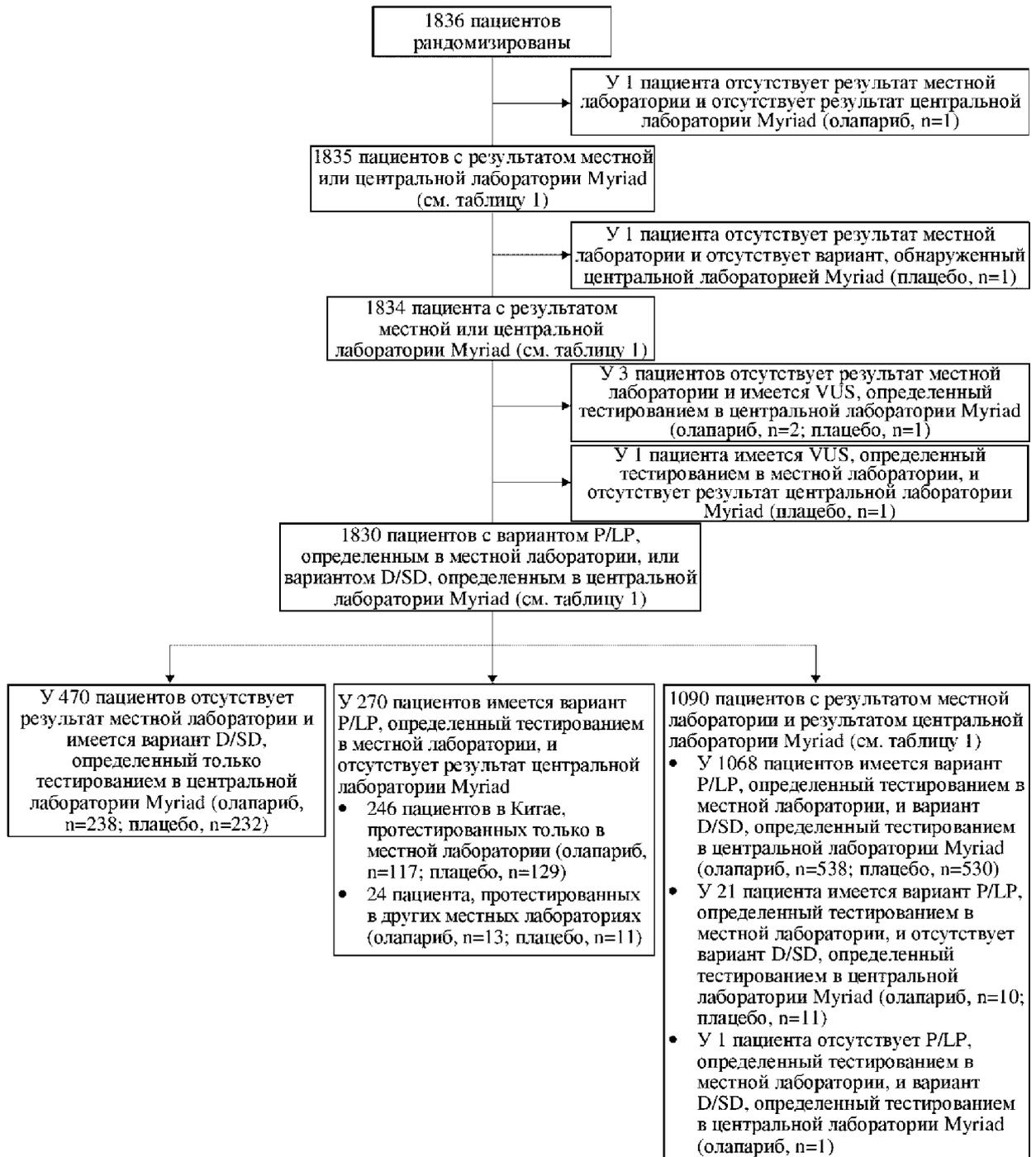
ФИГУРА S1. СХЕМА ИСПЫТАНИЯ OLYMPIA



Показатель CPS+EG (см. раздел 3.3) включает клиническую стадию до лечения, статус эстрогеновых рецепторов, степень полиморфизма ядер и патологическую стадию после неoadъювантной химиотерапии¹; HER2 обозначает рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа; pCR обозначает полный патологический ответ; TNBC обозначает трижды негативный рак молочной железы.

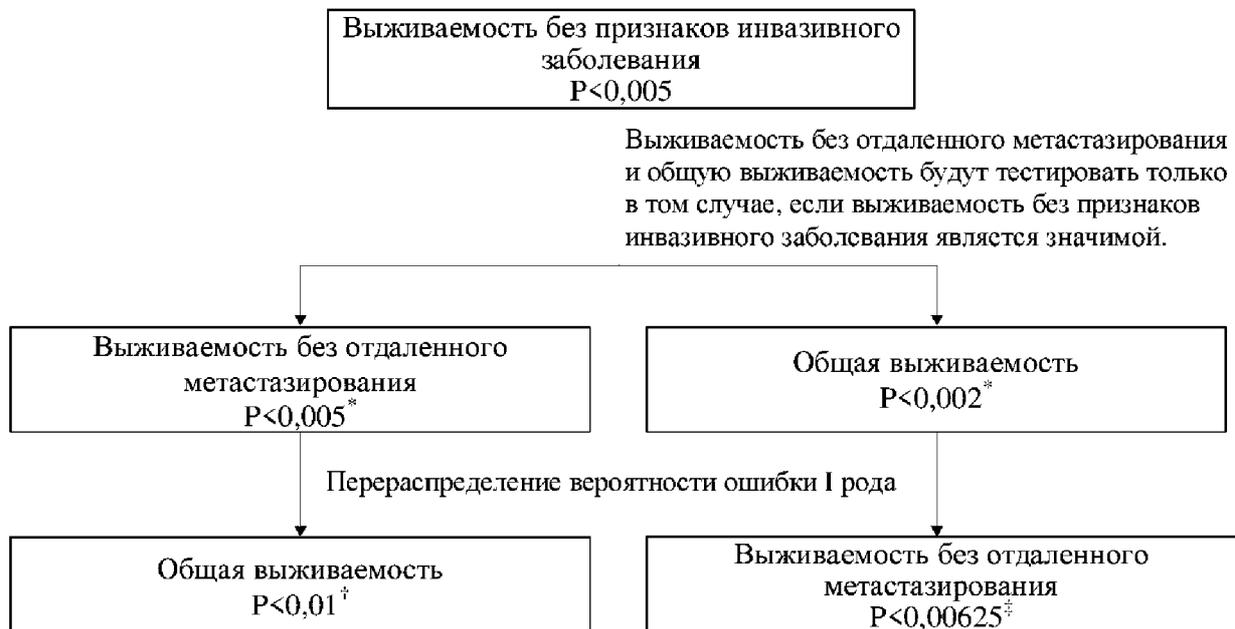
* Факторы стратификации: (i) положительный по рецепторам гормонов или TNBC; (ii) неoadъювантная или адъювантная терапия; (iii) предшествующая химиотерапия препаратами платины (да или нет).

Фигура S2. Доступность результатов тестирования BRCA: в местной лаборатории (включая BGI Genomics для всех пациентов в Китае) и центральной лаборатории в Myriad GENETICS [1]



[1] Данная схема иллюстрирует доступность тестирования *BRCA1* и *BRCA2* в OlympiA. Если результаты тестирования были недоступны для пациентов, которые в остальном соответствовали критериям включения, проводили скрининг с использованием BGI Genomics в Китае и Myriad в других местах. 6 пациентов, включенных в исследование без подтвержденного доказательства варианта gBRCA-P/LP (D/SD), описаны в 4 верхних прямоугольниках в правой части фигуры (скрининг 1 пациента с VUS проводили в Китае в BGI Genomics). В 3 нижних прямоугольниках описаны 470 пациентов с вариантом gBRCA-D/SD, определенным с помощью теста в центральной лаборатории Myriad, но без доступного результата местной лаборатории, 270 пациентов с вариантом gBRCA-P/LP, определенным с помощью теста в местной лаборатории, но без результата теста в центральной лаборатории Myriad (246 из которых подвергали скринингу в Китае в единственной лаборатории - BGI Genomics), и 1090 пациентов с доступными результатами местной лаборатории и результатами центральной лаборатории Myriad, что показывает, что 22 из этих 1090 пациентов (2,0%) не согласовывались между результатами местной и центральной лаборатории.

ФИГУРА S3. ПРОЦЕДУРА МНОГОКРАТНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ ПРОМЕЖУТОЧНОМ АНАЛИЗЕ

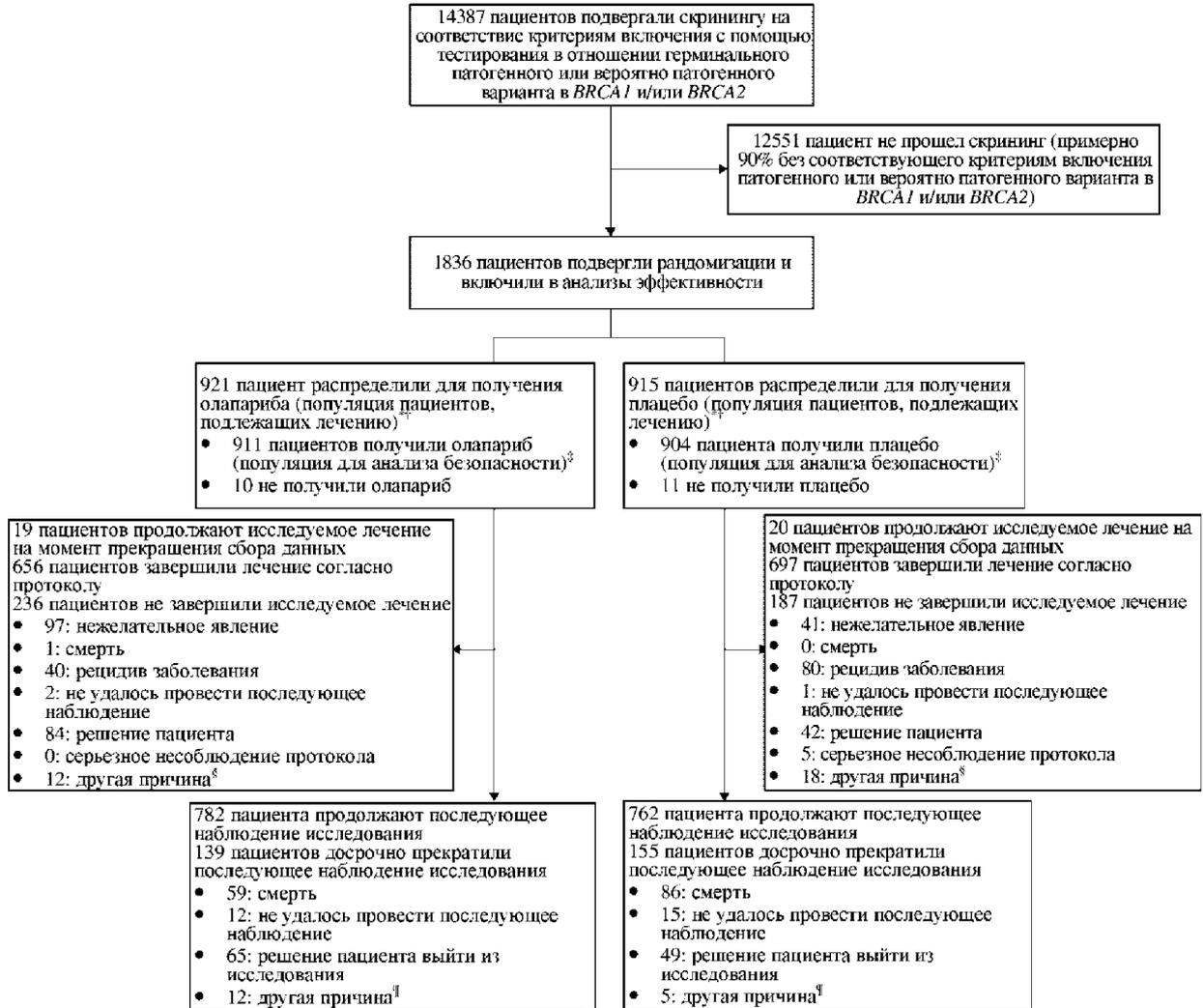


* Выживаемость без отдаленного метастазирования и общую выживаемость будут тестировать только в том случае, если выживаемость без признаков инвазивного заболевания является значимой.

† Если выживаемость без отдаленного метастазирования является значимой, общую выживаемость будут тестировать при P<0,01.

‡ Если общая выживаемость является значимой, выживаемость без отдаленного метастазирования будут тестировать при $P < 0,00625$.

ФИГУРА S4. СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УЧАСТНИКОВ ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ OLYMPIA - ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ



*Всех рандомизированных пациентов включали в популяцию пациентов, подлежащих лечению. Для 14 пациентов время выживаемости без признаков инвазивного заболевания цензурировали на момент 0,5 дня, поскольку: а) у них наблюдалось явление до рандомизации (олапариб, $n = 2$; плацебо, $n = 3$); б) их идентифицировали как случаи непреднамеренной рандомизации (т. е. пациента рандомизировали, а позже в исследовательском центре поняли, что этих пациентов не должны были рандомизировать, их не подвергали последующему наблюдению и они не получали лечения) (олапариб, $n = 1$; плацебо, $n = 2$); или в) они отозвали согласие, не получили лечения и не будут предоставлять какие-либо данные последующего наблюдения (олапариб, $n = 2$; плацебо, $n = 4$).

† Первых 900 рандомизированных пациентов включали в зрелую когорту, оцененную Независимым комитетом по мониторингу данных во время проспективно запланированного промежуточного анализа (олапариб, n = 449; плацебо, n = 451).

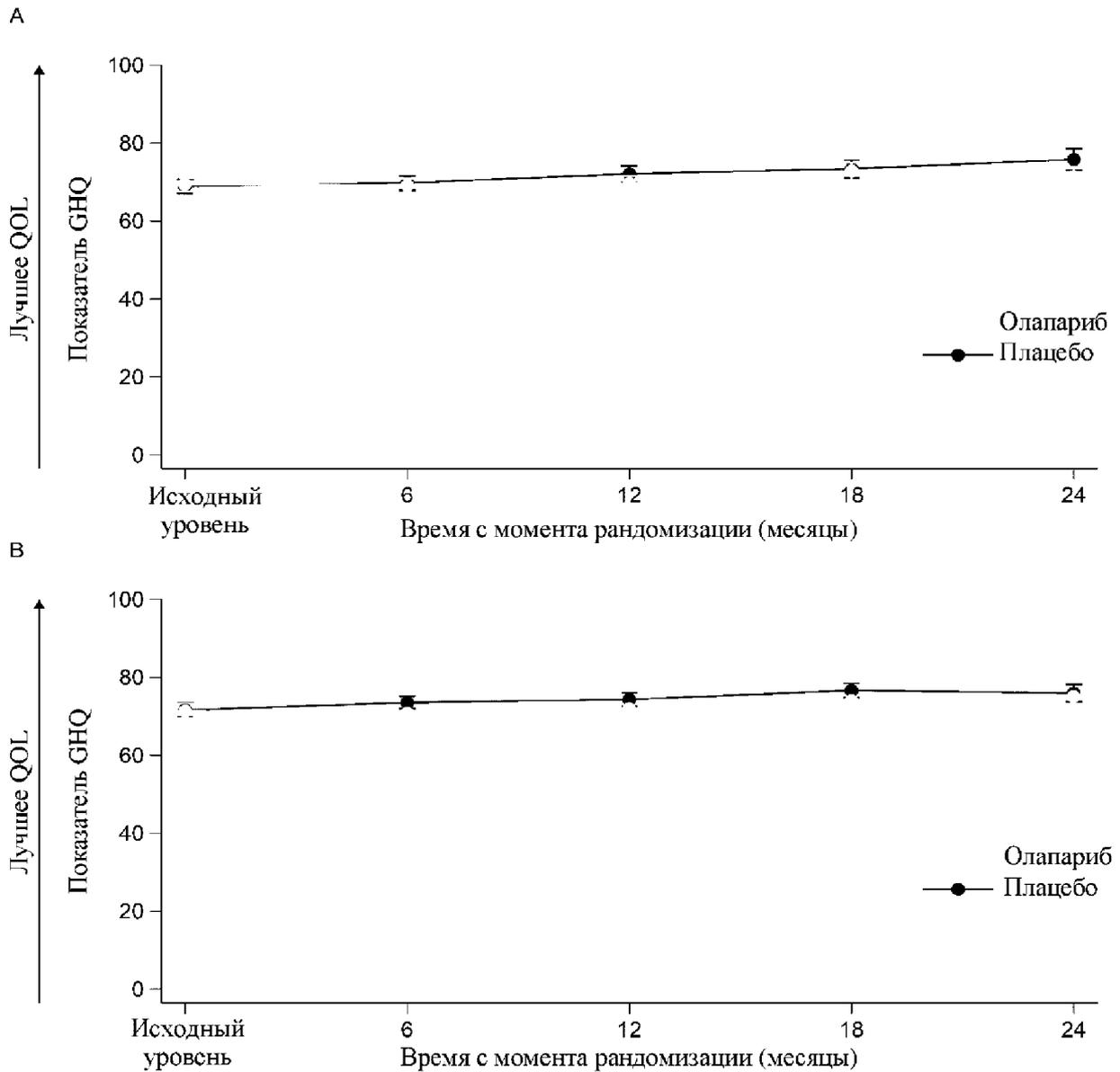
‡ 21 пациента, которые не получили никакого исследуемого лечения, не включали в популяции для оценки безопасности (олапариб, n = 10; плацебо, n = 11).

§ Другие причины прекращения лечения включают для олапариба: ошибка исследовательского центра (n = 8); оперативное вмешательство (n = 2); решение исследователя (n = 1); пациент утратил страховое покрытие и больше не мог приезжать для получения исследуемого лечения (n = 1); пациент ожидал начала IP (и не начал), а затем ему поставили диагноз вторичного очага первичного заболевания (n = 1); для плацебо: ошибка исследовательского центра (n = 14); оперативное вмешательство (n = 2); решение исследователя (n = 1); у пациента имелась хроническая инфекция, которая не прошла в течение нескольких месяцев после ее регистрации на участие в исследовании (n = 1).

¶ Другие причины прекращения последующего наблюдения в исследовании включают: для олапариба: решение исследователя и спонсора (n = 1); ошибочное проведение рандомизации пациента, ожидающего лечения лучевой терапией (n = 1); рецидив до рандомизации (n = 1); для плацебо: неверная рандомизация (не соответствует критерию включения 3b) (n = 1); решение врача и пациента прекратить участие в исследовании (n = 1); несоблюдение протокола, пациент является негативным по RAD51C и BRCA (n = 1); пациента рандомизировали по ошибке в исследование, по мнению врача пациент не соответствовал критериям в качестве ER+ и негативного в отношении локализации в лимфатическом узле (n = 1); решение врача об исключении пациента (n = 1).

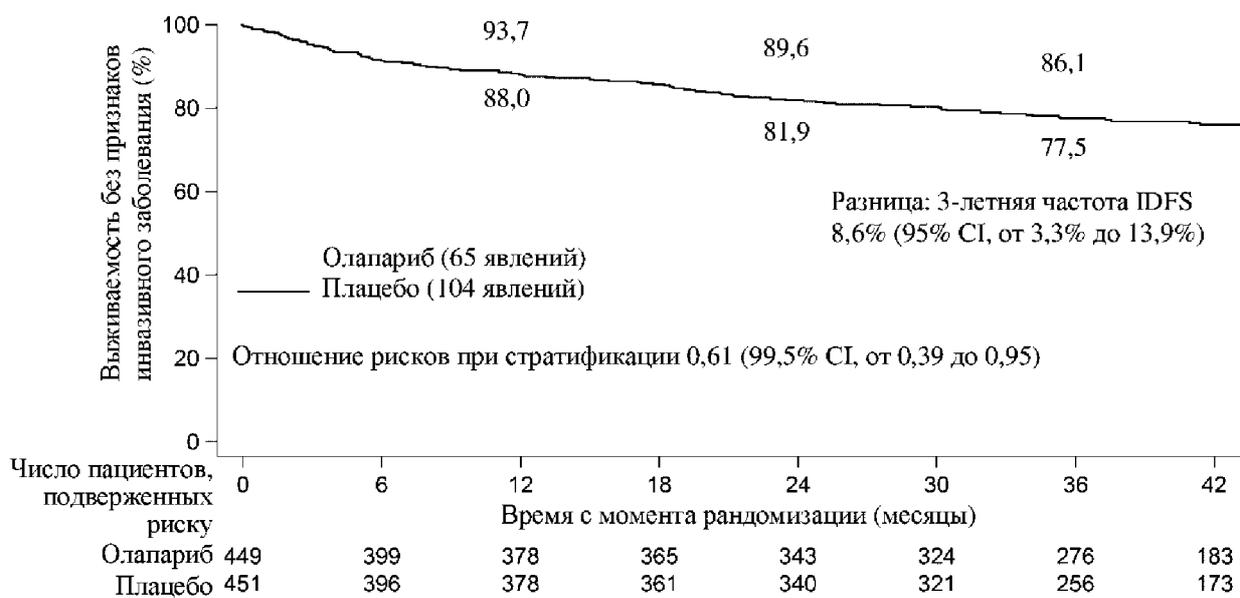
ФИГУРА S5. ПОКАЗАТЕЛЬ EORTC QLQ-C30 GHQ

Основная цель запланированного дополнительного исследования "Исходы, о которых сообщали пациенты" (PRO), заключалась в определении эффекта олапариба на утомляемость, сообщаемую пациентами, через 6 и 12 месяцев после рандомизации, как измерено с помощью опросника FACIT-утомляемость. Оценивание эффекта олапариба на качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, на протяжении первых двух лет после рандомизации является одной из второстепенных задач дополнительного исследования PRO. Его измеряли с помощью шкалы общего состояния здоровья/качества жизни (GHQ), состоящей из 2 вопросов, из опросника EORTC QLQ-C30. Данные для запланированного в соответствии с протоколом анализа PRO в Olympia являются недостаточными, при этом только для половины исследуемой выборки доступны данные на момент 2 года, и поэтому в настоящее время они не сообщаются. Кроме того, план анализа данных PRO стратифицирует исследуемую выборку и рассматривает отдельные анализы для тех, кто получал неоадьювантную или адьювантную химиотерапию до рандомизации испытания. В данном документе авторы настоящего изобретения показывают графики среднего показателя EORTC QLQ-C-30 GHQ в зависимости от назначения лечения для пациентов, получавших неоадьювантную терапию и адьювантную химиотерапию. Они показывают, что показатель GHQ не снижался во время 12 месяцев лечения олапарибом или плацебо и немного улучшался в обеих группах между 12 и 24 месяцами. Клинически значимая разница для GHQ будет превышать 10 баллов, а разница между группами лечения является клинически незначительной.



Обозначения: Средний ответ по показателю EORTC QLQ-C30 GHQ с течением времени в соответствии с группами лечения. Панель А: пациенты, завершившие неoadъювантную химиотерапию. Панель В: пациенты, завершившие адъювантную химиотерапию. Показатель GHQ находится в диапазоне от 0 до 100, более высокий показатель указывает на лучшее QOL. Скорректированные средние ответы, определенные методом наименьших квадратов, и 95% CI для моментов времени, отличных от исходного уровня, получены из анализа на основе смешанной модели для повторных измерений показателя GHQ. Модель включает лечение, время и взаимодействие лечения и времени, соответствующий исходный показатель и взаимодействие исходного показателя и времени. Среднее значение и 95% CI на исходном уровне основаны на необработанных данных.

ФИГУРА S6. ГРАФИКИ КМ ДЛЯ IDFS В ЗРЕЛОЙ КОГОРТЕ



CI обозначает доверительный интервал.

* Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса.

† Оценки Каплана–Мейера.

5. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТАБЛИЦЫ

ТАБЛИЦА S1. ПАЦИЕНТЫ, РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ В OLYMPIA, ПО СТРАНАМ

Страна	Олапариб (N = 921)		Плацебо (N = 915)		Всего (N = 1836)	
	<i>Число пациентов (%)</i>					
Аргентина	16	(1,7)	12	(1,3)	28	(1,5)
Австралия	30	(3,3)	30	(3,3)	60	(3,3)
Австрия	28	(3,0)	25	(2,7)	53	(2,9)
Бельгия	12	(1,3)	26	(2,8)	38	(2,1)
Канада	11	(1,2)	23	(2,5)	34	(1,9)
Китай	117	(12,7)	130	(14,2)	247	(13,5)
Франция	77	(8,4)	65	(7,1)	142	(7,7)
Германия	106	(11,5)	92	(10,1)	198	(10,8)
Венгрия	8	(0,9)	9	(1,0)	17	(0,9)
Исландия	5	(0,5)	1	(0,1)	6	(0,3)
Израиль	30	(3,3)	35	(3,8)	65	(3,5)
Италия	30	(3,3)	27	(3,0)	57	(3,1)
Япония	64	(6,9)	76	(8,3)	140	(7,6)
Корея (Республика)	53	(5,8)	44	(4,8)	97	(5,3)
Нидерланды	11	(1,2)	18	(2,0)	29	(1,6)
Польша	50	(5,4)	59	(6,4)	109	(5,9)
Португалия	7	(0,8)	6	(0,7)	13	(0,7)
Испания	63	(6,8)	46	(5,0)	109	(5,9)
Швеция	20	(2,2)	15	(1,6)	35	(1,9)
Швейцария	4	(0,4)	17	(1,9)	21	(1,1)
Тайвань, провинция Китая	8	(0,9)	4	(0,4)	12	(0,7)
Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии	60	(6,5)	46	(5,0)	106	(5,8)
Соединенные Штаты Америки	111	(12,1)	109	(11,9)	220	(12,0)

ТАБЛИЦА S2. СТАТУС ВАРИАНТА *BRCA1/2*, ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫЙ В МЕСТНОЙ ЛАБОРАТОРИИ И/ИЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ MYRIAD GENETICS [1]

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
	<i>Число пациентов (%)</i>		
Статус герминальной мутации в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i>, определенный в местной лаборатории [2]			
Вариант gBRCA-P/LP	679 (73,7)	680 (74,3)	1359 (74,0)
Вариант неопределенного значения (VUS)	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Вариант отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Результат местной лаборатории недоступен	241 (26,2)	234 (25,6)	475 (25,9)
<i>BRCA1</i>			
Вариант gBRCA-P/LP	490 (53,2)	508 (55,5)	998 (54,4)
Вариант неопределенного значения (VUS)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>BRCA2</i>			
Вариант gBRCA-P/LP	188 (20,4)	168 (18,4)	356 (19,4)
Вариант неопределенного значения (VUS)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)
<i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i>			
Вариант g <i>BRCA1</i> -P/LP + вариант g <i>BRCA2</i> -P/LP	1 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,3)
Статус герминальной мутации в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i>, определенный в центральной лаборатории Myriad [3]			

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
Вариант <i>gBRCAD/SD</i>	777 (84,4)	762 (83,3)	1539 (83,8)
Вариант неопределенного значения (VUS)	12 (1,3)	8 (0,9)	20 (1,1)
Вариант отсутствует	1 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,3)
Результат центральной лаборатории Myriad недоступен [4]	131 (14,2)	141 (15,4)	272 (14,8)
<i>BRCA1</i>			
Вариант <i>gBRCA1-D/SD</i>	552 (59,9)	553 (60,4)	1105 (60,2)
Вариант неопределенного значения (VUS)	6 (0,7)	5 (0,5)	11 (0,6)
<i>BRCA2</i>			
Вариант <i>gBRCA2-D/SD</i>	224 (24,3)	206 (22,5)	430 (23,4)
Вариант неопределенного значения (VUS)	6 (0,7)	3 (0,3)	9 (0,5)
<i>BRCA1 и BRCA2</i>			
Вариант <i>gBRCA1-D/SD</i> + вариант <i>gBRCA2-D/SD</i>	1 (0,1)	3 (0,3)	4 (0,2)

[1] Результаты местной лаборатории включают результаты BGI Genomics для Китая.

Центральное тестирование проводилось в Myriad. Для соответствия критериям включения в Olumpra требовались либо результаты местной лаборатории, считавшиеся патогенными (P)/вероятно патогенными (LP) вариантами, сообщаемыми на данный момент по общепринятым правилам в области генетики рака, либо результаты центральной лаборатории Myriad, сообщаемые как вредные (D)/предположительно вредные (SD) для того же статуса варианта.

[2] Результаты местной лаборатории в отношении BRCA доступны только для пациентов, для которых статус герминального варианта в *BRCA1* или *BRCA2* был известен до включения в исследование. Результаты центральной лаборатории Myriad недоступны для 247 пациентов, включенных в исследование из Китая. Для стран, кроме Китая, результаты центральной лаборатории Myriad доступны для 1564 из 1589 пациентов (98,4%) (см. фиг. S2 Дополнительного приложения).

[3] Результат подтверждающего теста, проведенного в центральной лаборатории Myriad.

[4] Включает 246 пациентов, рандомизированных в Китае (олапариб, n = 117, плацебо, n = 129), у которых результат местной лаборатории BGI Genomics в Китае подтвердил вариант gBRCA-P/LP, который соответствует критериям включения, и 1 пациента, подвергнутого скринингу в Китае, с вариантом неопределенного значения в группе плацебо. Также включает 25 пациентов из других стран (олапариб, n = 14, плацебо, n = 11), протестированных в местной лаборатории с соответствующими критериям включения вариантами gBRCA1- или gBRCA2-P/LP, для которых недоступны результаты центральной лаборатории Myriad, 2 из которых (олапариб, n = 1; плацебо, n = 1) не имели варианта P/LP, определенного в местной лаборатории и в центральной лаборатории Myriad.

ТАБЛИЦА S3. НЕСОГЛАСУЮЩИЕСЯ СТАТУС BRCA, ОПРЕДЕЛЕННЫЙ В МЕСТНОЙ ЛАБОРАТОРИИ, И СТАТУС BRCA, ОПРЕДЕЛЕННЫЙ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ MYRIAD, У 22 (2,0%) ПАЦИЕНТОВ ИЗ 1090 ПАЦИЕНТОВ, У КОТОРЫХ ДОСТУПНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗ МЕСТНОЙ ЛАБОРАТОРИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ MYRIAD [1]

Всего	Статус герминальной мутации в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> , определенной в местной лаборатории	Статус герминальной мутации в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> , определенной в центральной лаборатории Myriad		
		Вариант <i>gBRCA-D/SD</i>	Вариант неопределенного значения (VUS)	Вариант отсутствует
Олапариб, 300 мг, bd (N = 550)	Вариант <i>gBRCA-P/LP</i>	N/A	10 (1,8)	1 (0,2)
	Вариант неопределенного значения (VUS)	1 (0,2)	N/A	0 (0,0)
	Вариант отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
Плацебо (N = 540)	Вариант <i>gBRCA-P/LP</i>	N/A	7 (1,3)	3 (0,6)
	Вариант неопределенного значения (VUS)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
	Вариант отсутствует	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)
Всего (N = 1090)	Вариант <i>gBRCA-P/LP</i>	N/A	17 (1,6)	4 (0,4)
	Вариант неопределенного значения (VUS)	1 (0,1)	N/A	0 (0,0)
	Вариант отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A

отсутствует

[1] Результаты местной лаборатории включают результаты BGI Genomics для Китая; тестирование в центральной лаборатории проводилось в Myriad. Представленные процентные доли основаны на пациентах, для которых доступны результаты как местной лаборатории, так и центральной лаборатории Myriad. (См. фиг. S2 в данном Дополнительном приложении)

ТАБЛИЦА S4. РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС, ОПРЕДЕЛЕННЫЙ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ КИТАЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
	<i>Число пациентов (%)</i>		
Пациенты с результатами гистопатологического исследования в центральной лаборатории	781	767	1548
Результаты ИHC для HER2			
0	661 (84,6)	652 (85,0)	1313 (84,8)
1+	64 (8,2)	57 (7,4)	121 (7,8)
2+	16 (2,0)	12 (1,6)	28 (1,8)
3+	0 (0,0)	2 (0,3)	2 (0,1)
Не поддается интерпретации	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Отсутствует	40 (5,1)	44 (5,7)	84 (5,4)
Результаты ISH для HER2 [1]			
Амплифицированный	1 (0,1)	3 (0,4)	4 (0,3)
Неоднозначные	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Неамплифицированный	15 (1,9)	11 (1,4)	26 (1,7)
Не поддается интерпретации	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Отсутствует	40 (5,1)	44 (5,7)	84 (5,4)
Гормон-рецепторный статус			
Положительный	169 (21,6)	177 (23,1)	346 (22,4)
Негативный	563 (72,1)	543 (70,8)	1106 (71,4)
Отсутствует	49 (6,3)	47 (6,1)	96 (6,2)

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
	<i>Число пациентов (%)</i>		
Статус ER			
Положительный	149 (19,1)	156 (20,3)	305 (19,7)
Негативный	591 (75,7)	571 (74,4)	1162 (75,1)
Отсутствует	41 (5,2)	40 (5,2)	81 (5,2)
Статус PgR			
Положительный	118 (15,1)	115 (15,0)	233 (15,1)
Негативный	616 (78,9)	604 (78,7)	1220 (78,8)
Отсутствует	47 (6,0)	48 (6,3)	95 (6,1)

Процентные доли на основе пациентов с результатами гистопатологического исследования в центральной лаборатории. Гистопатологическую проверку в центральной лаборатории выполняли в Европейском институте онкологии (IEO) в Милане, Италия.

HR+ определяется как ER-положительный и/или PgR-положительный, где "положительный" определяется как положительное окрашивание $\geq 1\%$ клеток.

"Отсутствует" включает статус "не проводили", "неизвестно" или "отсутствует".

[1] Сообщается только для тех пациентов, которые не являются ИНС 0 или 1+

ТАБЛИЦА S5. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕСТНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ: ГОРМОН-РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС

	Статус, определенный в местной лаборатории	Статус, определенный в центральной лаборатории[1]		
		HR(+)	HR(-)	Отсутствует [2]
		<i>Число пациентов (%)</i>		
Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	HR(+)	121 (13,1)	25 (2,7)	22 (2,4)
	HR(-)	48 (5,2)	538 (58,4)	167 (18,1)
Плацебо (N = 915)	HR(+)	119 (13,0)	16 (1,7)	23 (2,5)
	HR(-)	58 (6,3)	527 (57,6)	172 (18,8)
Всего (N = 1836)	HR(+)	240 (13,1)	41 (2,2)	45 (2,5)

Статус, определенный	Статус, определенный в центральной лаборатории[1]	
	HR(-)	
	106 (5,8)	1065 (58,0) 339 (18,5)

HR+ определяется как ER-положительный ($\geq 1\%$) и/или PgR-положительный ($\geq 1\%$).

[1] Проверка в центральной лаборатории невозможна для пациентов, набранных в Китае.

Гистопатологическую проверку в центральной лаборатории выполняли в Европейском институте онкологии (IEO) в Милане, Италия.

[2] "Отсутствует" включает статус HR "неизвестно" или "отсутствует", а также всех пациентов из Китая.

Из 1452 пациентов, которые имели гормон-рецепторный статус, определенный как в центральной, так и местной лаборатории, у 147 (10%) имелись несогласующиеся результаты.

ТАБЛИЦА S6. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ

Характеристика	Группа олапариба (N = 921)		Группа плацебо (N = 915)		Всего (N = 1836)	
Возраст - медиана (IQR)	42	(36-49)	43	(36-50)	43	(36-50)
Женщина - число пациентов (%)	919	(99,8)	911	(99,6)	1830	(99,7)
Мужчина - число пациентов (%)	2	(0,2)	4	(0,4)	6	(0,3)
Ген BRCA - число пациентов (%) [1]						
<i>BRCA1</i>	657	(71,3)	670	(73,2)	1327	(72,3)
<i>BRCA2</i>	261	(28,3)	239	(26,1)	500	(27,2)
<i>BRCA1 и BRCA2</i>	2	(0,2)	5	(0,5)	7	(0,4)
Отсутствует	1	(0,1)	1	(0,1)	2	(0,1)
Доступны результаты тестирования герминальной мутации <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> в местной лаборатории или центральной лаборатории Myriad [1]	920	(99,9)	915	(100)	1835	(99,9)
Вариант P/LP <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> , определенный в местной лаборатории или центральной лаборатории Myriad [2]	918	(99,7)	912	(99,7)	1830	(99,7)
Только тестирование в местной лаборатории [3]	130	(14,1)	141	(15,4)	271	(14,8)
Только тестирование в центральной лаборатории Myriad	240	(26,0)	234	(25,6)	474	(25,8)
Недоступно тестирование в местной лаборатории и центральной лаборатории Myriad	1	(0,1)	0	(0,0)	1	(0,1)
Результат местной и центральной лаборатории в отношении BRCA	550	(59,7)	540	(59,0)	1090	(59,4)

[4]

Местная лаборатория	538/550	(97,8)	530/540	(98,1)		
(+)/Центральная лаборатория					1068/1090	(98,0)
(+)						
Местная лаборатория (-	1/550	(0,2)	0/540	(0,0)	1/1090	(0,1)
)/Центральная лаборатория (+)						
Местная лаборатория	11/550	(2,0)	10/540	(1,9)		
(+)/Центральная лаборатория					21/1090	(1,9)
(-)						
Раса - число пациентов (%)						
Европеоидная	626	(68,0)	599	(65,5)	1225	(66,7)
Негроидная/афроамериканская	19	(2,1)	29	(3,2)	48	(2,6)
Монголоидная	259	(28,1)	272	(29,7)	531	(28,9)
Другая	17	(1,8)	15	(1,6)	32	(1,7)
Этническая принадлежность - число пациентов (%)						
Испанцы или	34	(3,7)	24	(2,6)	58	(3,2)
латиноамериканцы						
Отличные от испанцев или	805	(87,4)	812	(88,7)	1617	(88,1)
латиноамериканцев						
Неизвестно, не	82	(8,9)	79	(8,6)	161	(8,8)
зарегистрировано или						
отклонено						
Еврейское происхождение - число пациентов (%) [5]						
Да, происхождение от евреев- ашкенази	41	(4,5)	36	(3,9)	77	(4,2)
Не происходит от евреев- ашкенази	880	(95,5)	876	(95,7)	1756	(95,6)
Географический регион - число пациентов (%)						
Северная Америка	122	(13,2)	132	(14,4)	254	(13,8)
Южная Америка	16	(1,7)	12	(1,3)	28	(1,5)
Европа	481	(52,2)	452	(49,4)	933	(50,8)

Азиатско-Тихоокеанский регион и Южная Африка	302	(32,8)	319	(34,9)	621	(33,8)
Предшествующая нео/адьювантная химиотерапия - число пациентов (%)						
Адьювантная	461	(50,1)	455	(49,7)	916	(49,9)
Неoadьювантная	460	(49,9)	460	(50,3)	920	(50,1)
Схема лечения антрациклинами и таксанами	871	(94,6)	849	(92,8)	1720	(93,7)
Схема лечения антрациклинами (без таксанов)	7	(0,8)	13	(1,4)	20	(1,1)
Схема лечения таксанами (без антрациклинов)	43	(4,7)	52	(5,7)	95	(5,2)
Схема не сообщается	0	(0,0)	1	(0,1)	1	(0,1)
Менее 6 циклов (нео)адьювантной химиотерапии	7	(0,8)	15	(1,6)	22	(1,2)
Нео/адьювантная терапия препаратами платины - число пациентов (%)						
Нет	674	(73,2)	676	(73,9)	1350	(73,5)
Да	247	(26,8)	239	(26,1)	486	(26,5)
Сопутствующая гормональная терапия (только для положительных по рецепторам гормонов) - число пациентов (%)	146/168	(86,9)	142/157	(90,4)	288/325	(88,6)
Степень дедифференцировки - число пациентов (%) [6]						
Gx: не подлежит оценке	11/714	(1,5)	7/720	(1,0)	18/1434	(1,3)
G1: хорошо дифференцированная	2/714	(0,3)	3/720	(0,4)	5/1434	(0,3)
G2: умеренно дифференцированная	128/714	(17,9)	114/720	(15,8)	242/1434	(16,9)

G3:	562/714 (78,7)	582/720 (80,8)	1144/1434 (79,8)
слабодифференцированная/ недифференцированная			
Не выполнено	11/714 (1,5)	14/720 (1,9)	25/1434 (1,7)
Патологическая стадия AJCC (только при адьювантной химиотерапии) - число пациентов (%)			
0	0/461 (0,0)	0/455 (0,0)	0/916 (0,0)
IA [7]	5/461 (1,1)	2/455 (0,4)	7/916 (0,8)
IB	15/461 (3,3)	11/455 (2,4)	26/916 (2,8)
IIA	264/461 (57,3)	250/455 (54,9)	514/916 (56,1)
IIB	70/461 (15,2)	75/455 (16,5)	145/916 (15,8)
IIIA	73/461 (15,8)	70/455 (15,4)	143/916 (15,6)
IIIB	0/461 (0,0)	2/455 (0,4)	2/916 (0,2)
IIIC	28/461 (6,1)	41/455 (9,0)	69/916 (7,5)
NA [8]	6/461 (1,3)	4/455 (0,9)	10/916 (1,1)
Показатель CPS + EG (только при неoadьювантной химиотерапии) Число пациентов (%)			
Показатель CPS+EG, составляющий 2, 3 или 4	398/460 (86,5)	387/460 (84,1)	785/920 (85,3)
Показатель CPS+EG, составляющий 5 или 6	22/460 (4,8)	15/460 (3,3)	37/920 (4,0)
HR+/HER2-			
Показатель CPS+EG ≤ 2 [7]	13/460 (2,8)	6/460 (1,3)	19/920 (2,1)
Показатель CPS+EG, составляющий 3 или 4	88/460 (19,1)	85/460 (18,5)	173/920 (18,8)
Показатель CPS+EG, составляющий 5 или 6	3/460 (0,7)	1/460 (0,2)	4/920 (0,4)
Не зафиксировано	0/460 (0,0)	0/460 (0,0)	0/920 (0,0)
Трижды негативный рак молочной железы			
Показатель CPS+EG ≤ 2	151/460 (32,8)	144/460 (31,3)	295/920 (32,1)

Показатель CPS+EG, составляющий 3 или 4	179/460 (38,9)	197/460 (42,8)	376/920 (40,9)
Показатель CPS+EG, составляющий 5 или 6	19/460 (4,1)	14/460 (3,0)	33/920 (3,6)
Не зафиксировано	7/460 (1,5)	13/460 (2,8)	20/920 (2,2)
Гормон-рецепторный статус - число пациентов (%) [9]			
Рецепторы гормонов+/HER2- [10]	168 (18,2)	157 (17,2)	325 (17,7)
Трижды негативный рак молочной железы [11]	751 (81,5)	758 (82,8)	1509 (82,2)
Статус относительно менопаузы (только женщины) - число пациентов (%)			
Пременопауза	572/919 (62,2)	553/911 (60,7)	1125/1830 (61,5)
Постменопауза	347/919 (37,8)	358/911 (39,3)	705/1830 (38,5)
Двусторонний инвазивный рак молочной железы - число пациентов (%)			
Нет	881 (95,7)	888 (97,0)	1769 (96,4)
Да	40 (4,3)	27 (3,0)	67 (3,6)
Оперативное вмешательство по поводу первичного рака молочной железы - число пациентов (%)			
Мастэктомия	698 (75,8)	673 (73,6)	1371 (74,7)
Только консервативное оперативное вмешательство	223 (24,2)	240 (26,2)	463 (25,2)
Отсутствует	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Местная терапия первичного рака молочной железы - число пациентов (%)			
Мастэктомия плюс лучевая терапия	426 (46,3)	410 (44,8)	836 (45,5)

Мастэктомия без лучевой терапии	272	(29,5)	263	(28,7)	535	(29,1)
Консервативное оперативное вмешательство плюс лучевая терапия	215	(23,3)	231	(25,2)	446	(24,3)
Консервативное оперативное вмешательство без лучевой терапии	8	(0,9)	9	(1,0)	17	(0,9)
Отсутствует	0	(0,0)	2	(0,2)	2	(0,1)
Двусторонняя мастэктомия до рандомизации - число пациентов (%)	332	(36,0)	317	(34,6)	649	(35,3)
Двусторонняя мастэктомия после рандомизации - число пациентов (%)	98	(10,6)	108	(11,8)	206	(11,2)
Двусторонняя овариэктомия и/или сальпингэктомия до рандомизации - число пациентов (%)	185	(20,1)	166	(18,1)	351	(19,1)
Двусторонняя овариэктомия и/или сальпингэктомия после рандомизации - число пациентов (%)	375	(40,7)	386	(42,2)	761	(41,4)

[1] Подробное описание тестирования BRCA в местной лаборатории и центральной лаборатории Myriad у пациентов, включенных в OlympiA, см. на фиг. S2 в Дополнительном приложении.

Интерпретацию вариантов, проводимую Myriad Genetics (BRCAAnalysis) (n = 1561) и BGI Genomics (n = 247), выполняли с использованием нескольких установленных баз данных (например, ClinVar, ClinGen, ENIGMA), а также опубликованных и внутренних функциональных и клинических данных, соответствующих опубликованным рекомендациям ACMG. 24 варианта P/LP из местных лабораторий без подтверждения центральной лабораторией Myriad были подтверждены Консультативным комитетом по генетике OlympiA с использованием опубликованных баз данных, как указано выше. Перечислены несогласующиеся данные.

[2] Сообщается о 6 пациентах с важными отклонениями от протокола из-за отсутствия документированного варианта gBRCA-P/LP в *BRCA1* или *BRCA2* (олапариб, n = 3; плацебо n = 3), включая 5 включенных пациентов (олапариб, n = 2; плацебо n = 3), у которых выполнили тестирование либо в местной лаборатории, либо в центральной лаборатории Myriad, но отсутствовали доказательства наличия варианта gBRCA-P/LP, и 1 пациента в группе олапариба, для которого недоступен результат местной или центральной лаборатории Myriad. (См. фиг. S2 Дополнительного приложения).

[3] Включает 246 пациентов, рандомизированных в Китае (олапариб, n = 117, плацебо, n = 129), у которых результат местной лаборатории BGI Genomics в Китае подтвердил вариант gBRCA-P/LP, который соответствует критериям включения, и 1 пациента, подвергнутого скринингу в Китае, с вариантом неопределенного значения в группе плацебо, при этом у всех из них недоступны результаты центральной лаборатории Myriad. Также включает 24 пациентов из других стран (олапариб, n = 13, плацебо, n = 11), для которых результаты центральной лаборатории Myriad недоступны. (См. фиг. S2 Дополнительного приложения).

[4] Пациенты, соответствующие критериям включения в испытание, представляют собой пациентов с вариантом gBRCA-P/LP (D/SD), определяемым с помощью тестирования в местной лаборатории или тестирования в центральной лаборатории Myriad. У пациентов, рандомизированных на основании результата теста в местной лаборатории, также следует выполнить тестирование в центральной лаборатории Myriad. Тестирование *BRCA1* и *BRCA2* проводили в BGI Genomics в Китае, для этих или 25 других пациентов, протестированных только в местной лаборатории, недоступны результаты лаборатории Myriad (см. фиг. S2 Дополнительного приложения).

[5] "Не происходят от евреев-ашкенази" может означать, что пациент либо еврей, но не еврей-ашкенази, не еврей или его происхождение зарегистрировано как неизвестное.

[6] Включает только тех пациентов, получающих неоадьювантную химиотерапию, для которых в eCRF указано, что степень гистологической дедифференцировки оценивали на образце толстоигольной биопсии без предварительного лечения, и у всех пациентов, получающих адьювантную химиотерапию

[7] Сообщается как отклонения от протокола.

[8] Такие включают 2 ВС неизвестного происхождения (плацебо, n = 2), 6 pTx (олапариб, n = 4; плацебо, n = 2) и 2 pNx (олапариб, n = 2).

[9] Определено по результатам тестов в местной лаборатории.

[10] Первоначальный протокол, активированный в 2014 г., разрабатывали для пациентов с HER2-негативным заболеванием, но он включал только пациентов с TNBC после проверки регулирующими органами. Когда регулирующие органы признали риск рецидива заболевания, положительного по рецепторам гормонов, и обоснование безопасности комбинации олапариба и эндокринной терапии, протокол изменили в 2015 г. таким образом, чтобы включать пациентов с заболеванием, положительным по рецепторам гормонов, с высоким риском и увеличить размер выборки до текущего уровня, составляющего 1800 пациентов (см. "Историю изменений протокола" на сайте www.nejm.org). Первого пациента с заболеванием, положительным по рецепторам гормонов, включили в исследование в декабре 2015 г.

[11] Трижды негативный рак молочной железы определяли в критериях включения как: ER- и PgR-негативный, что определяется как ИНС окрашивание ядер <1%, И HER2-негативный (не соответствующий критериям терапии с помощью антитела к HER2), определяемый как: ИНС 0, 1+ без ISH ИЛИ ИНС 2+ и неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки ИЛИ неамплифицированный по ISH с соотношением менее 2,0 и, если сообщается, среднее число копий HER2 <4 сигналов/клетки (без ИНС).

Двух пациентов исключили из сводной информации для субпопуляции с TNBC, поскольку у них отсутствует подтвержденный статус негативного HER2.

ТАБЛИЦА S7. ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПЕРВОГО ЯВЛЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ IDFS [1]

	Олапариб, 300 мг,	
	bd	Плацебо
	(N = 921)	(N = 915)
	<i>Число пациентов (%)</i>	
Явления, представляющие собой IDFS	106 (11,5)	178 (19,5)
Отдаленные	72 (7,8)	120 (13,1)
Отдаленные рецидивы в ЦНС	22 (2,4)	36 (3,9)
Метастазы в головной мозг	21 (2,3)	36 (3,9)
Карциноматозный менингит	1 (0,1)	0 (0,0)
Отдаленные рецидивы кроме ЦНС	50 (5,4)	84 (9,2)
Костная ткань	5 (0,5)	14 (1,5)
Лимфатические узлы (кроме местных или регионарных)	5 (0,5)	9 (1,0)
Легкое	16 (1,7)	34 (3,7)
Печень	20 (2,2)	23 (2,5)
Плевральный выпот	3 (0,3)	4 (0,4)
Другое	1 (0,1)	0 (0,0)
Региональный (ипсилатеральный) рецидив	6 (0,7)	14 (1,5)
Подмышечные лимфатические узлы	6 (0,7)	9 (1,0)
Надключичные лимфатические узлы	0 (0,0)	3 (0,3)
Внутренние лимфатические узлы молочной железы	0 (0,0)	1 (0,1)
Кожа или мягкие ткани в пределах регионарной области	0 (0,0)	1 (0,1)
Локальный (ипсилатеральный) рецидив	7 (0,8)	11 (1,2)
Послеоперационный рубец на молочной железе	1 (0,1)	3 (0,3)
Молочная железа	3 (0,3)	4 (0,4)
Передняя стенка грудной клетки	2 (0,2)	2 (0,2)
Кожа или мягкие ткани в пределах локальной области	1 (0,1)	2 (0,2)
Контралатеральный инвазивный рак	8 (0,9)	12 (1,3)

молочной железы

Вторичные очаги первичных злокачественных новообразований	11 (1,2)	21 (2,3)
Вторичный очаг первичного инвазивного, не связанного с молочной железой, злокачественного новообразования яичника/маточной трубы	2 (0,2)	8 (0,9)
Вторичные очаги первичных инвазивных, не связанных с молочной железой и яичниками, злокачественных новообразований	9 (1,0)	13 (1,4)
Смерти без предыдущего явления, представляющего собой IDFS [2]	2 (0,2)	0 (0,0)

[1] Если о двух явлениях рецидива сообщается в пределах 2 месяцев друг от друга, это обозначается как одновременное явление и будет рассматриваться как одно явление. В этой ситуации в качестве 'типа' явления будет принят наихудший случай, но датой рецидива будет считаться самая ранняя дата из двух явлений (ссылка Hudis et al, 2007).

[2] 2 смертями без предшествующего явления, представляющего собой IDFS, являлись остановка сердца и смерть по неизвестной причине.

ТАБЛИЦА S8. ВСЕ СМЕРТИ

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)
	<i>Число пациентов (%)</i>	
Общее число смертей	59 (6,4)	86 (9,4)
Основная причина смерти		
Рак молочной железы	55 (93,2)	82 (95,3)
Нежелательное явление	1 (1,7)	3 (3,5)
[1]		
Прочее [2]	3 (5,1)	1 (1,2)
Отсутствует	0 (0,0)	0 (0,0)

[1] Олапариб: остановка сердца (n = 1); плацебо: AML (n = 2), рак яичников (n = 1)

[2] Олапариб: легочная эмболия (n = 1), неизвестно (n = 1), пневмония (n = 1); плацебо: неизвестно (n = 1)

ТАБЛИЦА S9. РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

	Олапариб	Плацебо
Анализ чувствительности для IDFS у пациентов с gBRCA D/SD, подтвержденным лабораторией Myriad (n = 1539) [1]		
Число пациентов	777	762
Число явлений (%)	89 (11,5)	163 (21,4)
Оценка соотношения рисков	0,51	
99,5% CI для соотношения рисков	(0,35 , 0,73)	
Анализ чувствительности для DDFS у пациентов с gBRCA D/SD, подтвержденным лабораторией Myriad (n = 1539) [1]		
Число пациентов	777	762
Любой отдаленный рецидив заболевания, вторичный очаг первичного рака или смерть (%)	74 (9,5)	138 (18,1)
Оценка соотношения рисков	0,50	
99,5% CI для соотношения рисков	(0,33 , 0,75)	
Анализ чувствительности для OS у пациентов с gBRCA D/SD, подтвержденным лабораторией Myriad (n = 1539) [1]		
Число пациентов	777	762
Число смертей (%)	47 (6,0)	79 (10,4)
Оценка соотношения рисков	0,58	
99% CI для соотношения рисков	(0,35 , 0,92)	
Число смертей, считающихся связанными с раком молочной железы	44 (5,7)	75 (9,8)
Анализ с гистопатологической проверкой IDFS в центральной лаборатории (n = 1452) [2]		
Число пациентов	732	720
Число явлений (%)	86 (11,7)	151 (21,0)
Оценка соотношения рисков IDFS	0,54	

99,5% CI для соотношения рисков IDFS	(0,36 , 0,78)
--------------------------------------	---------------

Нескорректированный анализ IDFS (n = 1836) [3]

Число пациентов	921	915
Число явлений (%)	106 (11,5)	178 (19,5)
Оценка соотношения рисков IDFS	0,58	
99,5% CI для соотношения рисков	(0,41,0,82)	

Ограниченное среднее время выживаемости (RMST) для IDFS (n = 1836) [3]

Число пациентов	921	915
Соотношение RMST (олапариб/плацебо) [4]	1,085	
99,5% CI для соотношения RMST	(1,034,1,139)	
Хи-квадрат: р-значение	< 0,0001	

р-значение критерия пропорциональности для IDFS (n = 1836)

Критерий GT: тождественное преобразование времени [5]	0,02
Критерий GT: ранговое преобразование времени [6]	0,02

р-значение критерия пропорциональности для DDFS (n = 1836)

Критерий GT: тождественное преобразование времени [5]	0,20
Критерий GT: ранговое преобразование времени [6]	0,10

р-значение критерия пропорциональности для OS (n = 1836)

Критерий GT: тождественное преобразование времени [5]	0,79
Критерий GT: ранговое преобразование времени [6]	0,71

CI, доверительный интервал

[1] Пациенты с вариантом gBRCA-D/SD, подтвержденным лабораторией Myriad, за исключением 247 пациентов, рандомизированных в Китае, у которых недоступно тестирование, проводимое центральной лабораторией Myriad, + еще 50 пациентов из других стран, у которых отсутствует результат в отношении варианта gBRCA-D/SD, подтвержденный центральной лабораторией.

[2] Включает пациентов с результатами в отношении рецепторов гормонов, полученных как в центральной лаборатории, так и в местной лаборатории (см. таблицу S5 в данном Дополнительном приложении). Исключает 247 пациентов из Китая и 137 пациентов из исследовательских центров за пределами Китая. Гистопатологическую проверку в центральной лаборатории выполняли в Европейском институте онкологии (IEO) в Милане, Италия.

[3] Включает всю популяцию пациентов, подлежащих лечению.

[4] Соотношение RMST представляет собой RMST для олапариба, деленное на RMST для плацебо. Числа, превышающие 1,0, отражают увеличение среднего количества месяцев без явления, представляющего собой IDFS, для олапариба в сравнении с плацебо - т. е. числа, превышающие 1,0 свидетельствуют в пользу олапариба. Олапариб в значительной степени увеличивает ограниченное среднее время выживаемости по сравнению с плацебо.

[5] Критерий Грамбша-Терно с использованием непреобразованного времени в масштабированном тесте остатков Шенфельда.

[6] Критерий Грамбша-Терно с использованием рангового преобразования времени в тесте масштабированных остатков Шенфельда.

Таблица S10. Подгрупповой анализ выживаемости без признаков инвазивного заболевания

Подгруппа	N Олапариб/Плацебо	Явления (%)	Соотношение
		Олапариб /Плацебо	рисков и (95% CI) [1]
Всего	921 / 915	106 (11,5) / 178 (19,5)	0,581 (0,455, 0,737)
Предшествующая химиотерапия			
Адьювантная	461 / 455	36 (7,8) / 61 (13,4)	0,601 (0,394, 0,901)
Неoadьювантная	460 / 460	70 (15,2) / 117	0,555 (0,411,

		(25,4)	0,745)
Предшествующая терапия препаратами платины			
Да	247 / 239	34 (13,8) / 43 (18,0)	0,773 (0,490, 1,209)
Нет	674 / 676	72 (10,7) / 135 (20,0)	0,520 (0,389, 0,689)
Статус HR			
HR+/HER2- [2]	168 / 157	19 (11,3) / 25 (15,9)	0,701 (0,381, 1,268)
TNBC [3]	751 / 758	87 (11,6) / 153 (20,2)	0,563 (0,431, 0,730)
Тип варианта BRCA			
BRCA1	558 / 558	70 (12,5) / 126 (22,6)	0,524 (0,389, 0,699)
BRCA2	230 / 209	22 (9,6) / 38 (18,2)	0,515 (0,300, 0,862)
BRCA1/2	1 / 3	0 (0,0) / 0 (0,0)	
Статус HR от условий предшествующей химиотерапии			
HR+/HER2- с неоадьювантной химиотерапией [2]	104 / 92	13 (12,5) / 20 (21,7)	0,521 (0,253, 1,036)
HR+/HER2- с адьювантной химиотерапией [2]	64 / 65	6 (9,4) / 5 (7,7)	1,357 (0,409, 4,710)
TNBC с неоадьювантной химиотерапией [3]	354 / 368	57 (16,1) / 97 (26,4)	0,571 (0,410, 0,789)
TNBC с адьювантной химиотерапией [3]	397 / 390	30 (7,6) / 56 (14,4)	0,537 (0,341, 0,830)
Статус BRCA от условий предшествующей терапии препаратами платины			
BRCA1 с предшествующей терапией препаратами	174 / 179	27 (15,5) / 35 (19,6)	0,775 (0,465, 1,276)

платины для лечения текущего рака молочной железы			
BRCA1 без предшествующей терапией препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы	384 / 379	43 (11,2) / 91 (24,0)	0,434 (0,299, 0,619)
BRCA2 с предшествующей терапией препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы	53 / 40	4 (7,5) / 8 (20,0)	
BRCA2 без предшествующей терапией препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы	177 / 169	18 (10,2) / 30 (17,8)	0,552 (0,302, 0,980)
BRCA1/2, оба с предшествующей терапией препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы	0 / 1	0 / 0 (0,0)	
BRCA1/2, оба без предшествующей терапии препаратами платины для лечения текущего рака молочной железы	1 / 2	0 (0,0) / 0 (0,0)	

**Предшествующая терапия
препаратами платины от
химиотерапии**

Предшествующая терапия препаратами платины / АСТ	78 / 70	8 (10,3) / 4 (5,7)	
Предшествующая терапия	169 / 169	26 (15,4) / 39	0,657 (0,396,

препаратами платины / NACT		(23,1)	1,073)
Без предшествующей терапии	383 / 385	28 (7,3) / 57	0,505 (0,317,
препаратами платины / АСТ		(14,8)	0,787)
Без предшествующей терапии	291 / 291	44 (15,1) / 78	0,507 (0,348,
препаратами платины / NACT		(26,8)	0,730)
Предшествующая терапия			
препаратами платины от			
статуса HR			
Предшествующая терапия	218 / 216	28 (12,8) / 40	0,700 (0,428,
препаратами платины / TNBC		(18,5)	1,129)
Предшествующая терапия	28 / 23	6 (21,4) / 3	
препаратами платины /		(13,0)	
HR+/HER2-			
Без предшествующей терапии	533 / 542	59 (11,1) / 113	0,514 (0,373,
препаратами платины / TNBC		(20,8)	0,702)
Без предшествующей терапии	140 / 134	13 (9,3) / 22	0,553 (0,271,
препаратами платины /		(16,4)	1,083)
HR+/HER2-			
Тип предшествующей			
неoadъювантной/адъювантной			
химиотерапии			
Схема лечения	7 / 13	0 (0,0) / 2 (15,4)	
антрациклинами (без			
таксанов)			
Схема лечения таксанами (без	43 / 52	5 (11,6) / 8	0,642 (0,194,
антрациклинов)		(15,4)	1,925)
Схема лечения	871 / 849	101 (11,6) / 168	0,578 (0,451,
антрациклинами и таксанами		(19,8)	0,739)
Тип оперативного			
вмешательства на молочной			
железе до рандомизации			
Сохранение молочной железы	223 / 240	20 (9,0) / 46	0,458 (0,265,
[4]		(19,2)	0,763)
Мастэктомия [5]	698 / 673	86 (12,3) / 131	0,511 (0,333,

		(19,5)	0,773)
Наличие ткани яичника, подверженной риску, до приема первой дозы лечения			
Двусторонняя овариэктомия	732 / 739	92 (12,6) / 140	0,648 (0,497,
отсутствует		(18,9)	0,841)
Двусторонняя овариэктомия	189 / 176	14 (7,4) / 38	0,344 (0,180,
		(21,6)	0,619)
Патологический статус подмышечного лимфатического узла (pN) при оперативном вмешательстве в когорте TNBC, получающей адъювантную терапию [6]			
Негативный патологический статус лимфатического узла	203 / 192	13 (6,4) / 22	0,609 (0,298,
		(11,5)	1,192)
Положительный патологический статус лимфатического узла	174 / 177	15 (8,6) / 31	0,478 (0,251,
		(17,5)	0,870)
Показатель CPS+EG (только для группы после неoadъювантной терапии)[7]			
Показатель CPS+EG, составляющий 2, 3 или 4	398 / 387	55 (13,8) / 96	0,511 (0,365,
		(24,8)	0,709)
Показатель CPS+EG, составляющий 5 или 6	22 / 15	11 (50,0) / 10	0,440 (0,185,
		(66,7)	1,060)
Возраст на момент рандомизации			
Возраст < 50 лет	699 / 673	79 (11,3) / 133	0,555 (0,419,
		(19,8)	0,731)
Возраст 50-64 лет	193 / 210	22 (11,4) / 41	0,578 (0,338,
		(19,5)	0,959)
Возраст ≥65 лет	29 / 32	5 (17,2) / 4	
		(12,5)	

Раса

Европеоидная	626 / 599	75 (12,0) / 124 (20,7)	0,554 (0,414, 0,736)
Негроидная/афроамериканская	19 / 29	4 (21,1) / 5 (17,2)	
Монголоидная	259 / 272	25 (9,7) / 46 (16,9)	0,587 (0,355, 0,946)
Другая	17 / 15	2 (11,8) / 3 (20,0)	

Этническая принадлежность

Испанцы или латиноамериканцы	34 / 24	7 (20,6) / 7 (29,2)	0,648 (0,222, 1,893)
Отличные от испанцев или латиноамериканцев	805 / 812	88 (10,9) / 153 (18,8)	0,575 (0,441, 0,746)
Неизвестно, не зарегистрировано или отклонено	82 / 79	11 (13,4) / 18 (22,8)	0,514 (0,235, 1,074)

Еврейское происхождение

Да, происхождение от евреев-ашкенази	41 / 36	6 (14,6) / 9 (25,0)	0,486 (0,163, 1,348)
Нет, не происходит от евреев-ашкенази [8]	880 / 876	100 (11,4) / 169 (19,3)	0,582 (0,453, 0,744)

База данных первичного исследования

Международная группа по изучению рака молочной железы (BIG)	810 / 806	95 (11,7) / 160 (19,9)	0,583 (0,451, 0,749)
NRG Oncology (США)	111 / 109	11 (9,9) / 18 (16,5)	0,566 (0,259, 1,182)

Географический регион

Северная Америка	122 / 132	11 (9,0) / 23 (17,4)	0,483 (0,226, 0,968)
Южная Америка	16 / 12	3 (18,8) / 5 (41,7)	

Европа	481 / 452	62 (12,9) / 95 (21,0)	0,592 (0,428, 0,814)
Азиатско-Тихоокеанский регион и Южная Африка	302 / 319	30 (9,9) / 55 (17,2)	0,586 (0,371, 0,908)

Отношения рисков представлены только в том случае, если в каждой из двух групп лечения произошло по меньшей мере 5 явлений, представляющих собой IDFS.

Даже без поправки на множественные сравнения ни один из критериев гетерогенности не достиг статистической значимости.

[1] В модель Кокса включены факторы для группы лечения, фактор подгруппы и взаимодействие лечения и подгруппы. В модель включали всех пациентов, у которых не отсутствуют данные о подгруппе. Соотношение рисков <1 свидетельствует в пользу олапариба, 300 мг, bd. Значение CI рассчитывали с использованием подхода профильной правдоподобности. Эти анализы не являются логически выведенными. Статистический анализ проводится только в том случае, если в каждой из двух групп лечения произошло по меньшей мере 5 явлений, представляющих собой IDFS.

[2] HR+ определяется как ER-положительный и/или PgR-положительный.

[3] Двух пациентов исключили из сводной информации для субпопуляции с TNBC, поскольку у них отсутствует подтвержденный в местной лаборатории статус негативного HER2.

[4] Сохранение молочной железы определяется как частичная мастэктомия/квадрантэктомия молочной железы/сегментэктомия молочной железы/лампэктомия молочной железы и повторное иссечение краев молочной железы.

[5] Мастэктомия определяется как модифицированная радикальная мастэктомия, радикальная мастэктомия (по Холстеду), или простая мастэктомия, или двусторонняя мастэктомия.

[6] TNBC, только пациенты, получающие адъювантную терапию, с отбором проб из сторожевого узла или диссекцией подмышечного лимфатического узла.

[7] Предварительно заданный подгрупповой анализ. Включает пациентов, которые получали неоадъювантную химиотерапию, независимо от того, имели ли они положительное по рецепторам гормонов заболевание или трижды негативное заболевание.

[8] "Не происходят от евреев-ашкенази" может означать, что пациент идентифицирует себя либо как еврея, но не как еврея-ашкенази, не еврея или его происхождение, зарегистрировано как неизвестное.

**ТАБЛИЦА S11. ВОЗДЕЙСТВИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ
(ВЫБОРКА ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ)**

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)	Плацебо (N = 904)
Общее предполагаемое воздействие (дни) [1]		
Среднее значение	306,5	322,4
SD	114,80	97,54
Медианное значение	364,0	364,0
Min	1	2
Max	492	414
Фактическое воздействие средства лечения (дни) [2]		
Среднее значение	294,4	315,1
SD	113,90	97,59
Медианное значение	350,0	358,0
Min	1	2
Max	420	404
Число дней приема 300 мг средства лечения, bd [3]		
Среднее значение	245,2	306,3
SD	141,68	107,51
Медианное значение	338,0	358,0
Min	1	2
Max	420	404

Исключаются пациенты с датами окончания, соответствующими частичному лечению.

[1] Общее предполагаемое воздействие в днях = (дата последней дозы - дата первой дозы + 1); не учитывает перерывы во введении доз.

[2] Фактическое воздействие средства лечения = предполагаемое воздействие - общая продолжительность перерывов во введении доз, при этом предполагаемое воздействие будет рассчитываться, как указано выше.

[3] Число дней приема 300 мг олапариба/плацебо, bd (фактическое воздействие для назначенной начальной дозы).

ТАБЛИЦА S12. ИНТЕНСИВНОСТЬ ДОЗЫ (ВЫБОРКА ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ)

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)	Плацебо (N = 904)
Относительная интенсивность дозы (RDI) [1,2]		
Число пациентов	910	903
Среднее значение	91,9	96,7
SD	12,57	8,12
Медианное значение	99,6	100,0
Min	10	38
Q1	87	97
Q3	100	100
Max	103	100
Процентная доля предполагаемой дозы (PID) [1,3]		
Число пациентов	910	903
Среднее значение	81,1	92,0
SD	27,51	17,87
Медианное значение	94,8	98,9
Min	0	1
Q1	75	94
Q3	100	100
Max	100	100

Исключаются пациенты с датами окончания, соответствующими частичному лечению.

[1] Лечение в течение не более одного года или до даты начала инвазивного заболевания (в зависимости от того, что наступит раньше).

[2] Относительная интенсивность дозы (RDI) представляет собой процентную долю доставленной фактической общей дозы относительно предполагаемой общей дозы вплоть до прекращения лечения.

[3] Процентная доля предполагаемой дозы (PID) представляет собой процентную долю доставленной фактической общей дозы относительно предполагаемой общей дозы вплоть до начала инвазивного заболевания.

Вследствие дизайна eCRF, фактическая совокупная доза не учитывает все пропущенные или забытые дозы в пределах отдельного дня. Это будут регистрировать, как если бы пациент принял полную суточную дозу, что может приводить к завышению показателей RDI и PID.

ТАБЛИЦА S13. СОВОКУПНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ В МЕСЯЦАХ (ВЫБОРКА ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ)

Совокупное воздействие с течением времени (месяцы) [1]	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)	Плацебо (N = 904)
	<i>Число пациентов (%)</i>	
>0 месяцев	910 (99,9)	903 (99,9)
≥1 месяца	848 (93,1)	872 (96,5)
≥2 месяцев	824 (90,5)	847 (93,7)
≥3 месяцев	801 (87,9)	836 (92,5)
≥4 месяца	782 (85,8)	821 (90,8)
≥5 месяцев	769 (84,4)	805 (89,0)
≥6 месяцев	757 (83,1)	794 (87,8)
≥7 месяцев	752 (82,5)	782 (86,5)
≥8 месяцев	739 (81,1)	771 (85,3)
≥9 месяцев	719 (78,9)	758 (83,8)
≥10 месяцев	706 (77,5)	753 (83,3)
≥11 месяцев	685 (75,2)	733 (81,1)

Исключаются пациенты с датами окончания, соответствующими частичному лечению.

[1] Строки являются совокупными, и субъектов включают, если они принимали лечение вплоть до этого дня включительно.

ТАБЛИЦА S14A. ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ (ВЫБОРКА ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ)

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)	Плацебо (N = 904)
	<i>Число пациентов (%)</i>	
Пациенты с по меньшей мере одним переливанием крови	53 (5,8)	8 (0,9)
С анемией \geq степени 3 во время лечения	42 (4,6)	2 (0,2)
С анемией $<$ степени 3 во время лечения	9 (1,0)	2 (0,2)
Во время лечения не сообщалось об анемии	2 (0,2)	4 (0,4)
Число пациентов, которым проводили только 1 переливание	37 (4,1)	6 (0,7)
Число пациентов, которым проводили 2 переливания	13 (1,4)	2 (0,2)
Число пациентов, которым проводили 3 переливания	2 (0,2)	0 (0,0)
Число пациентов, которым проводили 5 переливаний	1 (0,1)	0 (0,0)

Включает переливания крови вплоть до 30 дней после даты последней дозы включительно.

ТАБЛИЦА S14B. ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ (ВЫБОРКА ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЗОПАСНОСТИ)

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)		Плацебо (N = 904)	
	<i>Число пациентов (%)</i>	<i>Общее число переливаний</i>	<i>Число пациентов (%)</i>	<i>Общее число переливаний</i>
Месяц лечения, в течение которого проводится переливание крови[1]				
До месяца 1	2 (0,2)	2	0 (0,0)	0

>=1 - 2 месяца	2 (0,2)	2	1 (0,1)	2
>=2 - 3 месяца	21 (2,3)	22	0 (0,0)	0
>=3 - 4 месяца	8 (0,9)	10	1 (0,1)	1
>=4 - 5 месяцев	5 (0,5)	5	1 (0,1)	1
>=5 - 6 месяцев	7 (0,8)	8	1 (0,1)	1
>=6 - 7 месяцев	4 (0,4)	4	0 (0,0)	0
>=7 - 8 месяцев	8 (0,9)	8	0 (0,0)	0
>=8 - 9 месяцев	3 (0,3)	3	0 (0,0)	0
>=9 - 10 месяцев	2 (0,2)	2	1 (0,1)	1
>=10 - 11 месяцев	3 (0,3)	3	1 (0,1)	1
>=11 месяцев	5 (0,5)	5	2 (0,2)	3

Включает переливания крови вплоть до 30 дней после даты последней дозы включительно.

[1] Пациенты, перенесшие несколько переливания крови в пределах одного и того же месячного периода, учитываются один раз за этот период.

Таблица S15. Снижения лечебной дозы (выборка для анализа безопасности)[1]

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 911)	Плацебо (N = 904)
Пациенты, которым не снижали дозу (%)	683 (75,0)	857 (94,8)
Пациенты, которым снижали дозу (%)	228 (25,0)	47 (5,2)
Общее число снижений дозы	287	54
Число пациентов, которым снижали дозу		
1 снижение дозы (%)	170 (18,7)	40 (4,4)
2 снижения дозы (%)	57 (6,3)	7 (0,8)
3 или более снижений дозы (%)	1 (0,1)	0 (0,0)
Причина снижения [2]		
Нежелательное явление (%)	222 (24,4)	35 (3,9)
Погрешность дозирования (%)	6 (0,7)	10 (1,1)
Причины административного характера (%)	2 (0,2)	1 (0,1)
Другое (%)	0 (0,0)	1 (0,1)

[1] Снижения дозы основаны на решениях, инициированных исследователем, при этом снижения из-за "несоблюдения режима субъектом" опускаются.

[2] Причины снижения дозы не являются взаимоисключающими для пациентов с несколькими снижениями дозы, хотя учитываются только один раз для каждой категории.

Таблица S16. Наиболее распространенные АЕ, приводящие к окончательному прекращению лечения (выборка для анализа безопасности)

Предпочтительный термин	Олапариб, 300 мг, bd	Плацебо
	(N = 911)	(N = 904)
	<i>Число пациентов (%)</i>	
Любые АЕ, ведущие к полному прекращению	90 (9,9)	38 (4,2)
Тошнота	18 (2,0)	3 (0,3)
Анемия	16 (1,8)	0 (0,0)
Утомляемость	12 (1,3)	4 (0,4)
Уменьшенное количество нейтрофилов	9 (1,0)	1 (0,1)
Головная боль	7 (0,8)	2 (0,2)
Рвота	7 (0,8)	0 (0,0)
Уменьшенное количество лейкоцитов	6 (0,7)	1 (0,1)
Головокружение	2 (0,2)	3 (0,3)
Снижение аппетита	2 (0,2)	2 (0,2)
Диарея	3 (0,3)	1 (0,1)
Рак молочной железы	1 (0,1)	2 (0,2)
Гиперчувствительность к лекарственным средствам	3 (0,3)	0 (0,0)
Зуд	3 (0,3)	0 (0,0)
Боли в верхней части живота	1 (0,1)	1 (0,1)
Артралгия	1 (0,1)	1 (0,1)

В таблице показано число и процентная доля пациентов с таким нежелательным явлением.

Включает АЕ, начавшиеся с даты введения первой дозы вплоть до 30 дней после даты введения последней дозы.

ТАБЛИЦА S17. ЛЮБАЯ СОПУТСТВУЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОДГРУППЕ HR+/HER2-

	Олапариб, 300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
	<i>Число пациентов (%)</i>		
Все пациенты HR+/HER2- [1]	168 (100,0)	157 (100,0)	325 (100,0)
Любая сопутствующая гормональная терапия [2]	146 (86,9)	142 (90,4)	288 (88,6)
Эндокринная терапия	146 (86,9)	142 (90,4)	288 (88,6)
Антиэстрогены	72 (42,9)	61 (38,9)	133 (40,9)
Тамоксифен	72 (42,9)	59 (37,6)	131 (40,3)
Торемифен	0 (0,0)	2 (1,3)	2 (0,6)
Ингибиторы ароматазы	83 (49,4)	85 (54,1)	168 (51,7)
Анастрозол	25 (14,9)	30 (19,1)	55 (16,9)
Эксеместан	23 (13,7)	23 (14,6)	46 (14,2)
Летрозол	41 (24,4)	37 (23,6)	78 (24,0)
Гормоны гипофиза и гипоталамуса и аналоги	39 (23,2)	33 (21,0)	72 (23,7)

Каждое лечение будет засчитываться максимум один раз на одного пациента.

Представленные процентные доли основаны на тех пациентах, у которых имеется рак молочной железы, положительный по рецепторам гормонов.

Из 325 пациентов с положительным по рецепторам гормонов заболеванием, у 147 проводилась овариэктомия либо до ($n = 74$), либо после ($n = 73$) рандомизации. Эти количества для олапариба составляют 42 и 33; а для плацебо составляют 32 и 40.

[1] HR+ определяется как ER-положительный и/или PgR-положительный на основе порога положительности, составляющего $\geq 1\%$ клеток, окрашенных положительно.

[2] NB. В протоколе положительность по рецепторам гормонов определяется как $\geq 1\%$ клеток, окрашенных положительно, но применение адъювантной эндокринной терапии определялось институциональными и/или национальными рекомендациями, которые могут не рекомендовать эндокринную терапию пациентам с опухолями, в которых 1-9% клеток, окрашиваются положительно по эстрогеновому рецептору, что объясняет отсутствие применения эндокринной терапии у 11,4% пациентов, сбалансированных между группами лечения.

Таблица S18. Важные отклонения от протокола

Важные отклонения от протокола (IPD) представляют собой краткий список заранее определенных отклонений от протокола, которые с очень высокой вероятностью оказывают влияние на первичные результаты эффективности и/или вторичные результаты безопасности. IPD также отличаются от простых отклонений от протокола.

	Олапариб,		
	300 мг, bd (N = 921)	Плацебо (N = 915)	Всего (N = 1836)
	<i>Число пациентов (%)</i>		
Число пациентов с по меньшей мере одним важным отклонением от протокола, инициирующим проведение анализа чувствительности [1]	16 (1,7)	14 (1,5)	30 (1,6)
Отсутствует гистологически подтвержденная неметастатическая первичная инвазивная аденокарцинома молочной железы [2]	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,2)
Отсутствует документированный герминальный патогенный/вероятно патогенный вариант в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> [2]	3 (0,3)	3 (0,3)	6 (0,3)
Рандомизированы, но не получали исследуемого лечения [2]	10 (1,1)	11 (1,2)	21 (1,1)
Число пациентов с по меньшей мере одним важным отклонением от протокола, за исключением важных нарушений GCP [3]	130 (14,1)	122 (13,3)	252 (13,7)
Отсутствует гистологически подтвержденная неметастатическая первичная инвазивная аденокарцинома молочной железы [2]	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,2)
Отсутствует документированный герминальный патогенный/вероятно патогенный вариант в <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> [2]	3 (0,3)	3 (0,3)	6 (0,3)

Рандомизированы, но не получали исследуемого лечения [2]	10 (1,1)	11 (1,2)	21 (1,1)
Не соответствуют критериям заболевания высокого риска	25 (2,7)	12 (1,3)	37 (2,0)
Неудовлетворительное оперативное вмешательство на молочной железе и/или лучевая терапия	7 (0,8)	8 (0,9)	15 (0,8)
Неудовлетворительное оперативное вмешательство на подмышечной впадине	5 (0,5)	1 (0,1)	6 (0,3)
Завершили менее 6 циклов неоадьювантной или адьювантной химиотерапии, содержащей антрациклины, таксаны или их комбинацию	7 (0,8)	15 (1,6)	22 (1,2)
Периоперационная химиотерапия (пациенты, проходившие как неоадьювантную, так и адьювантную терапию; "не поддающийся количественной оценке риск рецидива заболевания")	4 (0,4)	6 (0,7)	10 (0,5)
Доказательства метастатического заболевания (включать только тех пациентов, у которых было подозрение на рецидив или подтверждение рецидива до рандомизации)	2 (0,2)	4 (0,4)	6 (0,3)
Стадирование отсутствует или недостаточное стадирование	67 (7,3)	66 (7,2)	133 (7,2)
Предшествующее применение ингибитора PARP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Предшествующий рак <5 лет назад, включая MDS/t-AML	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Не получали никакого исследуемого лечения в течение периода, составляющего более 7 дней, из-за ошибок	5 (0,5)	4 (0,4)	9 (0,5)

в выдаче лекарственного препарата			
Получали исследуемое лечение, альтернативное тому, для которого они были рандомизированы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Принимали запрещенный сопутствующий лекарственный препарат	10 (1,1)	12 (1,3)	22 (1,2)
Получали дополнительную противораковую терапию до явления, представляющего собой IDFS [4]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Получали другое исследовательское лекарственное средство до события, представляющего собой IDFS	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Отсутствие подтверждающих исследований для явлений, которые учитываются как конечные точки, эффективность и безопасность анализа.	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)

[1] В плане статистического анализа указано, что анализ чувствительности для определения первичной эффективности должен проводиться, если >10% выборки полного анализа не имели предполагаемого заболевания или показания или не получили исследуемый лекарственный препарат. Это показано в таблице S9.

[2] Важное отклонение от протокола (IPD), которое инициирует анализ чувствительности

[3] У одного и того же пациента могло быть более одного важного отклонения от протокола. Важными отклонениями от протокола являются отклонения, которые могут оказать сильное влияние на интерпретацию результатов эффективности или безопасности.

[4] Отличные от гормональной терапии или адъювантных бисфосфонатов, разрешенных протоколом.

6. ССЫЛКА

1. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:1956–62.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предупреждения, уменьшения или отсрочки повторного появления рака молочной железы у субъекта после местного лечения и неадьювантной или адьювантной химиотерапии, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.
2. Способ лечения субъекта с раком молочной железы после местного лечения и неадьювантной или адьювантной химиотерапии, причем указанный способ включает адьювантное лечение субъекта терапевтически эффективным количеством 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где субъект имеет одну или несколько герминальных мутаций в гене BRCA1 и/или BRCA2.
4. Способ по п. 3, где герминальные мутации в гене BRCA1 и/или BRCA2 являются патогенными или вероятно патогенными (вариант gBRCA-P/LP).
5. Способ по любому из пп. 1-4, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы.
6. Способ по п. 5, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы ранней стадии (стадии II-III).
7. Способ по любому из пп. 1-6, где местное лечение включает оперативное вмешательство по поводу удаления ткани рака молочной железы и необязательно включает лучевую терапию.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где субъект завершил по меньшей мере 6 циклов неадьювантной или адьювантной химиотерапии.
9. Способ по п. 8, где неадьювантная или адьювантная химиотерапия содержит антрациклины, таксаны или их комбинацию.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день.
11. Способ по п. 10, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день в течение периода, составляющего 1 год.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где выживаемость без признаков инвазивного заболевания повышается относительно субъектов, получающих плацебо.

13. Способ по п. 12, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляет приблизительно 86% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом.

14. Способ по п. 12, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания повышается от приблизительно 1 до приблизительно 10% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года, как, например, от приблизительно 5 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года.

15. 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2Н-фталазин-1-он (олапариб) или его гидрат, сольват или пролекарство для применения в адъювантном лечении (или для применения в изготовлении лекарственного препарата для такого лечения) после местного лечения и неадъювантной или адъювантной химиотерапии у субъекта, имеющего рак молочной железы.

16. Применение по п. 15, где субъект имеет одну или несколько герминальных мутаций в гене BRCA1 и/или BRCA2.

17. Применение по п. 16, где герминальные мутации в гене BRCA1 и/или BRCA2 являются патогенными или вероятно патогенными (вариант gBRCA-P/LP).

18. Применение по любому из пп. 15-17, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы.

19. Применение по п. 18, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы ранней стадии (стадии II-III).

20. Применение по любому из пп. 15-19, где местное лечение включает оперативное вмешательство по поводу удаления ткани рака молочной железы и необязательно включает лучевую терапию.

21. Применение по любому из пп. 15-20, где субъект завершил по меньшей мере 6 циклов неадъювантной или адъювантной химиотерапии.

22. Применение по п. 21, где неадъювантная или адъювантная химиотерапия содержит антрациклины, таксаны или их комбинацию.

23. Применение по любому из пп. 15-22, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день.

24. Применение по п. 23, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день в течение периода, составляющего 1 год.

25. Применение по любому из пп. 15-24, где выживаемость без признаков инвазивного заболевания повышается относительно субъектов, получающих плацебо.

26. Применение по п. 25, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляет приблизительно 86% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом.

27. Применение по п. 25, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания повышается от приблизительно 1 до приблизительно 10% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года, как, например, от приблизительно 5 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года.

28. Способ повышения выживаемости без признаков инвазивного заболевания (или общей выживаемости или выживаемости без отдаленного метастазирования) путем обеспечения адъювантного лечения субъекта с предварительным диагнозом рака молочной железы с герминальной мутацией в BRCA1 и/или BRCA2, причем указанный субъект ранее проходил местное лечение и неoadъювантную или адъювантную химиотерапию, при этом способ включает стадию введения такому субъекту терапевтически эффективного количества 4-[(3-{[4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]-2H-фталазин-1-она (олапариба) или его гидрата, сольвата или пролекарства.

29. Способ по п. 28, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы.

30. Способ по п. 29, где рак молочной железы представляет собой HER2-негативный рак молочной железы ранней стадии (стадии II-III).

31. Способ по любому из пп. 28-30, где местное лечение включает оперативное вмешательство по поводу удаления ткани рака молочной железы и необязательно включает лучевую терапию.

32. Способ по любому из пп. 28-31, где субъект завершил по меньшей мере 6 циклов неoadъювантной или адъювантной химиотерапии.

33. Способ по п. 32, где неoadъювантная или адъювантная химиотерапия содержит антрациклины, таксаны или их комбинацию.

34. Способ по любому из пп. 28-33, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день.

35. Способ по п. 34, где терапевтически эффективное количество олапариба составляет 300 мг, вводимые дважды в день в течение периода, составляющего 1 год.

36. Способ по любому из пп. 28-35, где выживаемость без признаков инвазивного заболевания повышается относительно субъектов, получающих плацебо.

37. Способ по п. 36, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляет приблизительно 86% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом.

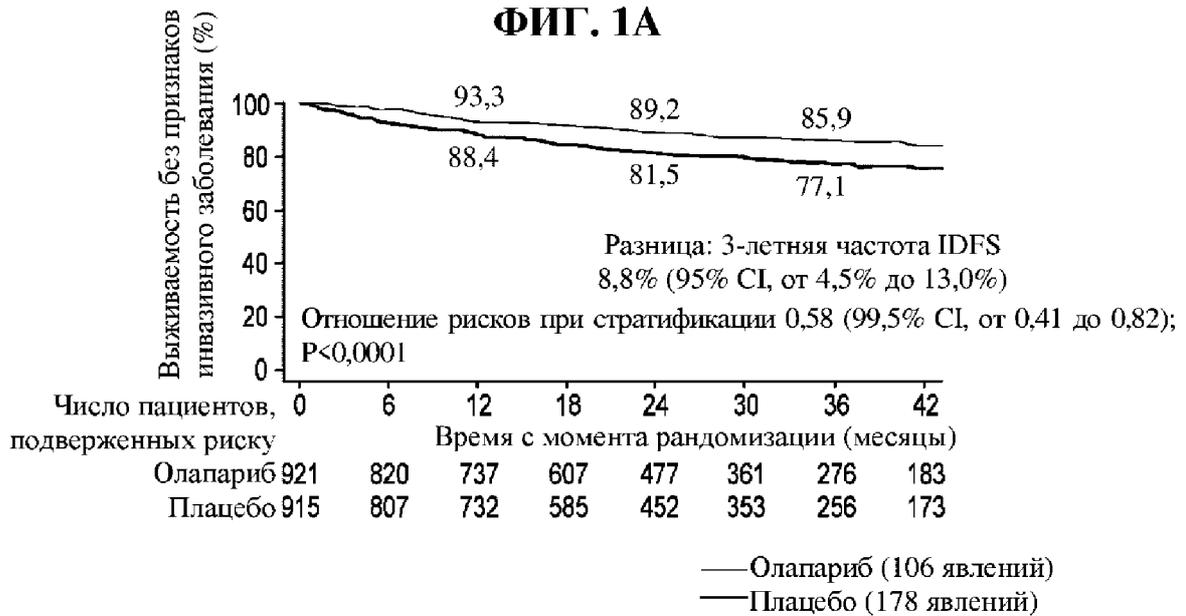
38. Способ по п. 36, где вероятность выживаемости без признаков инвазивного заболевания повышается от приблизительно 1 до приблизительно 10% через приблизительно 3 года после начала лечения олапарибом, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года, как, например, от приблизительно 5 до приблизительно 9% через приблизительно 3 года.

39. Способ по п. 36, где повышение выживаемости без признаков инвазивного заболевания через три года составляет приблизительно 9%.

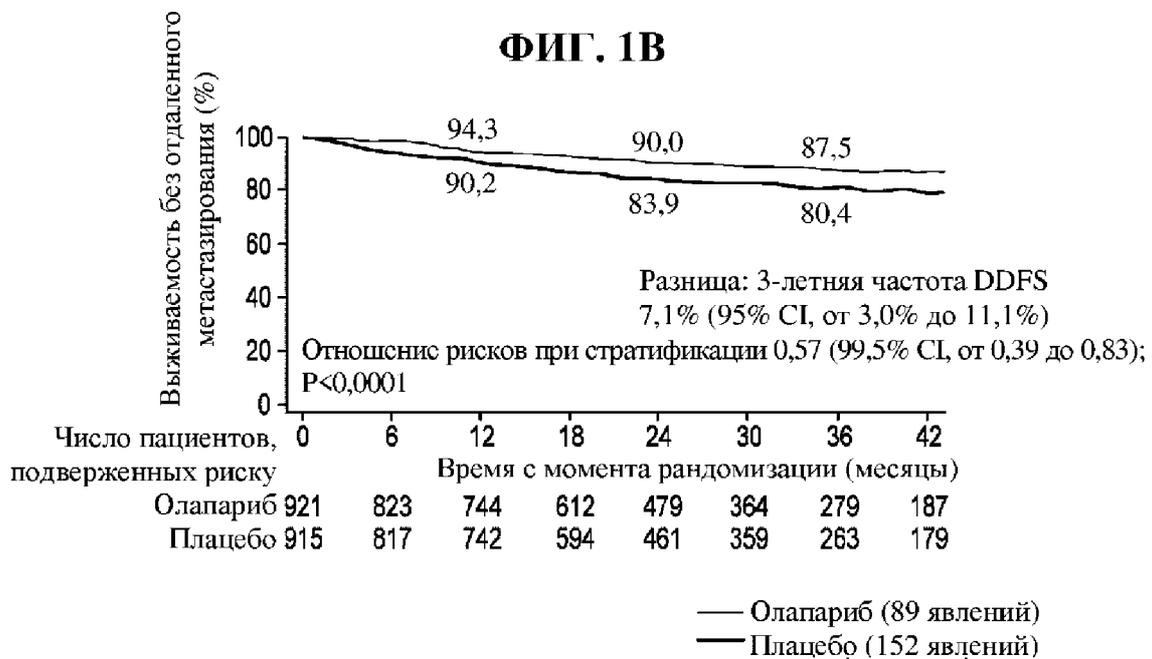
40. Способ по любому из пп. 28-35, где выживаемость без отдаленного метастазирования повышается относительно субъектов, получающих плацебо.

41. Способ по п. 40, где повышение выживаемости без отдаленного метастазирования через приблизительно 3 года составляет до приблизительно 8%, как, например, до приблизительно 7%, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 1 до приблизительно 7%, как, например, от приблизительно 3% до приблизительно 8%, как, например, от приблизительно 3% до приблизительно 7%.

ФИГ. 1А

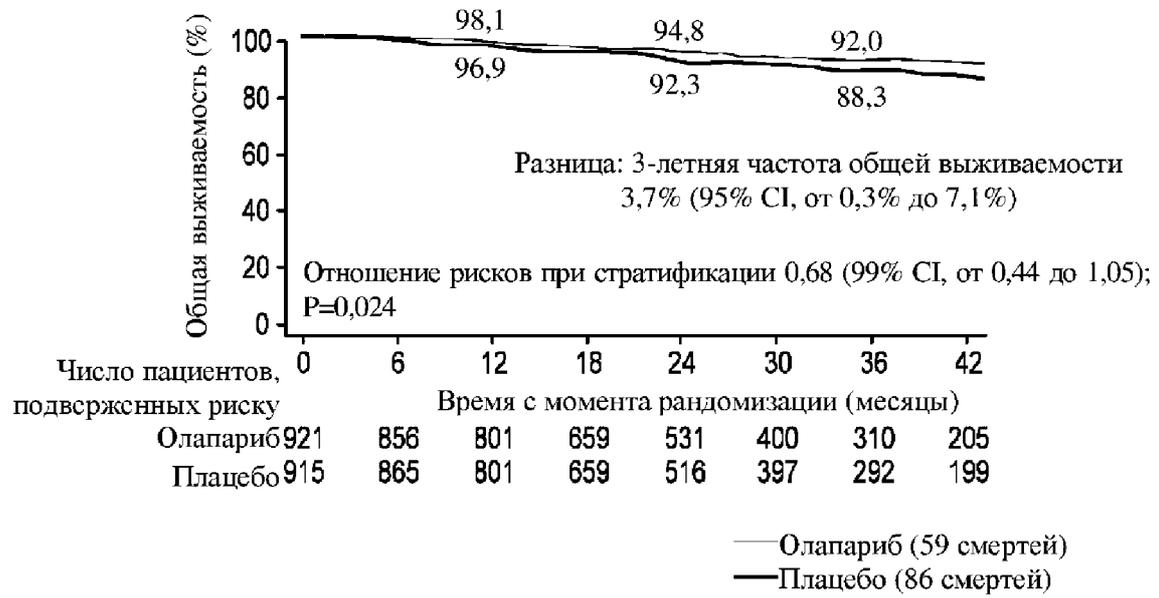


ФИГ. 1В

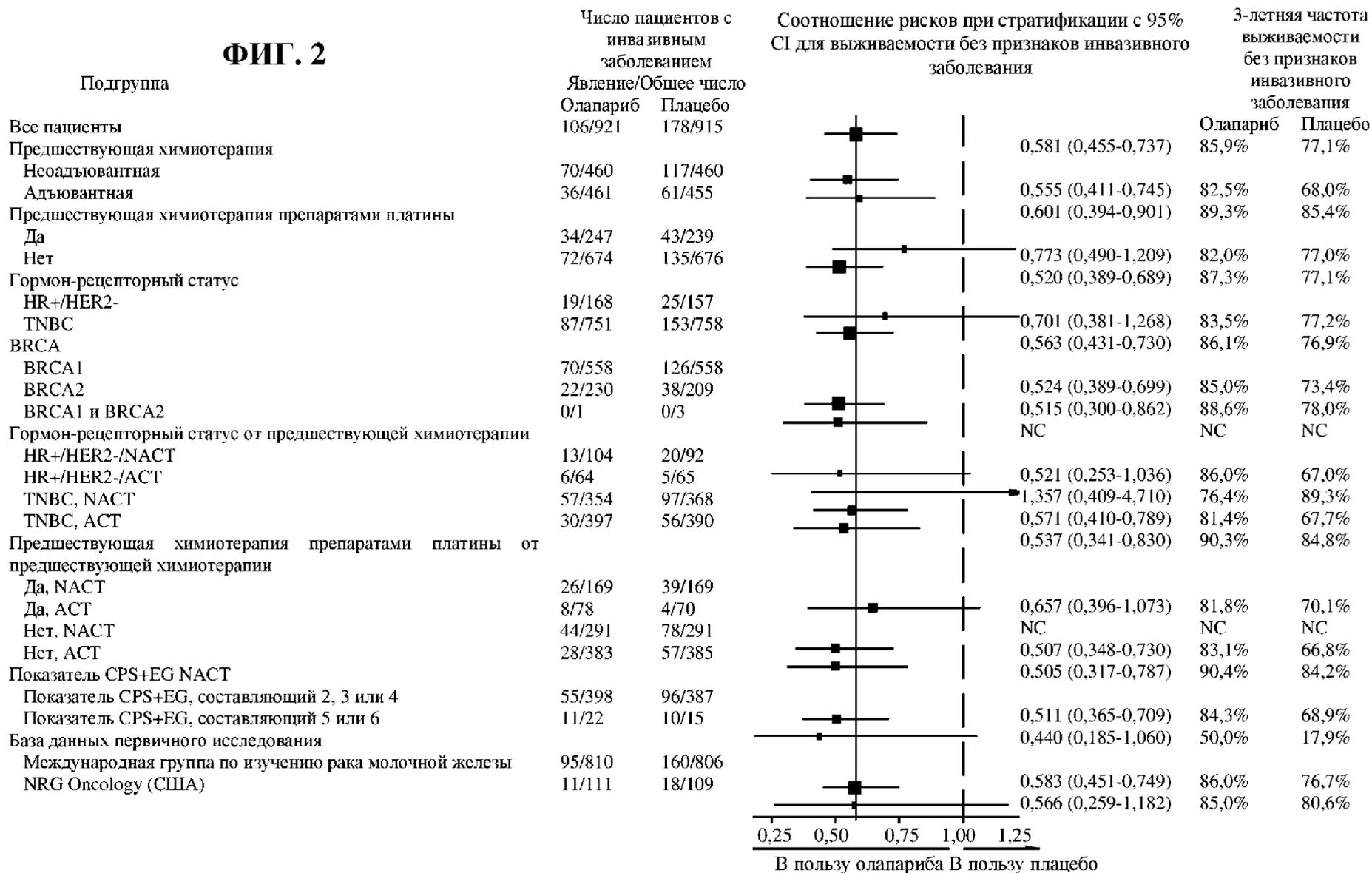


Способы лечения рака молочной железы

ФИГ. 1С

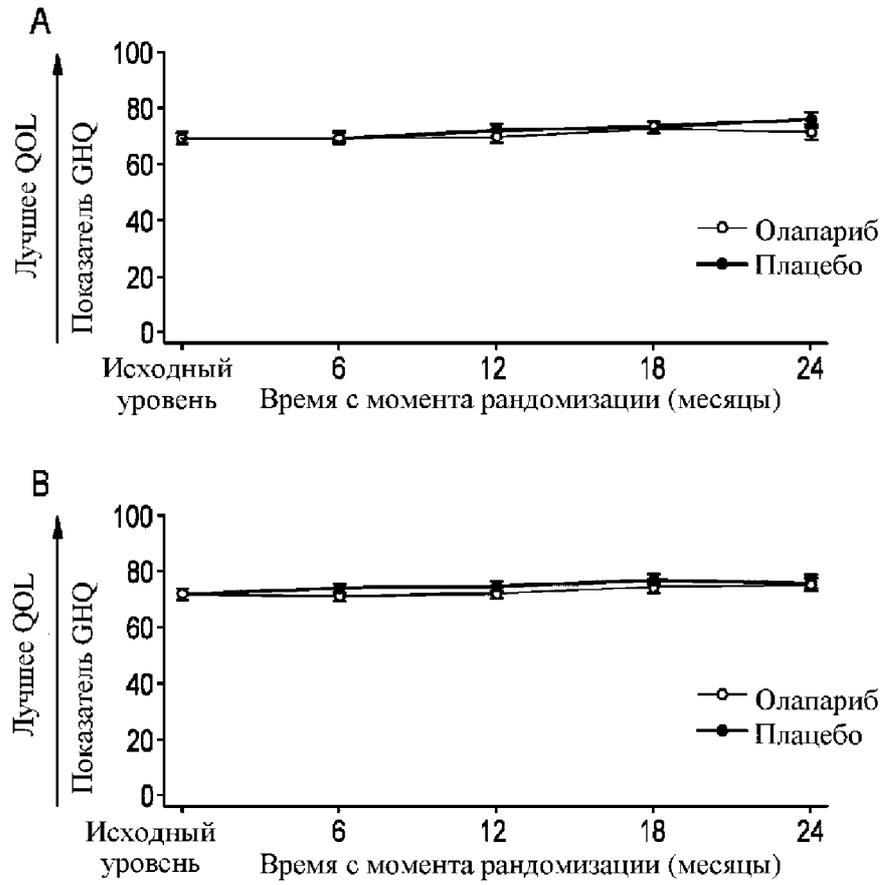


ФИГ. 2



ФИГ. 3

(такая же как поданная фиг. S5)



ФИГ. 4

(такая же как поданная фиг. S6)

