

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105



# Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями *BRCA* после ответа на химиотерапию 1-й линии

Н.А. Авксентьев<sup>1, 2</sup>, С.В. Хохлова<sup>3</sup>, М.Ю. Фролов<sup>4, 5</sup>, А.С. Макаров<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

<sup>2</sup>Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>5</sup>ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>6</sup>Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400005 Волгоград, ул. Коммунистическая, 50

**Контакты:** Николай Александрович Авксентьев [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Введение.** Согласно результатам рандомизированного клинического исследования SOLO1, применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности (далее – рака яичников) с мутациями *BRCA* у пациенток старше 18 лет, ответивших на химиотерапию 1-й линии, статистически значимо эффективнее плацебо по критерию выживаемости без прогрессирования. Однако данные о сравнительной эффективности олапариба по критерию общей выживаемости (ОВ) все еще остаются предварительными, что оставляет открытым вопрос о наличии или отсутствии преимуществ в ОВ при применении данного препарата по рассматриваемому показанию.

**Цель исследования** – долгосрочная оценка ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на химиотерапию 1-й линии, по сравнению с плацебо.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования была разработана математическая модель, описывающая динамику прогрессирования и выживаемость больных при применении олапариба или плацебо на горизонте 10 лет. Для моделирования использовались данные о выживаемости без прогрессирования из рандомизированного клинического исследования SOLO1, а также данные об ОВ пациенток после платиночувствительного или платинорезистентного рецидива из рандомизированных клинических исследований OCEANS и AURELIA соответственно. Кроме того, у пациенток, не получавших олапариб после 1-й линии терапии, в базовом сценарии модели предполагалось его применение во 2-й линии после платиночувствительного рецидива; для моделирования смертности таких пациенток использовались данные рандомизированного клинического исследования SOLO2.

**Результаты.** Медиана ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию составила 107 мес против 66 мес при применении плацебо. До конца 10-летнего периода моделирования в группе олапариба дожило 46 % пациенток, приступивших к терапии, в то время как аналогичный показатель для группы плацебо составил 28 %. Отношение угроз смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49–0,84). Устойчивость полученных результатов была продемонстрирована в ходе вероятностного анализа чувствительности методом Монте-Карло.

**Выводы.** Применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на химиотерапию 1-й линии, позволяет статистически значимо снизить риск смерти пациенток на 36 % по сравнению с плацебо.

**Ключевые слова:** рак яичников, олапариб, общая выживаемость

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Хохлова С.В., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями *BRCA* после ответа на химиотерапию 1-й линии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021; 17(3):97–01050. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105.

## Estimating long-term overall survival with olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations

N.A. Avxentyev<sup>1, 2</sup>, S.V. Khokhlova<sup>3</sup>, M. Yu. Frolov<sup>4, 5</sup>, A.S. Makarov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Financial Research Institute; 3/2 Nastasyinsky Per., Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

<sup>3</sup>V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4, Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

<sup>5</sup>Volgograd Medical Research Center; 1 Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

<sup>6</sup>Association of Clinical Pharmacologists; 50 Kommunisticheskaya St., Volgograd 400005, Russia

**Contacts:** Nikolay Aleksandrovich Avxentyev [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Background.** According to randomized clinical trial SOLO1 olaparib statistically significantly improves progression-free survival versus placebo as a maintenance monotherapy in patients aged 18 and over with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response to first-line chemotherapy. As the data on overall survival (OS) in this trial remains interim it is still uncertain whether treatment with olaparib can provide any benefits in terms of OS.

**Objective:** to evaluate a long-term OS for olaparib versus placebo as a maintenance monotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response to first-line chemotherapy.

**Materials and methods.** A 10-year mathematic model of disease progression and survival on olaparib versus placebo was developed. Modelling was based on data on progression-free survival from SOLO1 trial and data on OS after platinum-sensitive and platinum-resistant relapses from OCEANS and AURELIA trials. Additionally, patients who haven't been treated with olaparib after first-line therapy in base-case scenario were assumed to get olaparib as a second-line treatment after platinum-sensitive relapse; mortality modelling for these patients was based on data from SOLO2 trial.

**Results.** Median OS for olaparib was 107 months versus 66 months for placebo. 46 % of patients treated with olaparib were alive by the end of 10-year modelling period, but only 28 % patients from the placebo group. Hazard ratio of death for olaparib versus placebo was 0.64 (95 % confidence interval 0.49–0.84). Probabilistic sensitivity analysis showed robustness of these results.

**Conclusion.** Using olaparib as a maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response on first line chemotherapy, statistically significantly reduces risk of death by 36 %, compared to placebo.

**Key words:** ovarian cancer, olaparib, overall survival

**For citation:** Avxentyev N.A., Khokhlova S.V., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Estimating long-term overall survival with olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):97–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105.

### Введение

По состоянию на 2019 г. в России рак яичников входил в десятку ведущих онкологических патологий с точки зрения как заболеваемости (с долей 5,0 % в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения), так и смертности (с долей 5,5 % в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований) [1]. Олапариб — инновационный препарат, ингибитор ферментов поли(АДФ-рибоза)полимераз PARP-1, PARP-2 и PARP-3, подавляющий рост опре-

деленных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухоли *in vivo* в монотерапии, а также в комбинации с традиционными химиотерапевтическими средствами [2].

Согласно результатам проведенного рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы SOLO1 [3], применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями *BRCA*

у пациенток старше 18 лет, ответивших на химиотерапию (ХТ) 1-й линии, статистически значимо эффективнее плацебо по критерию выживаемости без прогрессирования (ВБП): отношение угроз (ОУ) прогрессии или смерти при приеме олапариба против плацебо составило 0,30 (95 % доверительный интервал 0,23–0,41).

Однако в связи с длительным течением рака яичников на фоне проводимой терапии на момент публикации в 2018 г. данных по ВБП по результатам наблюдений за период около 40 мес данные об эффективности олапариба по сравнению с плацебо по критерию общей выживаемости (ОВ) все еще оставались предварительными (медиана ОВ не была достигнута ни в группе олапариба, ни в группе плацебо, а общее количество событий составило 82 у 391 пациентки, находившейся под наблюдением). Это оставляет открытым вопрос о наличии или отсутствии преимуществ в ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию. Таким образом, актуальной задачей является получение долгосрочной оценки ОВ пациенток, получающих поддерживающую терапию олапарибом после ответа на ХТ 1-й линии по поводу рака яичников на основании доступных на момент проведения анализа данных.

**Целью исследования** является долгосрочная оценка ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с плацебо.

### Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата олапариб [2], он показан для лечения рака яичников в следующих клинических ситуациях:

- 1) поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии;
- 2) поддерживающая монотерапия платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ;
- 3) в комбинации с бевацизумабом, в качестве поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии в комбинации с бевацизумабом.

Поскольку клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически аналогичны таковым при раке яичников, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [4] данные нозологии рассматриваются вместе. Далее по тексту, если не указано иное, использовался обобщающий термин «рак яичников».

Настоящее исследование выполнялось в отношении показания «поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии». Рассматривались следующие варианты терапии [3]:

- 1) с применением олапариба («вариант 1» или «олапариб»): олапариб в капсулах в дозе 300 мг 2 раза в сутки до момента прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, но не более 24 мес (пациентки, не достигшие полного ответа, могут получать терапию олапарибом далее);
- 2) без применения олапариба в качестве поддерживающей терапии после 1-й линии ХТ («вариант 2», «плацебо» или «отсутствие терапии»).

**Математическая модель исследования.** Для получения оценки ОВ пациенток с впервые выявленным распространенным эпителиальным раком яичников с мутациями в генах *BRCA*, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии, была построена математическая модель динамики прогрессирования заболевания при использовании сравниваемых альтернатив. Горизонт моделирования составлял 10 лет, а шаг моделирования — 1 мес.

Структура разработанной марковской модели динамики прогрессирования рака яичников представлена на рис. 1 (для олапариба) и 2 (для плацебо). В зависимости от варианта сравнения все пациентки в первый период моделирования находятся в состоянии «олапариб» или «отсутствие терапии». По прошествии 1 периода моделирования пациентки могут:

- остаться в прежнем состоянии;
- перейти в последующие состояния вследствие развития рецидива: в течение 6 мес после начала моделирования — платинорезистентного, а после 6 мес — платиночувствительного;
- умереть от причин, не связанных с раком яичников.

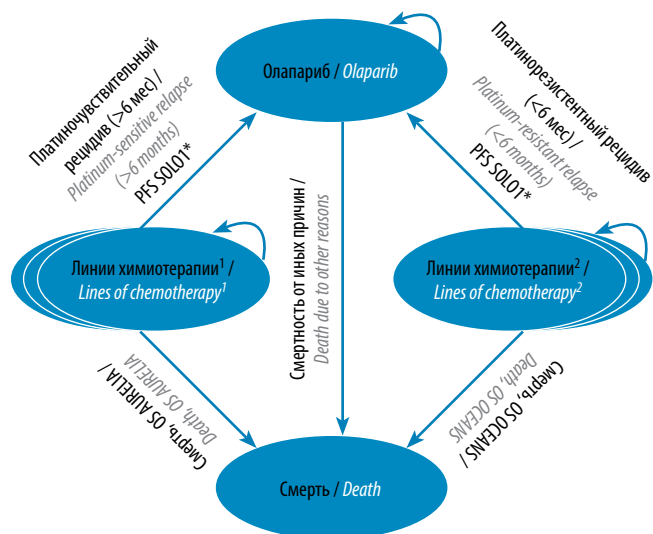
Вероятность развития рецидива в период модели  $t$  при использовании олапариба или плацебо ( $p_{i,t}^p$ ) определялась исходя из формулы 1:

$$p_{i,t}^p = 1 - \frac{PFSp_{i,t}}{PFSp_{i,t-1}} - D^{age},$$

где  $PFSp_{i,t}$  — оценка выживаемости без прогрессирования в период  $t$  при использовании варианта лечения  $i$ ;

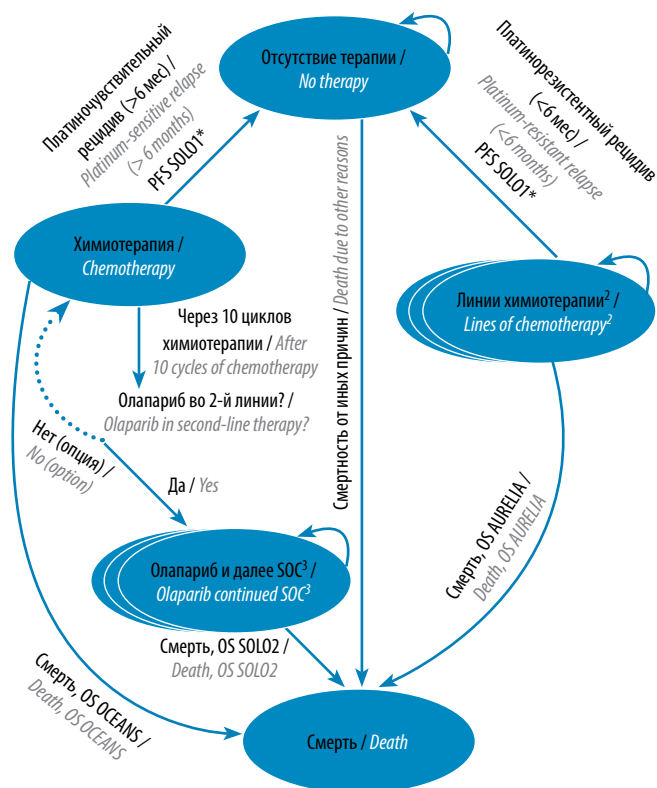
$D^{age}$  — вероятность смерти от причин, не связанных с раком яичников, женщин в возрасте  $age$  (см. ниже формулу 2).

В качестве ВБП в модели в обоих вариантах сравнения использовалась аппроксимация кривой ВБП из РКИ SOLO1 [3] для соответствующей группы пациенток, так как в РКИ SOLO1 [3] представлены данные о ВБП за период около 4 лет, что существенно ниже, чем горизонт настоящего исследования. Экстраполяция ВБП была проведена на основании 6 видов распределений: Вейбулла, Гомперца, экспоненциального, логнормального, лог-логистического и обобщенного гамма-распределения. Для повышения точности аппроксимации применялась кусочно-заданная функция, значения которой за первые 24 мес с начала терапии равнялись опубликованным по результатам РКИ SOLO1 [3] по ВБП, а далее соответствовали расчетным на основании приведенных ранее распределений. Оценка параметров распределений и значения информационных критериев Акаике AIC (an information criterion) была получена при помощи пакета flexsurv для программной среды вычислений R. Выбор оптимального распределения осуществлялся на основе визуаль-



**Рис. 1.** Структура марковской модели исследования (олапариб). \*Вероятность была скорректирована на уровень естественной смертности женщин от причин, не связанных с раком яичников (см. в тексте формулу 1). <sup>1</sup>Комбинация производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки. <sup>2</sup>Бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей химиотерапии в качестве возможной опции в будущем. PFS — выживаемость без прогрессирования, OS — общая выживаемость

**Fig. 1.** Structure of the Markov model (olaparib). \*The probability was adjusted for natural mortality of women due to causes unrelated to ovarian cancer (see formula 1 in the text). <sup>1</sup>Combination of a platinum derivative (cisplatin or carboplatin) and some other antitumor drug that had not been used earlier. <sup>2</sup>Non-platinum-based monotherapy and repeated platinum-based chemotherapy as a possible option in the future. PFS — progression-free survival, OS — overall survival



**Рис. 2.** Структура марковской модели исследования (плацебо). \*Вероятность была скорректирована на уровень естественной смертности женщин от причин, не связанных с раком яичников (см. в тексте формулу 1). <sup>1</sup>Комбинация производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки. <sup>2</sup>Бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей химиотерапии в качестве возможной опции в будущем. <sup>3</sup>Терапия олапарибом, затем применение необходимых химиотерапевтических препаратов далее, согласно РКИ SOLO2. PFS — выживаемость без прогрессирования, OS — общая выживаемость

**Fig. 2.** Structure of the Markov model (placebo). \*The probability was adjusted for natural mortality of women due to causes unrelated to ovarian cancer (see formula 1 in the text). <sup>1</sup>Combination of a platinum derivative (cisplatin or carboplatin) and some other antitumor drug that had not been used earlier. <sup>2</sup>Non-platinum-based monotherapy and repeated platinum-based chemotherapy as a possible option in the future. <sup>3</sup>Therapy with olaparib followed by administration of necessary chemotherapeutic agents according to the SOLO2 RCT. PFS — progression-free survival, OS — overall survival

ного анализа и значения информационного критерия Акаике. В итоге для моделирования ВБП в обоих вариантах сравнения использовалась кусочно-заданная функция с логнормальным распределением.

Вероятность смерти от причин, не связанных с раком яичников, оценивалась по формуле 2:

$$D^{age} = 1 - \sqrt[12]{1 - d^{age}},$$

где  $d^{age}$  — годовой коэффициент смертности женщин в возрасте  $age$  (в 1-й цикл модели, равный среднему возрасту пациентки в РКИ SOLO1 — 53 года, далее



каждые 12 циклов модели возраст увеличивался на 1 год) в 2013 г. (год начала наблюдений) в США [5].

В случае развития платинорезистентного рецидива (<6 мес бесплатинового интервала) пациентки переходят в соответствующее состояние модели, где предполагается применение необходимых ХТ-препаратов — рекомендуется бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей ХТ в качестве возможной опции в будущем [4]. По данным РКИ AURELIA, медиана ОВ пациенток после платинорезистентного рецидива при применении ХТ, включающей паклитаксел, топотекан или липосомальный пегилированный доксорубин (по выбору исследователя), составляет 13,3 мес [6], что соответствует месячной вероятности смерти 5,1 %.

В случае развития платиночувствительного рецидива (>6 мес бесплатинового интервала) пациенткам рекомендовано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки [4]. При длительности бесплатинового интервала >24 мес рекомендуется рассмотреть возможность повторного назначения комбинации производного платины и таксанов [4]. Согласно данным РКИ OCEANS, медиана ОВ пациенток после платиночувствительного рецидива при применении комбинации гемцитабина и карбоплатина составляет 32,9 мес [7], что соответствует месячной вероятности смерти 2,1 %.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, для пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников высокой степени злокачественности, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ, рекомендовано проведение поддерживающей монотерапии олапарибом [4]. В базовом сценарии модели предполагалось применение олапариба в качестве поддерживающей терапии после ХТ по поводу платиночувствительного рецидива у всех пациенток, которые ранее терапию данным препаратом не получали (т.е. во 2-м варианте сравнения). Согласно данным РКИ SOLO2, медиана ОВ таких пациенток, получавших олапариб после платиночувствительного рецидива, составляет 51,7 мес [8], что соответствует месячной вероятности смерти 1,3 %.

В альтернативном сценарии применение олапариба после плацебо не учитывалось, таким образом, долгосрочная выживаемость таких пациенток соответствовала данным РКИ OCEANS [7].

**Анализ данных.** На основе указанных выше вероятностей была проведена оценка распределения пациенток по состояниям модели в каждом варианте сравнения за период 10 лет. В качестве итоговой оценки ОВ использовалась доля пациенток, находящихся вне состояния «смерть».

На основе полученных оценок ОВ для каждого варианта сравнения были рассчитаны:

- доля пациенток, живущих на момент окончания периода моделирования (10 лет);
- медиана ОВ (время, до которого доживают ровно 50 % пациенток);
- среднее число лет жизни за период моделирования (площадь под кривой ОВ).

Кроме того, при помощи модели пропорциональной регрессии Кокса [9] мы оценили ОУ смерти при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с плацебо, а также рассчитали соответствующий 95 % доверительный интервал.

Проверка устойчивости полученных результатов осуществлялась методом вероятностного анализа чувствительности методом Монте-Карло. В качестве параметров, влияние которых на результат изучалось в ходе анализа, рассматривались:

- 1) параметры логнормальных распределений, использованных для аппроксимации кривых ВБП пациенток, получавших олапариб или плацебо после ответа на ХТ 1-й линии согласно данным SOLO1 — для всех параметров использовалось мультиномиальное распределение;
- 2) значения медиан ОВ пациенток после рецидива ХТ (базовые значения соответствовали РКИ AURELIA и OCEANS), а также приема олапариба после ХТ 2-й линии (базовое значение соответствовало РКИ SOLO2) — для всех параметров использовалось нормальное распределение.

При этом для получения различных случайно сгенерированных значений параметров выполнялось 10 тыс. симуляций. Критерием результата для анализа чувствительности служило ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо (в базовом сценарии).

## Результаты

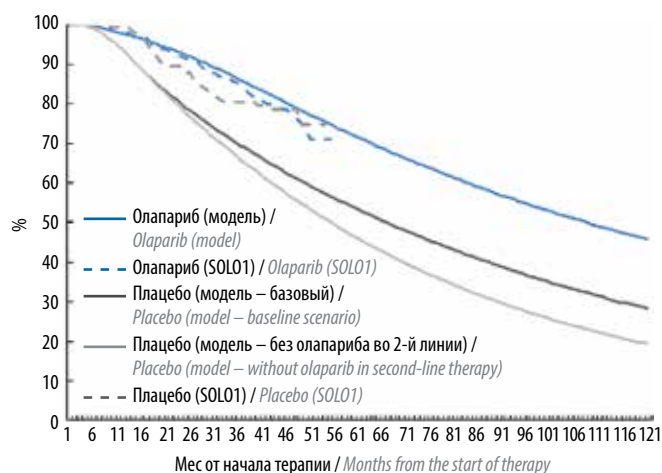
Результаты моделирования кривых ОВ пациенток при использовании рассматриваемых вариантов терапии, а также сравнение полученной кривой ОВ с данными, опубликованными по итогам РКИ SOLO1 [10], приведены на рис. 3 и в таблице.

К моменту окончания моделирования через 120 мес после начала терапии были живы 46 % пациенток, получавших олапариб, в то время как соответствующая оценка для группы плацебо в базовом сценарии составила 28 % (19 % для плацебо при отсутствии применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

Медиана ОВ по данным моделирования составила 107 мес в сценарии «олапариб» и 66 мес в сценарии «отсутствие терапии» (54 мес в случае отсутствия применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

За период моделирования среднее число лет жизни пациентки, получавшей олапариб, составило 7,3 года, а в сценарии отсутствия терапии — 5,8 года (5,2 года при отсутствии применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

Отношение угроз смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии в базовом сценарии



**Рис. 3.** Результаты моделирования по сравнению с опубликованными данными рандомизированного клинического исследования SOLO1 по общей выживаемости при применении олапариба и отсутствии поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников, ответивших на химиотерапию 1-й линии

**Fig. 3.** Results of modelling compared to published results of the randomized clinical trial SOLO1 assessing overall survival with olaparib or no supportive therapy in patients with ovarian cancer who responded to first-line chemotherapy

Оценка значений общей выживаемости при применении олапариба и отсутствии поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников, ответивших на химиотерапию 1-й линии, %

Overall survival rates with olaparib or no supportive therapy in patients with ovarian cancer who responded to first-line chemotherapy, %

Время, мес Time, months	Олапариб Olaparib		Плацебо Placebo		
	Модель Model	SOLO1	Модель (базовый сценарий) Model (baseline scenario)	Модель (без олапариба во 2-й линии) Model (without olaparib in second-line therapy)	SOLO1
12	97,5	98,0	92,4	92,4	99,2
24	92,4	91,5	79,1	77,8	87,9
36	85,7	84,0	69,1	65,4	80,5
48	78,4	75,2	60,5	54,8	74,8
60	71,4	—	53,2	45,9	—
72	65,1	—	46,8	38,4	—
84	59,3	—	41,2	32,2	—
96	54,3	—	36,3	27,1	—
108	49,8	—	32,0	22,8	—
120	45,9	—	28,2	19,3	—

составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49—0,84). Таким образом, по итогам проведенного анализа применение олапариба позволяет статистически значимо увеличить ОВ больных по сравнению с плацебо, снизив соответствующий риск на 36 %.

В сценарии, не учитывающем применение олапариба после 2-й линии терапии, ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,50 (95 % доверительный интервал 0,38—0,65).

На рис. 4 представлены результаты вероятностного анализа чувствительности — распределение 10 тыс. полученных оценок ОУ смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии при изменениях предпосылок моделирования. Ни одна из полученных оценок не оказалась выше 1,0 (граница, выше которой теряется преимущество олапариба по сравнению с отсутствием терапии), что означает высокую степень устойчивости полученных результатов к изменению основных параметров моделирования.

### Обсуждение

Полученные результаты говорят о существенных преимуществах в ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с отсутствием такой терапии. Основным источником более высокой ОВ при применении олапариба, по сравнению с плацебо, является существенно лучшая ВБП на фоне применения данного препарата.

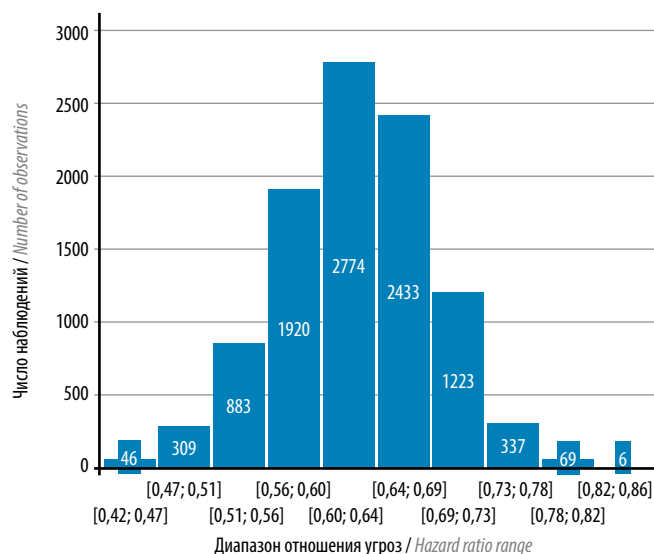


Рис. 4. Гистограмма показателей отношения угроз смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии, полученных в ходе вероятностного анализа чувствительности

Fig. 4. Bar plot demonstrating hazard ratios for death in the olaparib group compared to no therapy group, obtained using probabilistic sensitivity analysis

Согласно данным РКИ SOLO1 [3], олапариб позволяет снизить риск прогрессирования в рассматриваемой клинической ситуации на 70 % по сравнению с плацебо. Это позволяет лучше контролировать заболевание и не допускать его рецидива, при котором существенно возрастает риск смерти. В итоге это может приводить к более высокой ОВ по сравнению с отсутствием терапии.

При анализе результатов исследования видно, что для периода до 40 мес, за который имеются данные из РКИ SOLO1, полученные оценки достаточно близки к фактической ОВ из РКИ для группы олапариба, однако имеется значительное расхождение для группы плацебо. Расхождения между оценочной величиной эффекта и результатами РКИ в контрольной группе могут быть вызваны следующими причинами:

1. В РКИ OCEANS и AURELIA, данные которых были использованы для моделирования ОВ пациенток после рецидива, исходные характеристики пациенток отличались от таковых в РКИ SOLO1. В частности, примерно у 75 % пациенток из РКИ SOLO1 [11], получивших циторедуктивное вмешательство, не наблюдалось остаточной опухоли, в то время как в РКИ AURELIA суммарная доля пациенток с неизмеримой величиной опухоли или опухолью <5 см составила 56 % [12], а в РКИ OCEANS все 100 % пациенток характеризовались измеримой величиной опухоли [7]. Поскольку размер остаточной опухоли является существенным прогностическим фактором по критерию ОВ [13, 14], прогноз для пациенток из РКИ OCEANS и AURELIA должен быть хуже по сравнению с пациентками из РКИ SOLO1 после рецидива. С точки зрения

результатов моделирования данный эффект главным образом должен оказывать влияние на оценку выживаемости в группе плацебо (снижая ее относительно таковой в РКИ SOLO1), так как у пациенток из группы олапариба рецидив заболевания наступает значительно позднее.

2. В РКИ SOLO1 пациентки из группы плацебо могли получать PARP-ингибиторы после окончания курса терапии. Опубликованные данные РКИ SOLO1 [3] не позволяют оценить возможную величину такого эффекта, так как сведения о возможных вариантах последующей терапии не документировались. Часть такого эффекта, вероятно, уже учтена нами в модели, так как мы предполагали использование олапариба в качестве поддерживающей терапии пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ, если такие пациентки не получали олапариб ранее. Однако учет данного эффекта мог оказаться неполным, так как в модели мы предполагали использование олапариба в группе плацебо после 2-й линии ХТ, в то время как в РКИ SOLO2, данные которого использовались для моделирования ОВ пациенток, получавших олапариб после ХТ 2-й линии, более 44 % пациенток (из группы олапариба) получили 3 и более линии предшествующей терапии [15]. Таким образом, ОВ пациенток в РКИ SOLO2 могла оказаться хуже, чем в ситуации более раннего применения олапариба, что и снизило оценку ОВ для группы плацебо в модели по сравнению с данными РКИ SOLO1.

Следует также отметить, что предложенная нами методика обладает следующими ограничениями, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, при долгосрочной экстраполяции данных РКИ SOLO1, которая использовалась для получения оценок ВБП, неминуемо появляются искажения, которые на длительном горизонте моделирования могут привести к смещению оценки ОВ. Вместе с тем результаты анализа чувствительности показали высокую степень устойчивости полученных оценок ОВ.

Во-вторых, оценка ОВ пациенток была основана на определенных предпосылках относительно тактики их ведения и эффективности соответствующих вмешательств. Хотя использованные подходы были соотнесены с отечественными клиническими рекомендациями [4], в реальности спектр терапевтических опций может быть шире, чем было предусмотрено в разработанной нами модели, а их эффективность — отличаться от полученных в РКИ результатов. В частности, в случае рецидива пациентки могут получать повторное циторедуктивное вмешательство; кроме того, возможно применение бевацизумаба [4]. Согласно результатам РКИ AURELIA [6] и OCEANS [7], добавление бевацизумаба к стандартной

ХТ и последующая поддерживающая терапия в монорежиме могут увеличивать ОВ пациенток, однако данный эффект не является статистически значимым. Также возможно, что с момента проведения РКИ AURELIA и OCEANS, откуда были взяты данные об ОВ пациенток при использовании стандартной терапии, качество ведения больных улучшилось, что могло повысить эффективность стандартного лечения.

### Выводы

1. Медиана ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию составила 107 мес против 66 мес при плацебо.
2. До конца 10-летнего периода моделирования в группе олапариба дожило 46 % пациенток, приступивших к терапии, в то время как аналогичный показатель для группы плацебо составил 28 %.
3. ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49–0,84). Таким образом, применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, позволяет статистически значимо снизить риск смерти пациенток на 36 % по сравнению с плацебо.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2020. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 250 p. (In Russ.).]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Линпарза (олапариб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=). [Medication package insert for Lynparza (olaparib). State Register of Medicines, Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=). (In Russ.).]
3. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
4. Клинические рекомендации. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/767>. [Clinical guideline. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/767>. (In Russ.).]
5. United States Mortality Database. Available at: <https://usa.mortality.org>.
6. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
7. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):10–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.004.
8. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A. et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA* mutation. *J Clin Oncol* 2010;38(15 Suppl):6002. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6002.
9. Cox D.R. Regression models and life-tables. *J Royal Stat Soc Series B (Methodological)* 1972;34(2):187–202.
10. European Medicines Agency. Assessment report – Lynparza. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
11. DiSilvestro P., Colombo N., Scambia G. et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a *BRCA* mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3528–37. DOI: 10.1200/JCO.20.00799.
12. Bamias A., Gibbs E., Khoon Lee C. et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2017;28(8):1842–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx228.
13. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009;115(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149.
14. Chi D.S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124(1):10–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.014.
15. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.



**Вклад авторов**

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи;

С.В. Хохлова: обзор подходов к лечению, научное редактирование рукописи;

М.Ю. Фролов: обработка полученных данных, научное редактирование рукописи;

А.С. Макаров: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

N.A. Avxentyev: development of research design, analysis of the data obtained, editing of the article;

S.V. Khokhlova: review of approaches to treatment, scientific editing of the article;

M.Yu. Frolov: processing of the obtained data, scientific editing of the article;

A.S. Makarov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

М.Ю. Фролов / M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

А.С. Макаров / A.S. Makarov: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование было проведено при финансовой поддержке компании «АстраЗенека».

**Financing.** The study was performed with financial support from AstraZeneca company.