

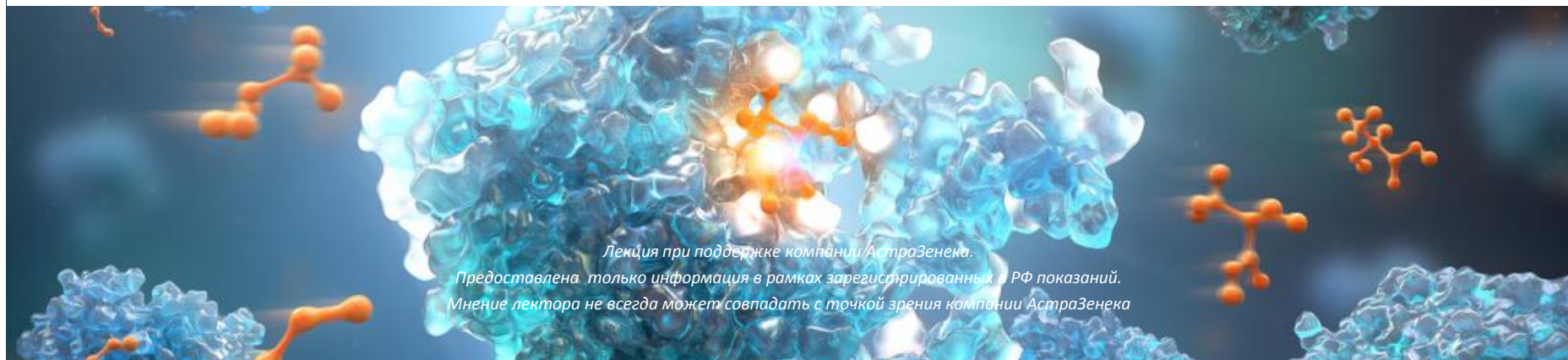
XVIII научно-практическая конференция «Модниковские Чтения»
20 октября 2023 г., Ульяновск



«Современные возможности терапии впервые выявленного распространенного рака яичников»

Антонеева Инна Ивановна,

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая хирургическим отделением онкогинекологии Ульяновского областного клинического онкологического диспансера



Лекция при поддержке компании Астразенека.

Предоставлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний.

Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании Астразенека

Рак яичников в России в 2022г.

Рак яичников - одно из десяти злокачественных новообразований (ЗНО) с наиболее высокими показателями заболеваемости и смертности среди женщин. Пятилетняя общая выживаемость - до 46,2%

в 58,5% случаев заболевание диагностируется на III или IV стадии

Высокоэффективна лишь одна группа цитостатиков (платиносодержащие препараты); нет стратификации пациенток; у 70% женщин развивается рецидив заболевания

Средний возраст заболевших – 59,4 года¹

Летальность в течение 1 года с момента установки диагноза – **19,4%**²

Смертность от рака яичников стоит **на 1 месте** среди всех гинекологических опухолей

В возрастной группе 50-59 лет РЯ занимает второе место по смертности женщин от ЗНО после РМЖ.



Остается необходимость улучшения лечебных подходов к первичному лечению пациенток с впервые диагностированным РЯ



Платиносодержащая
химиотерапия



Бевацизумаб

10-18 месяцев

Медиана ВБП^{2,3,4}



~70%

пациенток рецидивируют в течение
первых 3 лет после первичного лечения¹



38%

5-летняя общая
выживаемость⁵

РЯ – рак яичников, ВБП – выживаемость без прогрессирования;

1. Ledermann, J. A. et al. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 24 Suppl 6, vi24-32 (2013); 2. Bookman, M. A. et al. J. Clin. Oncol. 27, 1419–1425 (2009);

3. Burger, R. A. et al. N. Engl. J. Med. 365, 2473–2483 (2011); 4. Perren, T. J. et al. N. Engl. J. Med. 365, 2484–2496 (2011); 5. de Angelis R et al. Lancet Oncol. 2014;15:23-34.



1967г Jackson et al – 10% всех опухолей яичников являются семейными.

Синдром наследственного РЯ стал предметом интенсивного изучения в начале 1990-х г.г. В 1994 г. был открыт первый ген, ассоциированный с данным заболеванием – BRCA1.

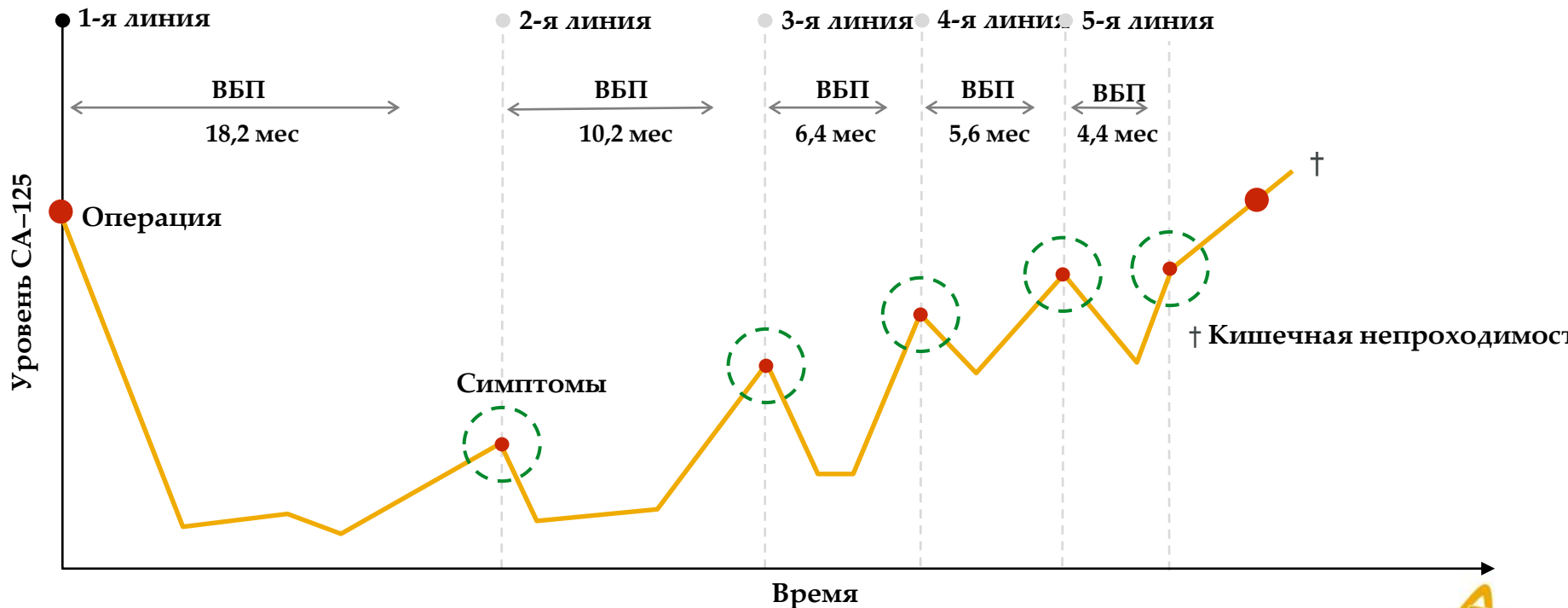
30% всех случаев РЯ и до 50% случаев низкодифференцированной серозной аденокарциномы яичников ассоциированы с различными функциональными нарушениями генов BRCA1-2, которые в нормальных клетках обеспечивают репарацию двунитевых разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Эти нарушения включают как герминальные или соматические мутации, так и различные эпигенетические изменения в генах BRCA1-2, а также в других генах системы гомологичной рекомбинации : PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1.

Ингибирование фермента PARP при данных мутациях приводит к невозможности репарации возникших повреждений ДНК, что запускает процесс апоптоза опухолевой клетки. Это явилось предпосылкой применения PARP ингибиторов в монотерапии у пациентов с наличием герминальной или соматической мутации генов гомологичной рекомбинации.

В 2016г в РФ одобрен к применению препарат олапариб у пациенток с BRCA ассоциированным раком яичников, в марте 2019г – в показания добавлен BRCA ассоциированный рак молочной железы.



Пациенты с распространенным раком яичников получают несколько линий химиотерапии



ВБП – выживаемость без прогрессирования

1. Markman, M. et al. 2000. The Oncologist. 5(1), pp.26-35;

2. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. Ann. Oncol. 2012;23(10):2605-2612.



SOLO-1 первое исследование III фазы изучения поддерживающей терапии PARP-ингибитором у больных с впервые диагностированным раком яичников

SOLO-1 международное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы

Исследование SOLO-1 изучало эффективность олапариба в сравнении с плацебо в качестве поддерживающей терапии у больных серозным или эндометриодным раком яичников высокой степени злокачественности после окончания первой линии химиотерапии.

- Впервые диагностированный, FIGO III–IV стадия, высокозлокачественный серозный или эндометриодный рак яичников, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины
- Герминальная или соматическая *BRC*A_m
- ECOG статус 0–1
- Циторедукция*
- Полный клинический или частичный ответ на платиносодержащую химиотерапию
- Без терапии бевацизумабом в 1-й линии

Олапариб 300 мг 2р/д
(N=260)

2:1 рандомизация

Стратификация по
выраженности ответа на
платиносодержащую
химиотерапию

Плацебо
(N=131)

- Лечение до прогрессирования
- Пациентки с отсутствием признаков болезни прекращали лечение через 2 года
- Пациентки с частичным ответом могли получать лечение больше 2-х лет

Если нет признаков заболевания лечение в течение 2-х лет

Первичная конечная точка

- Выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей (модифицированные критерии RECIST 1.1)

Вторичные конечные точки

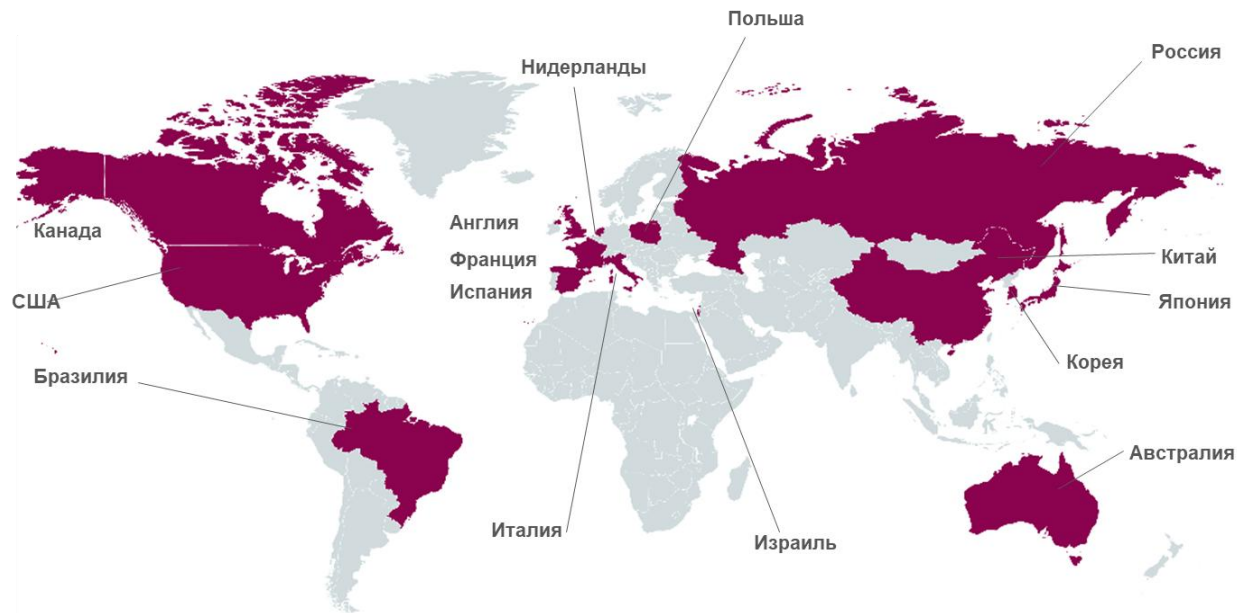
- ВБП по BICR
- ВБП2
- Общая выживаемость
- Время от рандомизации до первой последующей терапии/смерти
- Время от рандомизации до второй последующей терапии/смерти
- HRQoL (FACT-O TOI score) Качество жизни, связанное со здоровьем

*первичная или интервальная циторедуктивная операция с попыткой оптимальной циторедукции при III стадии и биопсия и/или первичная или интервальная циторедукция при IV стадии. BICR, blinded independent central review. заслепленная централизованная независимая оценка; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-O, Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HRQoL, health-related quality of life; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ВБП2, время до второго прогрессирования/смерти; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TOI, Trial Outcome Index

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986> (Дата обращения:20.10.2020); 2. Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505



SOLO-1: включен 391 пациент в 15 странах



Страна	Всего N = 391 (%)
США	110 (28.1)
Италия	53 (13.6)
Испания	31 (7.9)
Канада	31 (7.9)
Корея	28 (7.2) ^a
Франция	27 (6.9)
Англия	22 (5.6)
Россия	20 (5.1)
Австралия	16 (4.1)
Япония	14 (3.6)
Израиль	12 (3.1)
Польша	12 (3.1)
Нидерланды	9 (2.3)
Китай	5 (1.3)
Бразилия	1 (0.3)



Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами

Характеристики	Олапариб (N=260)	Плацебо (N=131)
Исходный уровень СА-125 , n (%)		
≤ВГН	247 (95.0)	123 (93.9)
>ВГН	13 (5.0)	7 (5.3)
неизвестно	0	1 (0.8)
Гистология, n (%)		
Серозная	246 (94.6)	130 (99.2)
Эндометриоидная	9 (3.5)	0
Смешанная серозная/эндометриоидная	5 (1.9)	1 (0.8)
BRCA мутация,[§] n (%)		
BRCA1	191 (73.5)	91 (69.5)
BRCA2	66 (25.4)	40 (30.5)
BRCA1 и BRCA2	3 (1.2)	0

ВГН – верхняя граница нормы

§Myriad/BGI or locally reported; the five patients from China had germline BRCA mutation testing performed within China, using the BGI test. Central germline testing confirmed that 388/391 patients had a BRCA1/2 mutation, 1 patient had a BRCA variant of uncertain significance, and 2 patients were BRCA wild-type. Foundation Medicine testing confirmed that the two germline BRCA wild-type patients had somatic BRCA mutations
RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ULN, upper limit of normal per institutional standard.

Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505.



В соответствии со стандартами, большинство пациенток получили 6 циклов карбоплатин + паклитаксел

Данные о циторедуктивной операции, n (%)	Олапариб (N=260)	Плацебо (N=131)
Первичная циторедукция	161 (61.9)	85 (64.9)
есть остаточная опухоль	37 (23.0)	22 (25.9)
нет видимой остаточной опухоли	123 (76.4)	62 (72.9)
неизвестно	1 (0.6)	1 (1.2)
Интервальная циторедукция	94 (36.2)	43 (32.8)
есть остаточная опухоль	18 (19.1)	7 (16.3)
нет видимой остаточной опухоли	76 (80.9)	36 (83.7)
Не было операции	4 (1.5)	3 (2.3)

Группы в исследовании были хорошо сбалансированы по типу и результату циторедуктивной операции

*полный клинический ответ был определен как отсутствие измеримой или неизмеримой опухоли (RECIST) на сканах после лечения при нормальном уровне СА-125
†частичный ответ был определен как $\geq 30\%$ уменьшение размеров опухоли во время с начала до окончания проведения химиотерапии или отсутствие измеримой или неизмеримой опухоли (RECIST) на сканах после лечения, но при отсутствии снижения СА-125 до нормы
Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505.



В соответствии со стандартами, большинство пациенток получили 6 циклов карбоплатин + паклитаксел

Характеристики	Олапариб (N=260)	Плацебо (N=131)
Препараты химиотерапии, до рандомизации n (%)		
Бевацизумаб	1 (0.4)	0
Карбоплатин	241 (92.7)	115 (87.8)
Цисплатин	46 (17.7)	32 (24.4)
Циклофосфамид	1 (0.4)	0
Доцетаксел	15 (5.8)	7 (5.3)
Доксорубицин	1 (0.4)	0
Доксорубицина гидрохлорид	1 (0.4)	0
Гемцитабин	2 (0.8)	1 (0.8)
Наб-паклитаксел	2 (0.8)	0
Паклитаксел	253 (97.3)	130 (99.2)
Количество циклов платиносодержащей химиотерапии, n (%)		
4	2 (0.8)	0
5	2 (0.8)	1 (0.8)
6	198 (76.2)	106 (80.9)
7	17 (6.5)	10 (7.6)
8	18 (6.9)	7 (5.3)
9	23 (8.8)	7 (5.3)



Более 50% пациенток в группе олапариба завершили лечение в соответствии с протоколом

	Олапариб	Плацебо
Рандомизировано, n	260	131
Получали лечение, n	260	130
Прекращение лечения до 2-х лет	111 (42.6)	92 (70.7)
Закончили лечение в течение 2-х лет по протоколу,* n (%)	123 (47.3)	35 (26.9)
Продолжили лечение более 2-х лет	26 (10.0)	3 (2.3)
Все еще получали лечение на момент среза данных, n (%)	13 (5.0)	1 (0.8)
Медиана общей продолжительности лечения, месяцы (интервал)	24.6 (0–52.0)	13.9 (0.2–45.6)
Медиана периода наблюдения, месяцы (межквартильный ранг)	40.7 (34.9–42.9)	41.2 (32.2–41.6)



Наиболее частой причиной прекращения лечения в исследовании SOLO-1 было прогрессирование заболевания

	Олапариб	Плацебо
Рандомизировано, n	260	131
Получали лечения, n	260	130
Прекращения лечения из-за других причин, чем определенных протоколом, n (%)	124 (47.7)	94 (72.3)
Объективные признаки прогрессии	51 (19.6)	78 (60.0)
Нежелательные явления	30 (11.5)	3 (2.3)
Решение пациентки	22 (8.5)	2 (1.5)
Другие [†] /неизвестные причины	21 (8.1)	11 (8.5)

[†]Другие, включая соответствующие критериям прекращения лечения в исследовании, серьезные несоответствия протоколу и случаи потери пациенток из наблюдения

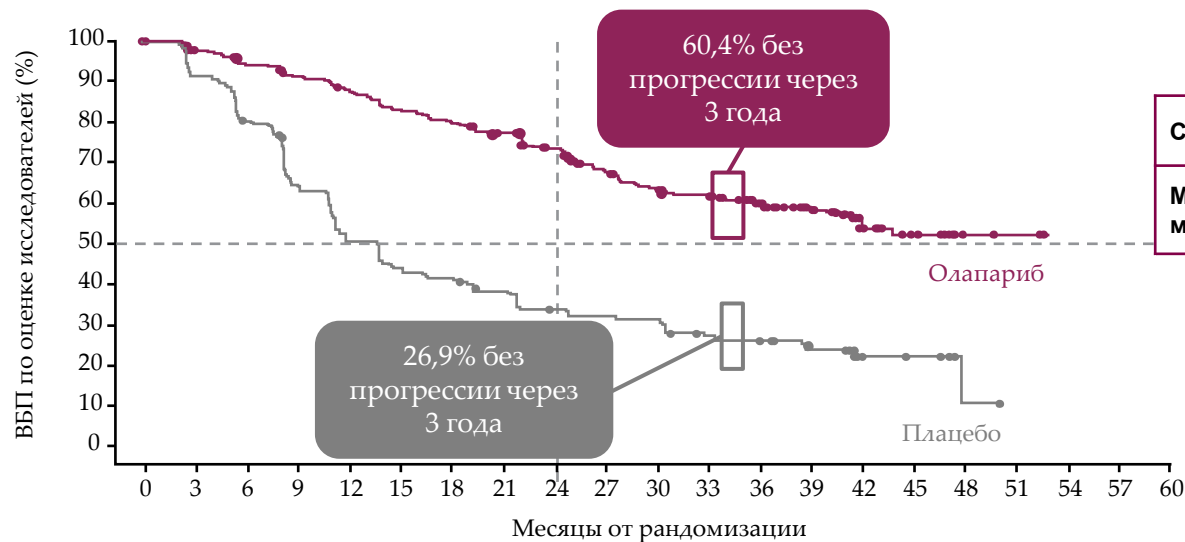
Медиана продолжительности лечения: олапариб 24.6 месяцев; плацебо 13.9 месяцев

Дата среза данных: май 2018

Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505



Исследование SOLO-1: олапариб снижает риск прогрессирования или смерти на 70% по сравнению с плацебо



Число в группе риска

Олапариб	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Плацебо	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

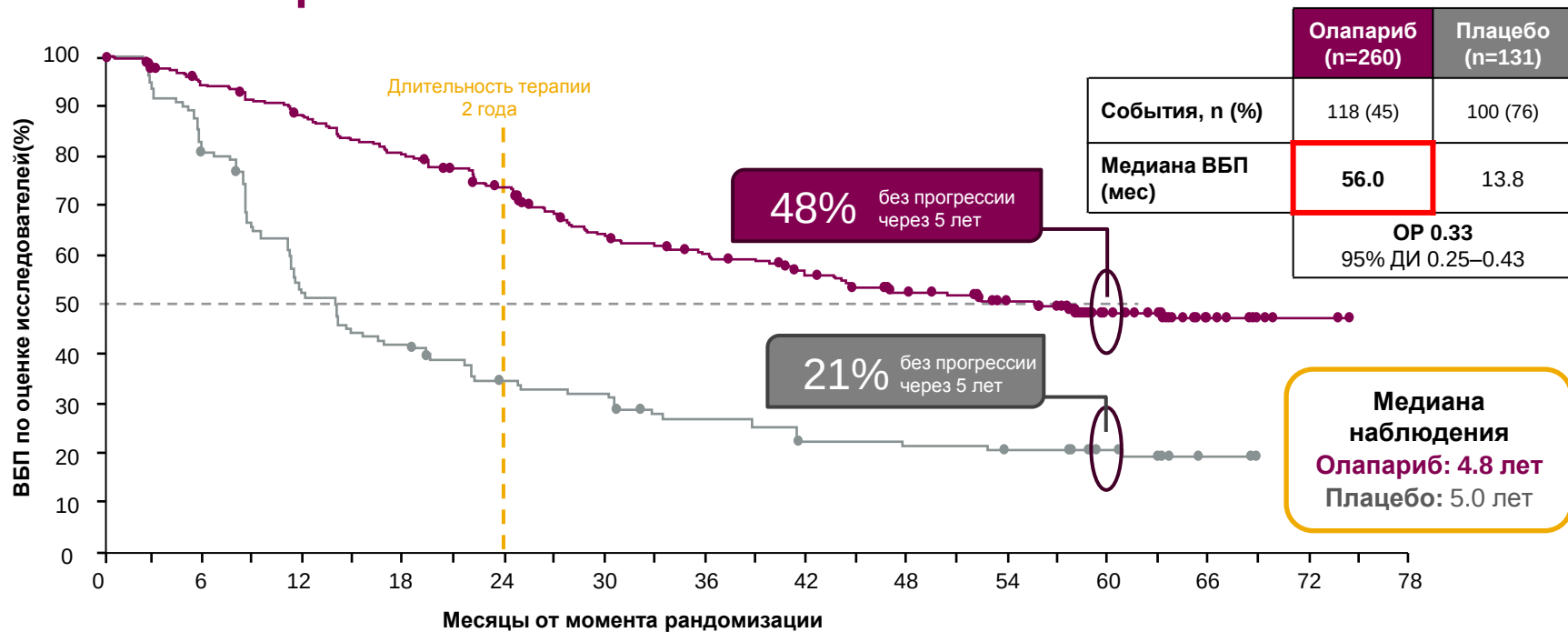
	Олапариб	Плацебо
События, n (%)	102 (39,2)	96 (73,3)
Медиана ВБП, мес	Не достигнута	13,8
ОР=0,30 95% ДИ: 0,23–0,41 p<0,001		

При медиане наблюдения 41 месяц медиана ВБП в группе олапариба не достигнута

(в группе плацебо 13,8 месяца)



Через 5 лет наблюдения эффективность поддерживающей терапии в отношении показателя ВБП сохранялась и после окончания терапии



Кол-во с риском

олапариб
плацебо

260
131

229
103

212
65

194
53

173
41

140
38

129
30

115
24

101
23

91
22

58
16

30
3

2
0

0

Дата среза данных: март 2020; Длительность наблюдения олапариб 4.8 лет, плацебо 5.0 лет

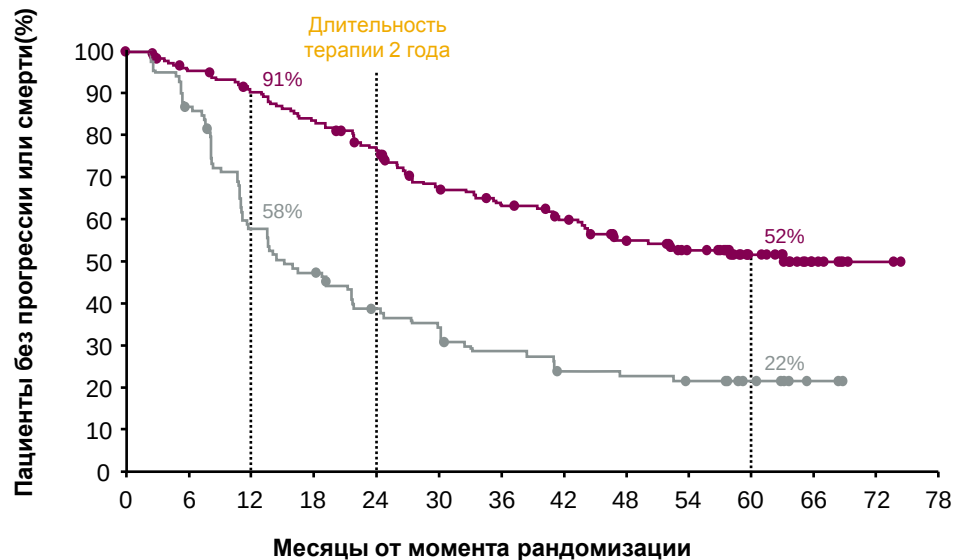
ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования

DiSilvestro P et al. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3528-3537. Epub 2020 Aug 4

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



БРВ у пациентов, достигших полного ответа после проведения химиотерапии



Количество с риском:

Олапариб	189	169	159	147	132	107	99	89	75	66	42	19	2	0
Плацебо	101	85	56	46	35	32	25	20	19	18	12	2	0	0

	Олапариб (n=189)	Плацебо (n=101)
События, n (%)	79 (42)	74 (73)
Медиана ВБП (мес)	NR	15.3
ОР 0.37 95% ДИ 0.27–0.52		

БРВ оценивалась как время от рандомизации до рецидива болезни* или смерти у пациентов с полным ответом на платиносодержащую химиотерапию при включении в исследование

Преимущество терапии олапарибом vs плацебо у пациентов с полным ответом продолжалось и **после прогрессирования** :

Медиана ВБП2: NR vs. 52.9 мес (ОР 0.48; 95% ДИ 0.32–0.71)

Медиана ВВПТ: NR vs. 47.7 мес (ОР 0.50; 95% ДИ 0.35–0.72)

Дата среза данных: Март 2020; Медиана длительности наблюдения: олапариб 4.8 лет, плацебо, 5.0 лет

*появление новых узлов при визуализирующем исследовании; ДИ=доверительный интервал; ОН=отношение рисков; NR=не достигнуто; БРВ – безрецидивная выживаемость;

ВБП2 – выживаемость без второго прогрессирования;; ВВПТ – время до второй последующей терапии

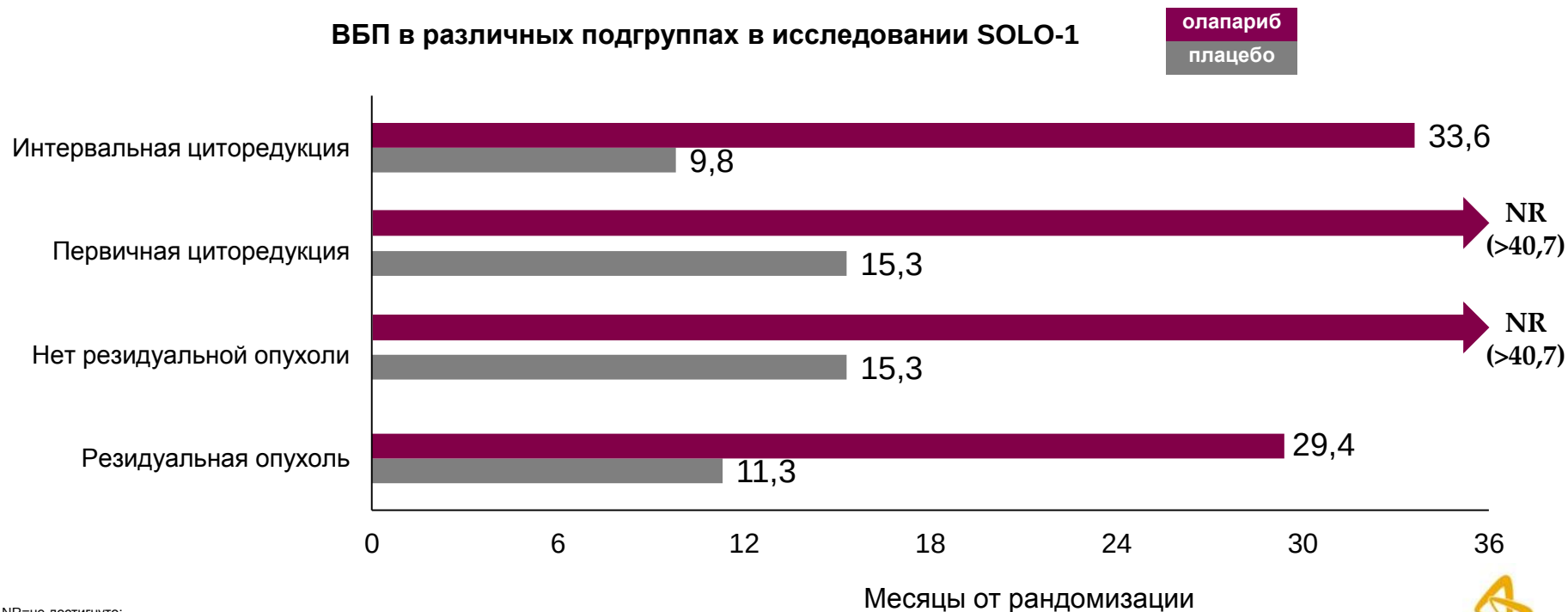
DiSilvestro P et al. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3528-3537. Epub 2020 Aug 4

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



Все пациентки имеют высокий риск рецидива без поддерживающей терапии

Олапариб увеличивает медиану ВБП независимо от времени и исходов циторедуктивной операции



NR=не достигнуто;

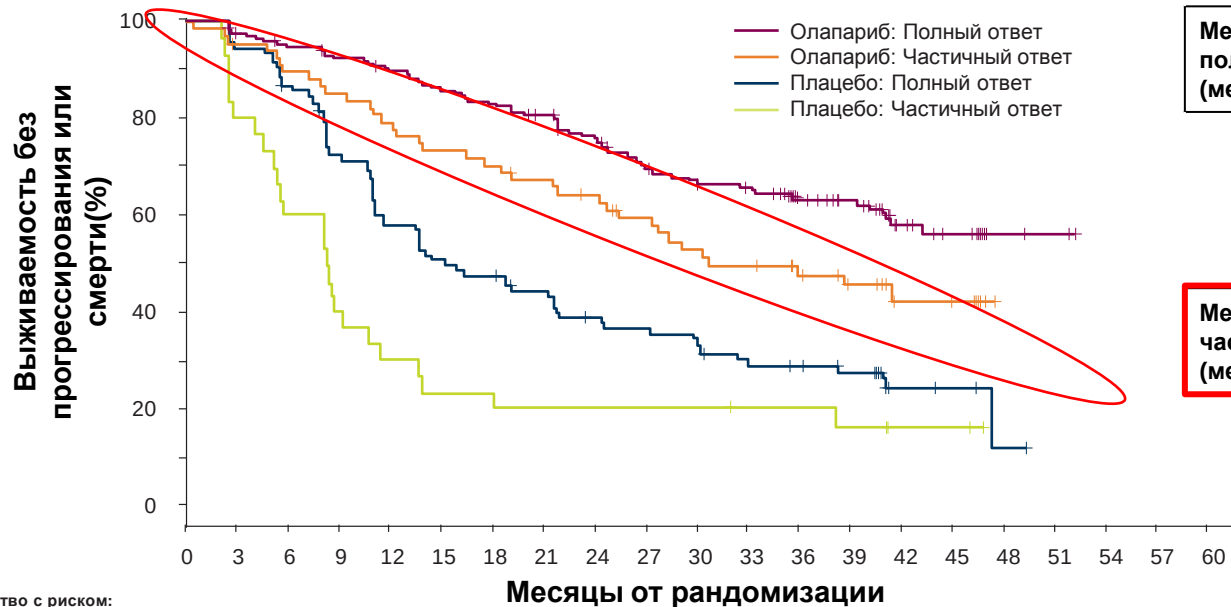
Mathews C, et al. Poster presented at: 2019 ASCO Annual Meeting; May 31-Jun 4, 2019; Chicago, IL. Poster 5541

DiSilvestro P, et al. J Clin Oncol 2020 38:30, 3528-3537

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



Олапариб увеличивает ВБП по оценке исследователей независимо от ответа (полный или частичный) опухоли на платиносодержащую химиотерапию



Количество с риском:

Олапариб: полный ответ	189	176	169	164	159	152	147	140	131	113	106	103	85	67	33	24	4	3	0	0	0
Олапариб: частичный ответ	71	64	60	57	53	49	47	44	41	36	32	30	26	21	12	12	0	0	0	0	0
Плацебо: полный ответ	101	94	85	70	56	49	46	41	35	33	32	26	23	18	4	3	1	0	0	0	0
Плацебо: частичный ответ	30	24	18	12	9	7	7	6	6	6	6	5	5	4	2	2	0	0	0	0	0

	Олапариб	Плацебо
Медиана ВБП при полном ответе (мес)	NR	15.3
OR = 0.34 95% ДИ: 0.24–0.47		
	Олапариб	Плацебо
Медиана ВБП при частичном ответе (мес)	30.9	8.4
OR = 0.31 95% ДИ: 0.18–0.52		

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; NR=не достигнуто

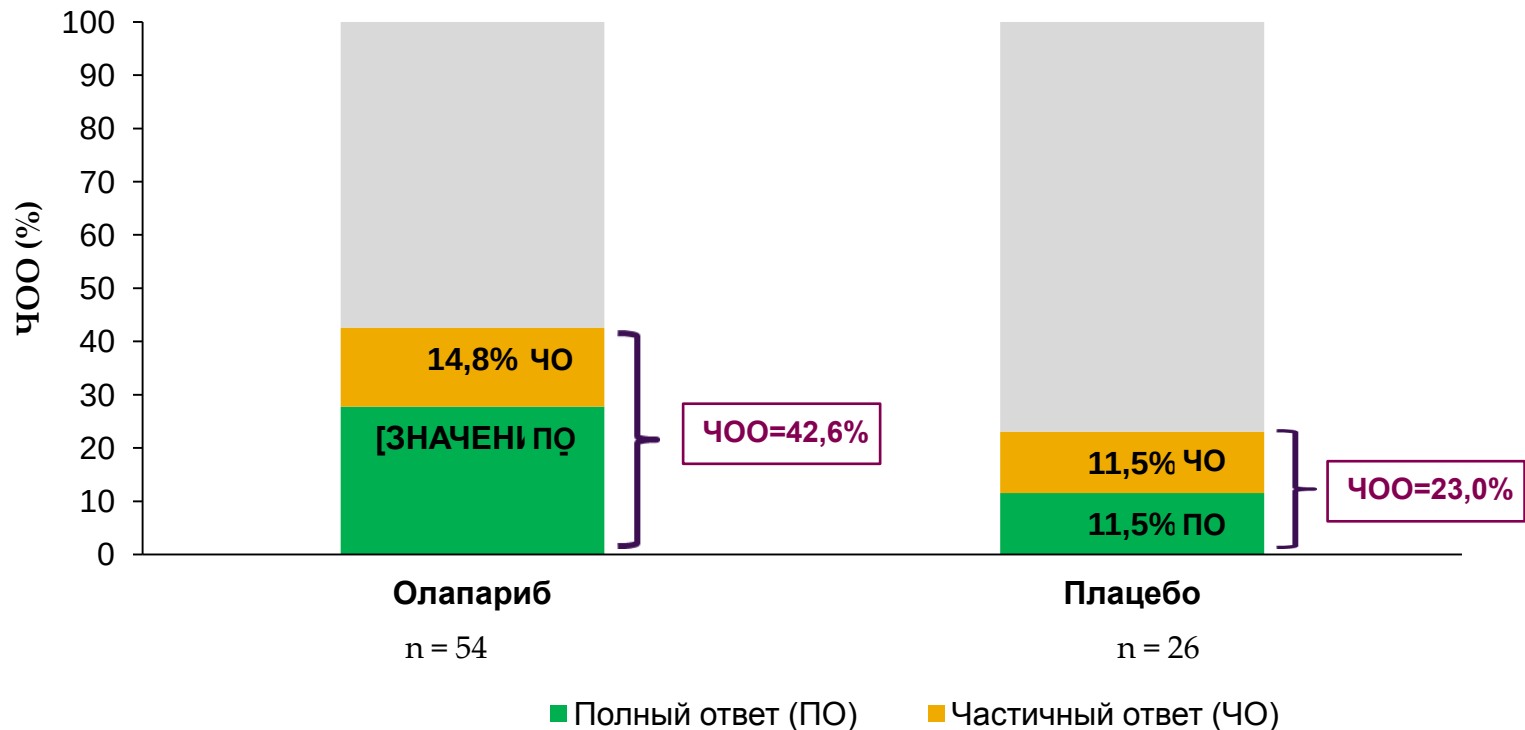
Mathews C et al. Poster presented at: 2019 ASCO Annual Meeting; May 31-Jun 4, 2019; Chicago, IL. Poster 5541.

DiSilvestro P. et al. J Clin Oncol 2020 38:30, 3528-3537

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



27% пациенток с частичным ответом после химиотерапии достигли полного ответа на терапии олапарибом



ЧОО – частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ)

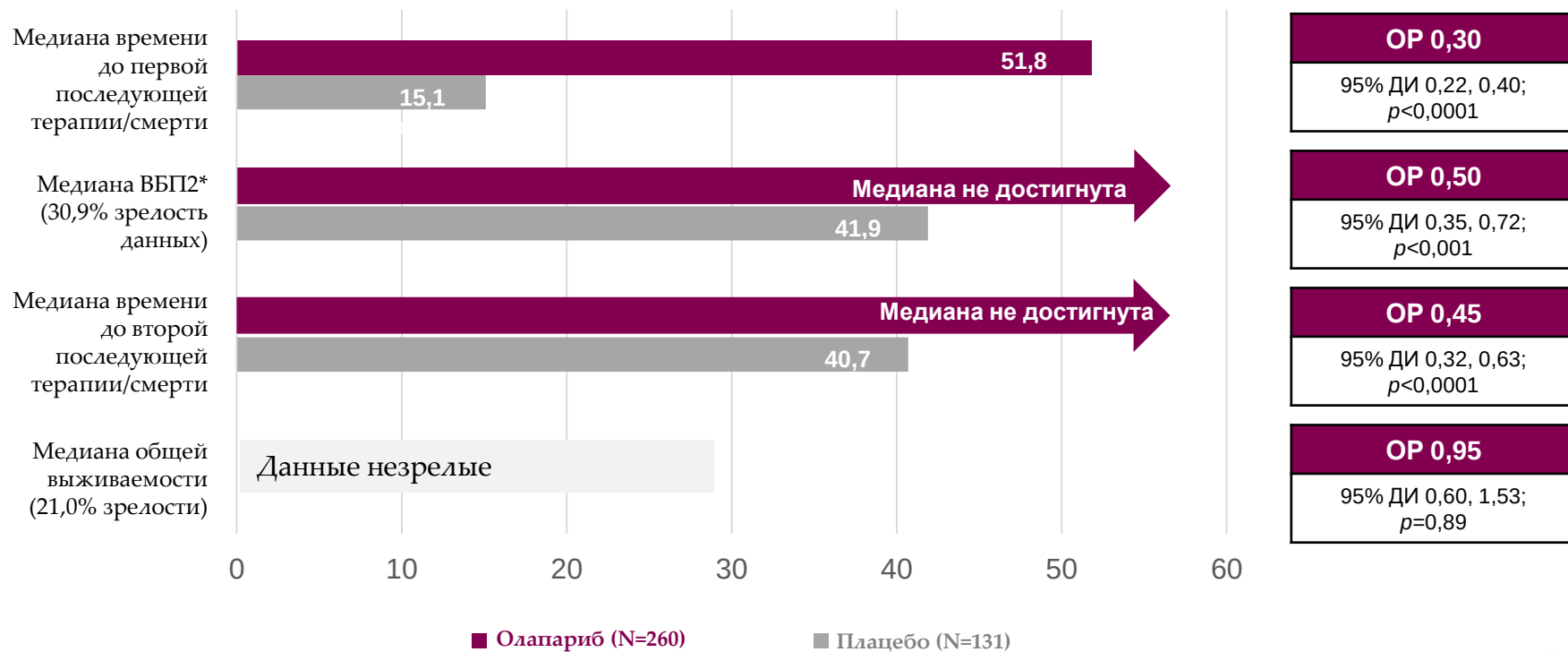
Mathews C et al. Poster 5541 presented at 2019 ASCO Annual Meeting; May 31–Jun 4, 2019; Chicago, IL

DiSilvestro P. et al. J Clin Oncol 2020 38:30, 3528-3537

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



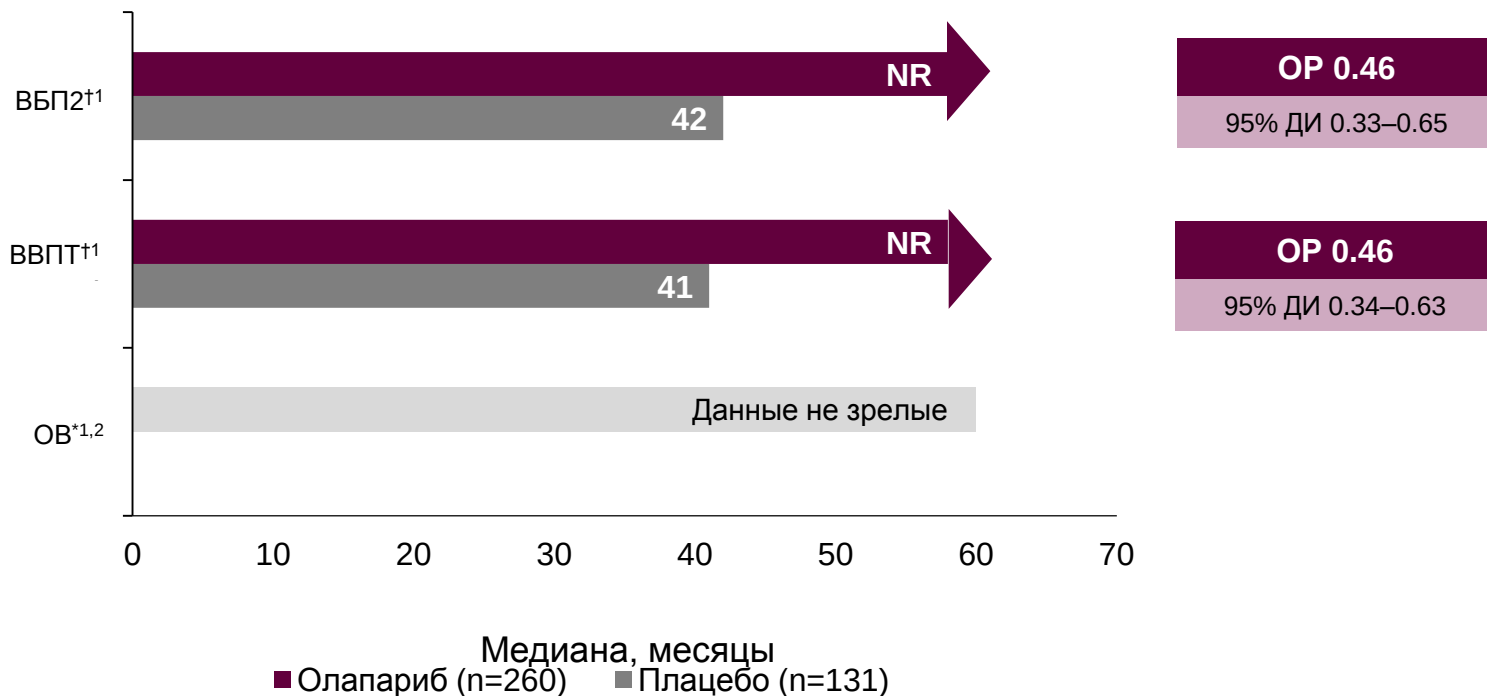
Эффективность олапариба продемонстрирована по всем конечным точкам в сравнении с плацебо (медиана наблюдения 41 мес)



*время от рандомизации до второго прогрессирования/смерти;
во второй линии 33/94 (35%) пациентов в группе плацебо и 10/91 (11%) в группе олапариба получили PARP-ингибитор;
Moore K. et al. N Engl J Med. 2018;379:2495–2505
Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



Преимущество терапии олапарибом в отношении вторичных конечных точек сохраняется при долгосрочном 5-летнем наблюдении¹



*ВВПТ данные первичного среза данных май2018. Медиана длительности наблюдения: олапариб 40.7 мес, плацебо 41.2 мес.

† данные 5-летнего наблюдения дата среза данных март 2020. Медиана длительности наблюдения : олапариб, 4.8 лет, плацебо 5.0 лет

ДИ =доверительный интервал; Ор – отношение рисков; NR=не достигнуто; ОВ=общая выживаемость; ВБП2=выживаемость без второго прогрессирования;

ВВПТ – время до первой последующей терапии или смерти; ВВПТ – время до второй последующей терапии или смерти

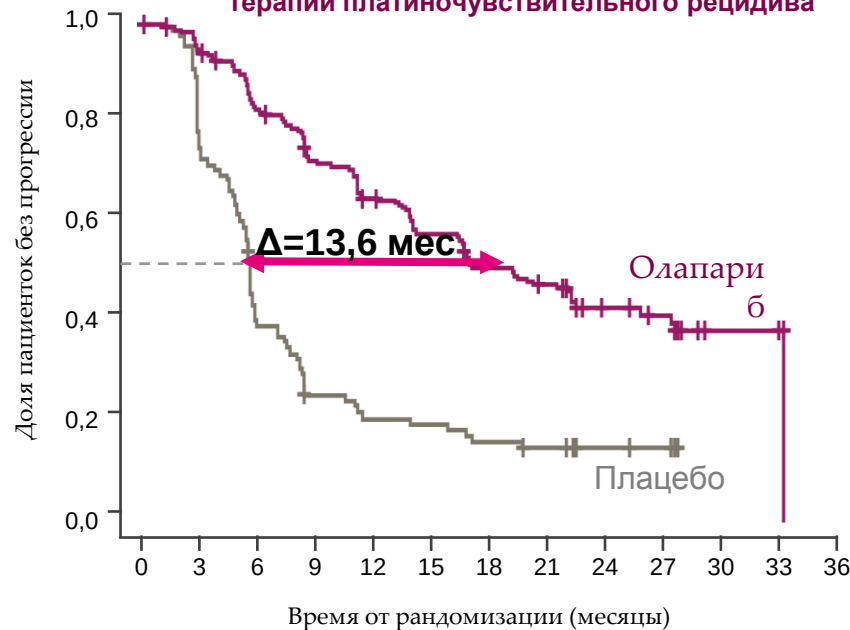
1. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO 2. Moore K, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2495–2505

Banerjee S et al. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



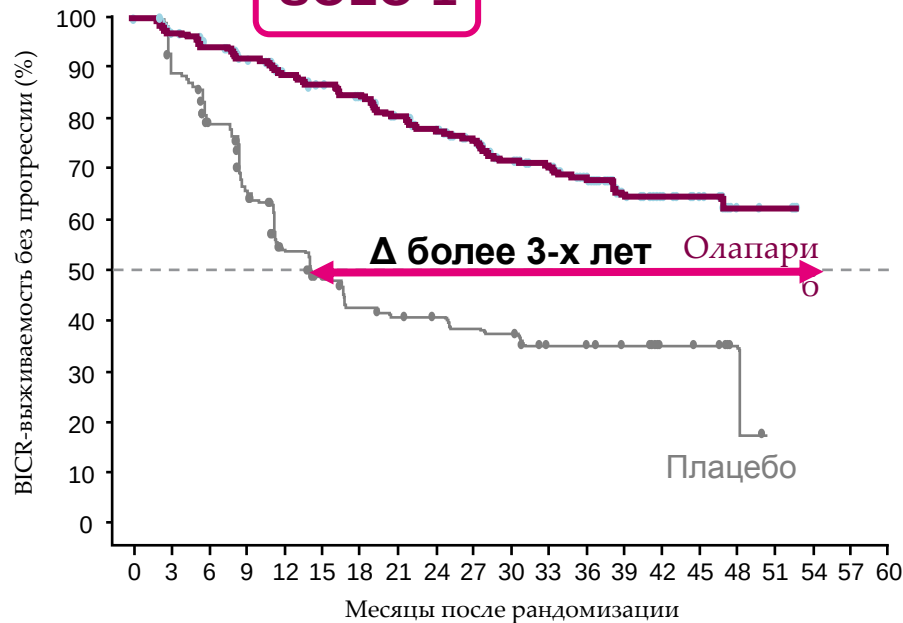
SOLO-2

олапариб сравнивали с плацебо в качестве поддерживающей терапии после платиновой терапии платиночувствительного рецидива



Количество с риском:	196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0
Олапариб	99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0
Плацебо													

SOLO-1

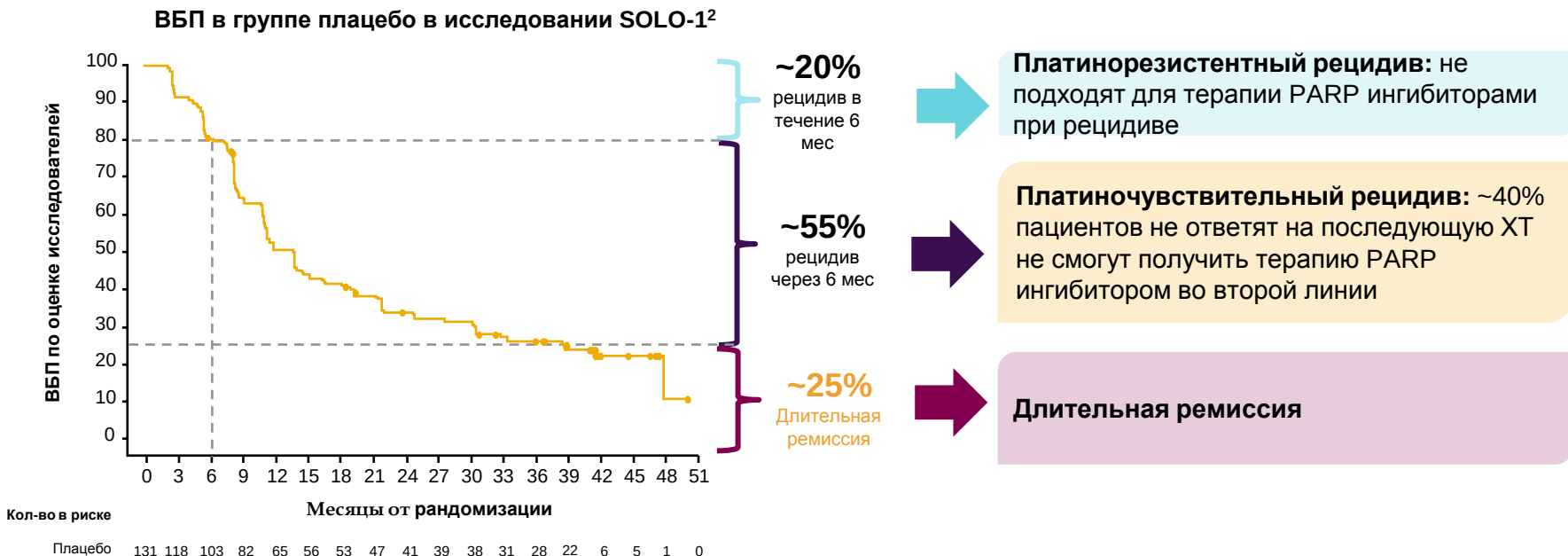


Количество с риском

Олапариб	260	238	226	216	206	196	190	178	170	150	137	132	108	82	42	34	3	2	0	0	0
Плацебо	131	114	97	76	58	50	42	39	37	35	34	28	26	22	6	5	1	0	0	0	0



Для многих пациентов назначение PARP ингибитора в 1 линии терапии может стать единственной возможностью получить терапию PARP ингибитором



Нежелательные явления были в большинстве случаев легкой и умеренной степени выраженности в группе олапариба

НЯ ≥ 3 степени тяжести были у 39% пациенток в группе олапариба и 19% в группе плацебо

	Олапариб (N=260)	Плацебо (N=130)
Медиана продолжительности лечения, месяцы (интервал)	24,6 (0-52,0)	13,9 (0,2-45,6)
Любое НЯ, n (%)	256 (98,5)	120 (92,3)
Любое НЯ степени ≥ 3 , n (%)	102 (39,2)	24 (18,5)
Любое СНЯ, n (%)	54 (20,8)	16 (12,3)

НЯ – нежелательное явление;

СНЯ – любое медицинское событие на любой дозе, приведшее к смерти, или было жизнеугрожающим, потребовало госпитализации или продления госпитализации

Moore K. et al. N Engl J Med. 2018;379:2495–2505

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26

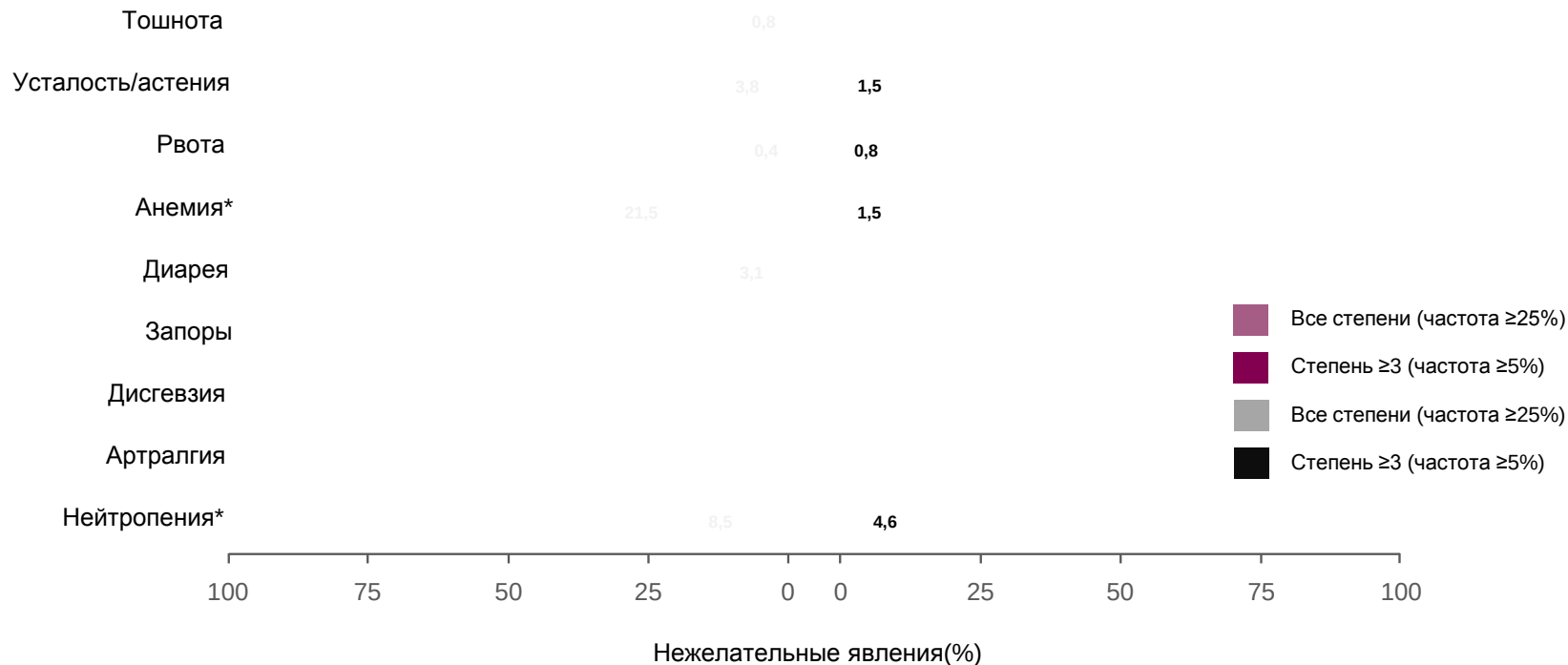


Наиболее частыми НЯ у пациенток на олапарибе в SOLO-1 были желудочно-кишечные нарушения, усталость и анемия

После 5-летнего наблюдения профиль безопасности оставался стабильным по сравнению с данными первичного анализа²

Наиболее частые НЯ по данным первичного анализа^{1*}

Олапариб (N=260) Плацебо (N=130)



НЯ – нежелательное явление, * групповой термин;

1. Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505; 2. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731.

Epub 2021 Oct 26



Наиболее частыми гематологическими НЯ были анемия и нейтропения

- Эти данные соответствуют данным из предшествующих исследований олапариба при раке яичников

События %	Олапариб (N=260)		Плацебо (N=130)	
	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3
Анемия*	38.8	21.5	10.0	1.5
Нейтропения*	23.1	8.5	11.5	4.6
Тромбоцитопения*	11.2	0.8	3.8	1.5



По данным 5-летнего наблюдения частота встречаемости МДС/ОМД осталась неизменной ~1% ^{1,4}

При первичном анализе были выявлены 3 случая МДС/ОМЛ, после дополнительных 2-х лет наблюдения не было выявлено новых случаев

	Олапариб (n=260)	Плацебо (n=130)
МДС/ОМЛ,* n (%) Первичный анализ ² 5-летнее наблюдение ^{1,4}	3 (1.2) 3 (1.2)	0 0
Новые первичные злокачественные новообразования†, n (%) Первичный анализ ³ 5-летнее наблюдение ^{1,4}	5 (1.9) 7 (2.7)	3 (2.3) 5 (3.8)
Пневмонит/ИБЛ, n (%) Первичный анализ ³	5 (1.9)	0

Первичный срез данных: Май 2018. Медиана наблюдения: олапариб 40.7 мес, плацебо 41.2 мес

5-летнее наблюдение, дата среза данных: март 2020. Медиана наблюдения: олапариб 4.8 лет, плацебо 5.0 лет

*3 случая МДС/ОМЛ выявление в период 1.7–5.7 месяцев после окончания терапии олапарибом (длительность терапии олапарибом составила 14.3–24.9 мес);

†включая рак молочной железы (n=3), рак головы и шеи (n=1) и рак щитовидной железы (n=1) в группе олапариба и рак молочной железы (n=3) в группе плацебо
ОМЛ=острый миелоидный лейкоз; МДС=миелодиспластический синдром; ИБЛ – интерстициальная болезнь легких

1. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO; 2. Moore K, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2495–2505;

3. Moore K, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:Supplementary appendix 4. Banerjee S et al. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



Большинство случаев НЯ были управляемы с помощью приостановки лечения и модификации дозы, без необходимости полной отмены лечения



	Олапариб (N=260)	Плацебо (N=130)
Любое НЯ, приводящее к приостановке лечения, n (%)	135 (51.9)	22 (16.9)
Любое НЯ, приводящее к редукции дозы, n (%)	74 (28.5)	4 (3.1)
Любое НЯ, приводящее к полной отмене препарата, n (%)	30 (11.5)	3 (2.3)

11.5% больных в группе олапариба прекратили лечения из-за НЯ

- Наиболее частыми НЯ, связанными с лечением, которые привели к полной отмене препарата были
 - Тошнота (2.3% в группе олапариба vs. 0.8% в группе плацебо)
 - Анемия (2.3% в группе олапариба vs. 0% в группе плацебо)

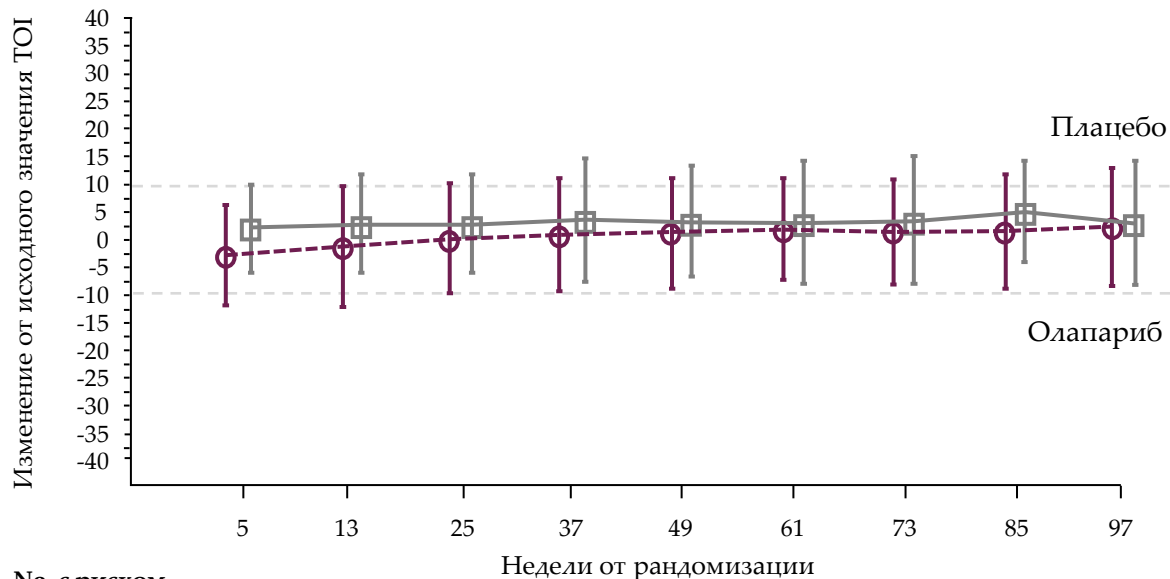
НЯ – нежелательное явление: Дата среза данных: : Май 2018

Moore K, et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505.

Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



Не было клинически значимых различий между группами олапариба и плацебо в отношении качества жизни, связанного со здоровьем



Разница в TOI между группами олапариба и плацебо в среднем изменении от исходного состояния при оценке в течение 24 месяцев не была клинически значимой (-3,00; 95% ДИ -4,779, -1,216)

Но. с риском

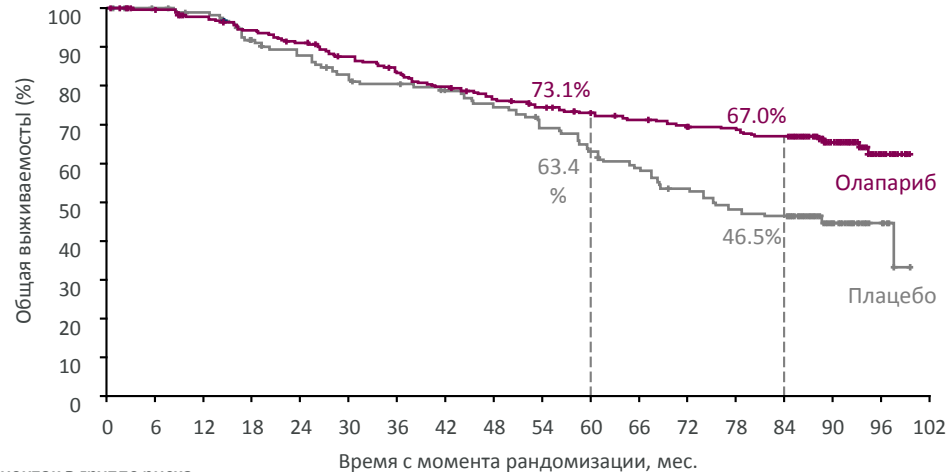
Олапариб	218	204	191	186	179	163	144	141	137
Плацебо	115	114	104	91	75	61	51	49	42

*TOI счет от 0 до 100, чем выше цифра счета, тем лучше качество жизни, связанное со здоровьем , клинически значимая - разница ± 10 пунктов; ДИ – доверительный интервал
 Moore K. et al. N Engl J Med. 2018;379:2495–2505
 Banerjee S et al. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731. Epub 2021 Oct 26



При 7-летнем наблюдении олапариб клинически значимо увеличивал общую выживаемость

67% пациенток, получавших олапариб, были живы по сравнению с 47% пациенток в группе плацебо



	Олапариб (n=260)	Плацебо (n=131)
События, n (%)	84 (32,3)	65 (49,6)
Медиана ОВ, месяцы	НД	75,2
ОР=0,55 95% ДИ (0,40–0,76) P=0,0004*		

44,3% пациенток в группе плацебо и 4,6% в группе олапариба получили PARP-ингибитор при последующем лечении

Дата среза данных (DCO) для анализа 7-летней общей выживаемости (ОВ) : 07 марта 2022. Медиана наблюдения составила 88 месяцев.

*P<0.0001 должна была составить для достижения статистической значимости

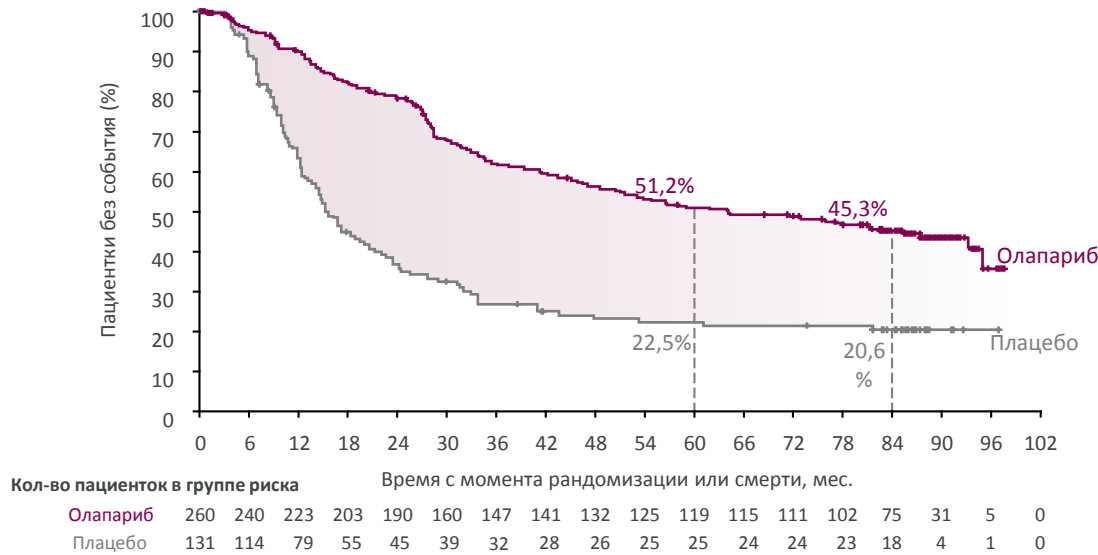
DiSilvestro P, et al. Presented at ESMO Congress 2022. 9–13 September. Paris, France.

DiSilvestro P. et al. Clin Oncol. 2022 Sep 9;JCO2201549



ВППТ: олапариб увеличивает время до первой последующей терапии или смерти по сравнению с плацебо

Через 7 лет 45,3% пациенток в группе олапариба были живы и не нуждались в последующей противоопухолевой терапии по сравнению с 20,6% пациентками в группе плацебо.

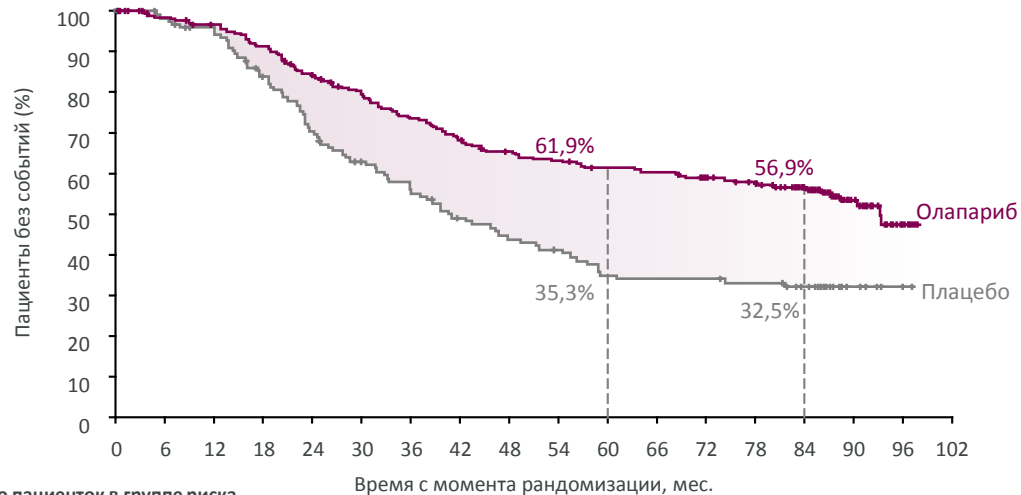


	Олапариб (n=260)	Плацебо (n=131)
События, n (%)	135 (51,9)	98 (74,8)
Медиана ВППТ, месяцы	64,0	15,1
OR=0,37 95% ДИ (0,28–0,48)		

Дата среза данных (DCO) для анализа 7-летней общей выживаемости (ОВ) : 07 марта 2022. Медиана наблюдения составила 88 месяцев.
DiSilvestro P, et al. Presented at ESMO Congress 2022. 9–13 September. Paris, France.
DiSilvestro P. et al. Clin Oncol. 2022 Sep 9;JCO2201549



ВВПТ: преимущество от поддерживающей терапии олапарибом наблюдается и в отношении времени до второй последующей терапии



	Олапариб (n=260)	Плацебо (n=131)
События, n (%)	110 (42,3)	80 (61,1)
Медиана ВВПТ, месяцы	93,2	40,7
ОР=0,50 95% ДИ (0,37–0,67)		

Дата среза данных (DCO) для анализа 7-летней общей выживаемости (ОВ) : 07 марта 2022. Медиана наблюдения составила 88 месяцев.

DiSilvestro P, et al. Presented at ESMO Congress 2022. 9–13 September. Paris, France

DiSilvestro P. et al. Clin Oncol. 2022 Sep 9;JCO2201549



SOLO-1: резюме



- При первичном анализе было выявлено значимое преимущество олапариба со снижением риска прогрессирования заболевания или смерти на 70% по сравнению с плацебо (медиана ВБП не достигнута по сравнению с 13,8 месяца в группе плацебо; $OR=0,30$; $p < 0,001$)¹



- По данным 7-летнего наблюдения показано клинически значимое преимущество по ОВ при применении олапариба по сравнению с плацебо ($OR=0.55$, 95% ДИ 0,40-0,76)³
- 67% пациентов в группе олапариба были живы через 7 лет, по сравнению с 47% в группе плацебо (44% в последующих линиях получали PARP-ингибитор)



- В исследовании SOLO-1¹⁻³ показана в целом хорошая переносимость олапариба; профиль безопасности соответствовал данным, полученным в предыдущих исследованиях.^{4,5} После 7 лет наблюдения не было выявлено никаких новых сигналов по безопасности.³



- В течение 2-летнего периода лечения большинство пациенток продолжали получать олапариб в стандартной полной дозе без необходимости ее снижения^{1,2}

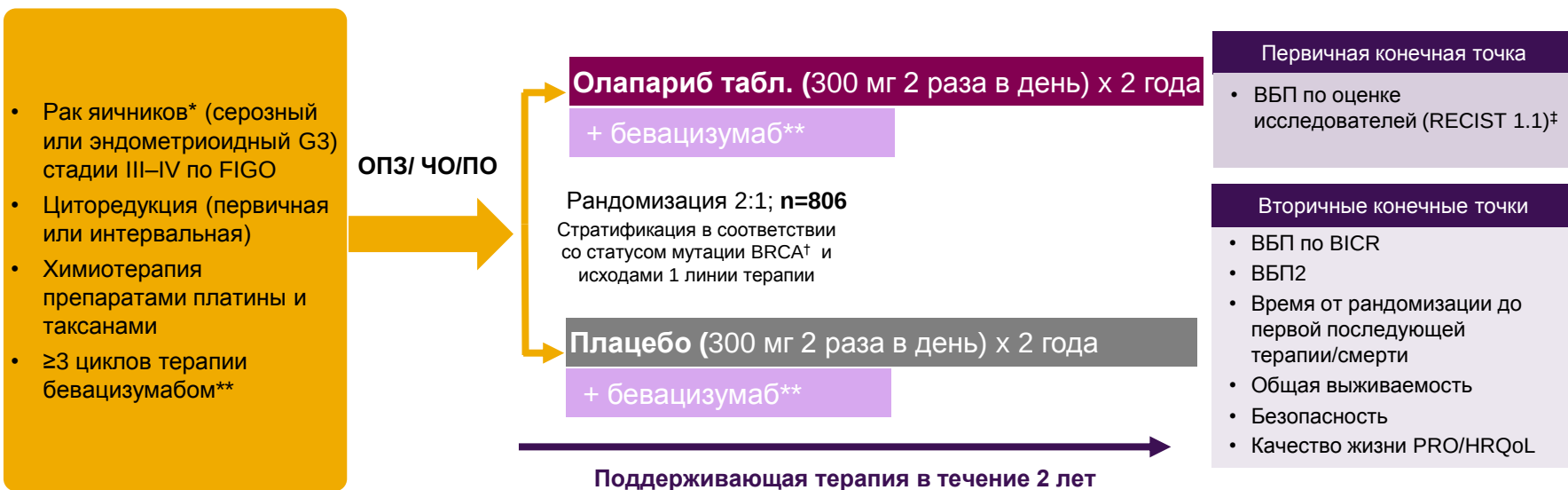


PAOLA-1

Финальный анализ общей выживаемости

Исследование III фазы ENGOT/GCIG
комбинации олапариба с бевацизумабом в
качестве поддерживающей терапии по
сравнению с плацебо с бевацизумабом
при полном/частичном ответе на
платиносодержащую химиотерапию 1-й
линии с бевацизумабом у пациенток с
распространённым раком яичников
Срез данных - март 2022

PAOLA-1: Поддерживающая терапия препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников (рандомизированное двойное слепое исследование)



*также включались больные раком маточных труб и первичным перитонеальным раком **бевацизумаб: 15 мг/кг, 1 раз в 3 нед в течение 15 мес, включая время совместного назначения с химиотерапией; [†]в центральной лаборатории; [‡]ВБП – выживаемость без прогрессирования, BICR, blinded independent central review. заслепленная централизованная независимая оценка, ВБП2 - время до второго прогрессирования/смерти, ОПЗ – отсутствие признаков заболевания; ЧО – частичный ответ, ПО – полный ответ
Study NCT02477644. <https://clinicaltrials.gov>. (дата обращения: 03.12.2021); Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28.

Исходные характеристики пациенток были хорошо сбалансированы между группами

		Олапариб + бевацизумаб (N=537)	Плацебо + бевацизумаб (N=269)
Возраст, медиана, лет (диапазон)		61 (32–87)	60 (26–85)
Общее состояние по шкале ECOG, n (%)	0	378 (70)	189 (70)
	1	153 (28)	76 (28)
Локализация первичной опухоли, n (%)	Яичники	456 (85)	238 (88)
	Маточные трубы	39 (7)	11 (4)
	Первичный перитонеальный рак	42 (8)	20 (7)
Гистологический тип опухоли, n (%)	Серозный	519 (97)	253 (94)
	Эндометриоидный	12 (2)	8 (3)
	Другой †	6 (1)	8 (3)
Статус tBRCAm, n (%)	Мутация tBRCA	157 (29)	80 (30)
	Без мутации tBRCA/неизвестный статус	380 (71)	189 (70)
Стадия по классификации FIGO, n (%)	III	378 (70)	186 (69)
	IV	159 (30)	83 (31)

Сведения об общем состоянии по шкале ECOG не были получены у шести пациенток в группе олапариба и у четырех пациенток в группе плацебо; * у двух пациенток была выявлена серозная карцинома низкой степени злокачественности с BRCAm; † другие гистологические типы опухоли включали светлоклеточный рак, недифференцированный и другие типы; BRCAm - мутация BRCA1 и/или BRCA2; ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа; FIGO - Международная федерация акушеров-гинекологов; tBRCAm - мутация BRCA в опухоли

У большинства пациентов отсутствовали признаки заболевания или наблюдался полный ответ на терапию

		Олапариб + бевацизумаб (N=537)	Плацебо + бевацизумаб (N=269)
Циторедуктивная операция в анамнезе, n (%)	Первичная циторедукция	271 (50)	138 (51)
	Видимая остаточная опухоль	111 (41)	53 (38)
	Нет видимой остаточной опухоли	160 (59)	85 (62)
	Интервальная циторедукция	228 (42)	110 (41)
	Видимая остаточная опухоль	65 (29)	35 (32)
	Нет видимой остаточной опухоли	163 (71)	75 (68)
Ответ после операции/платиносодержащей химиотерапии, n (%)	Отсутствие операции в анамнезе	38 (7)	21 (8)
	ОПЗ	290 (54)	141 (52)
	ПО	106 (20)	53 (20)
	ЧО	141 (26)	75 (28)

ПО - полный ответ; ОПЗ - отсутствие признаков заболевания; ЧО - частичный ответ

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain; Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

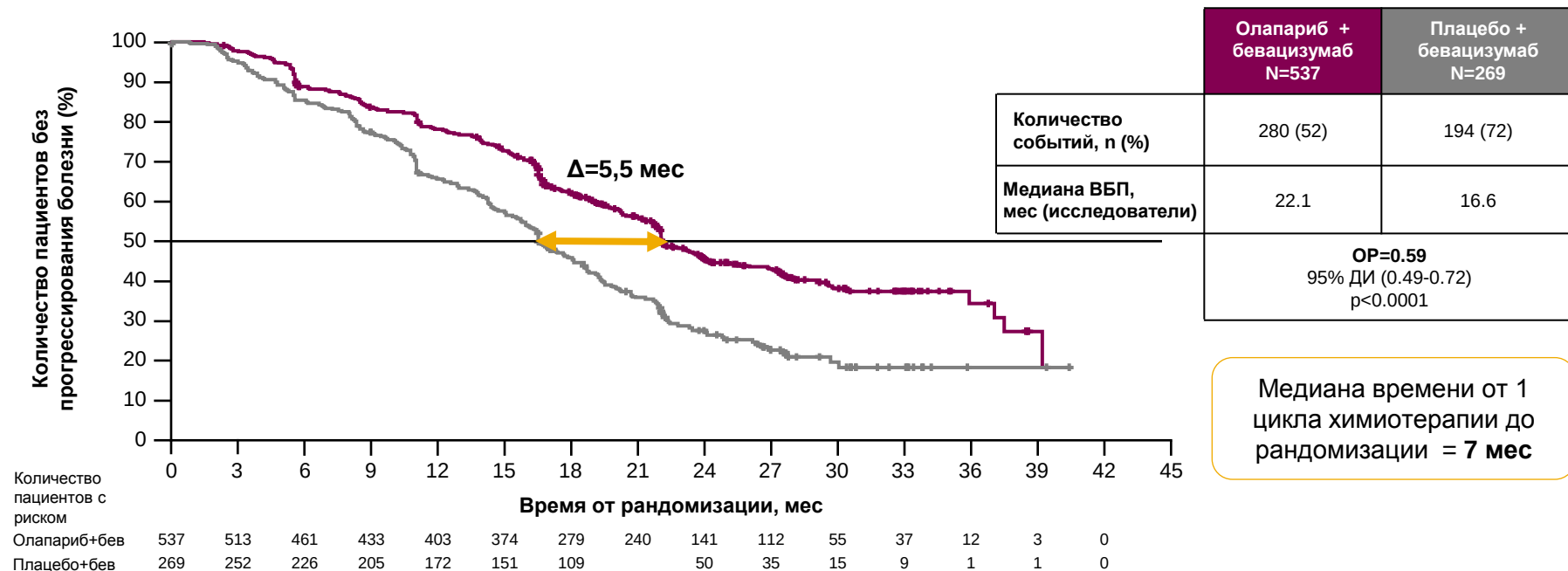
Прогрессирование заболевания – наиболее частая причина прекращения терапии

		Олапариб + бевацизумаб (N=537)	Плацебо + бевацизумаб (N=269)
Рандомизированы, n		537	269
Получили терапию, n (%)		535 (99,6)	267 (99,3)
Прекратили исследуемую терапию, n (%)		331 (62)	194 (73)
Прогрессирование заболевания по критериям RECIST		182 (34)	155 (58)
Прогрессирование заболевания не по критериям RECIST		14 (3)	13 (5)
НЯ возникшее во время терапии		109 (20)	13 (5)
Решение пациентки		17 (3)	10 (4)
Смерть		1 (<1)	3 (1)
Другие причины*		8 (1)	0
Медиана продолжительности терапии, месяцы	Олапариб/плацебо	17,3	15,6
	Бевацизумаб	11,0	10,6

Категория «другая причина» включает потерю контакта для последующего наблюдения, хирургическое вмешательство, появление новых сопутствующих заболеваний и другие причины; RECIST - критерии оценки ответа на терапию солидных опухолей; НЯ - нежелательное явление

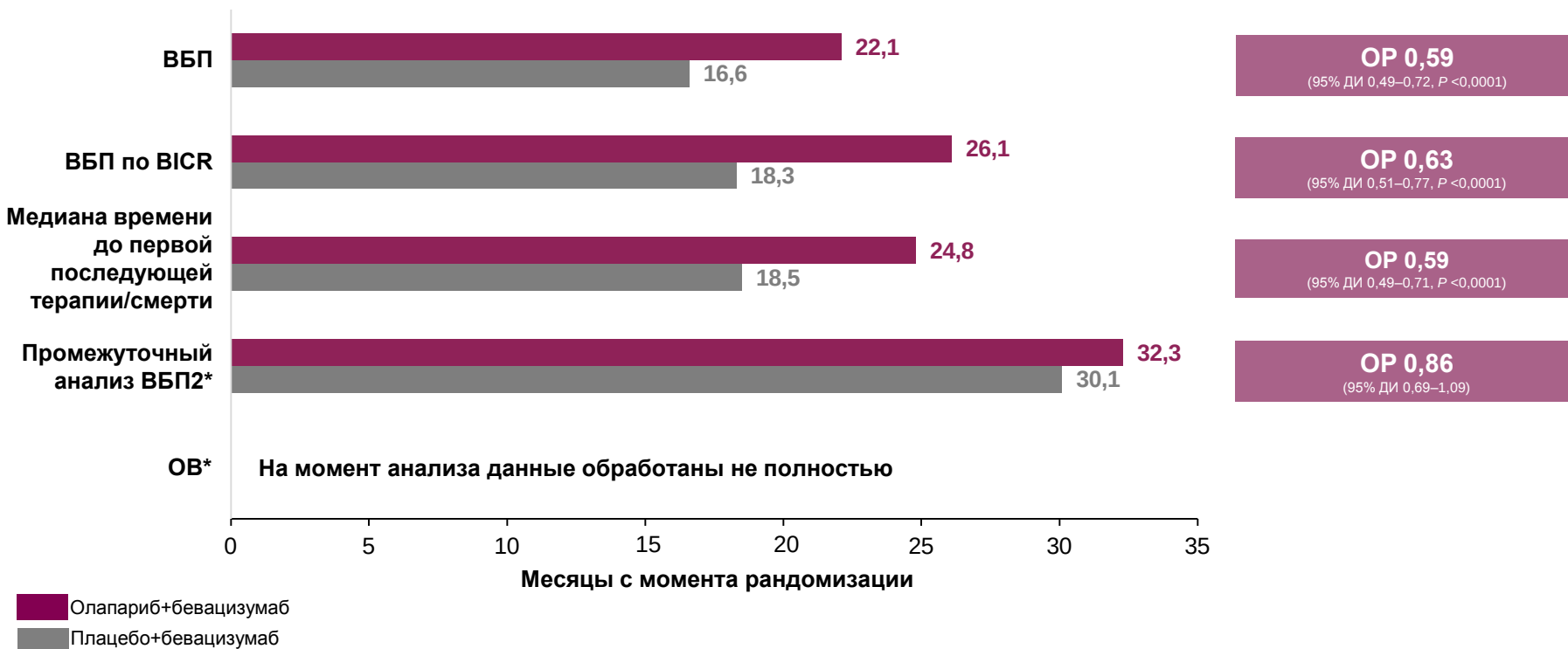
Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain; Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Первичная конечная точка: олапариб в комбинации с бевацизумабом статистически значимо увеличивает ВБП в ИТТ популяции



ВБП по оценке исследователей, зрелость данных = 59%; Медиана наблюдения для первичного анализа: олапариб, 24.0 мес; плацебо, 22.7 мес; Дата среза данных: 22 марта 2019; ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; ИТТ - намерение лечить; ВБП - выживаемость без прогрессирования; бев - бевацизумаб

Вторичные конечные точки

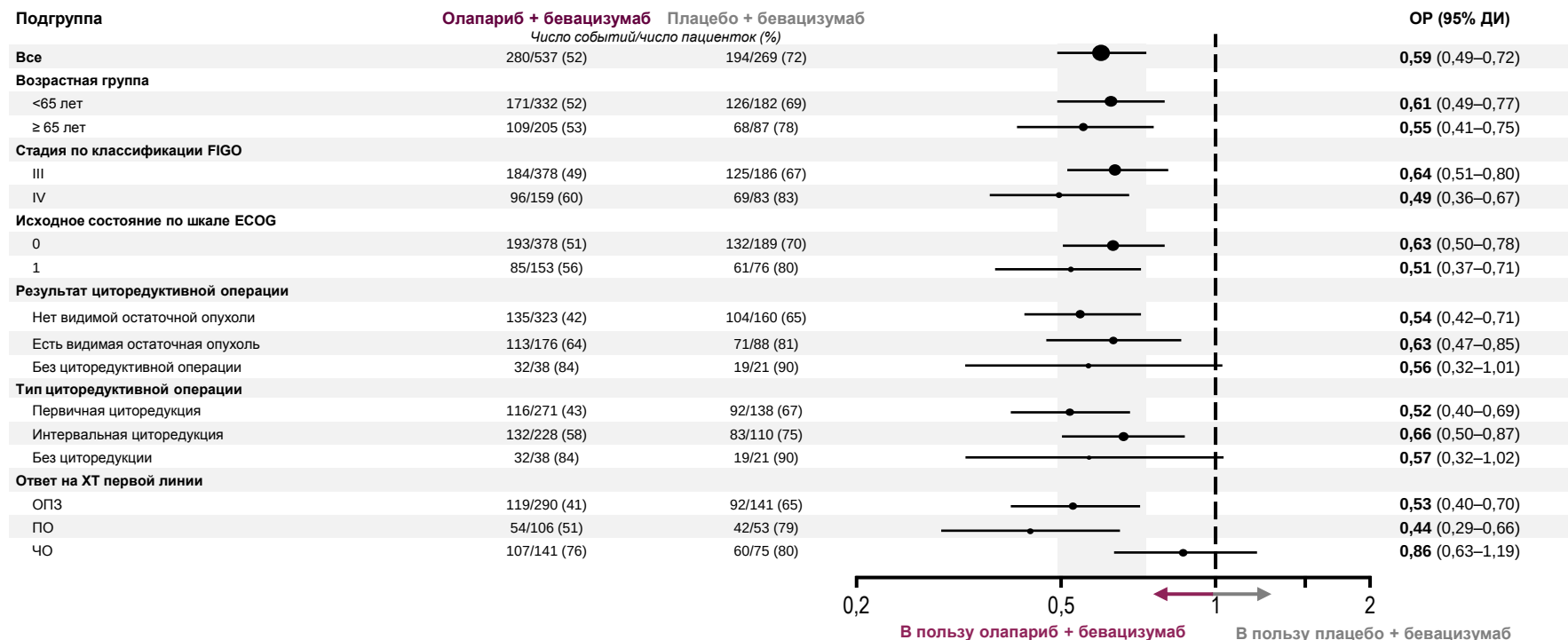


На момент анализа данные обработаны не полностью. процент обработанных данных по ВБП равен 39%, а данных по ОВ – 26%; BICR = заслепленная централизованная независимая оценка; ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; ОВ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ВБП2 – время до второго прогрессирования или смерти

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Выживаемость без прогрессирования: преимущество применения олапариба наблюдалось практически во всех подгруппах

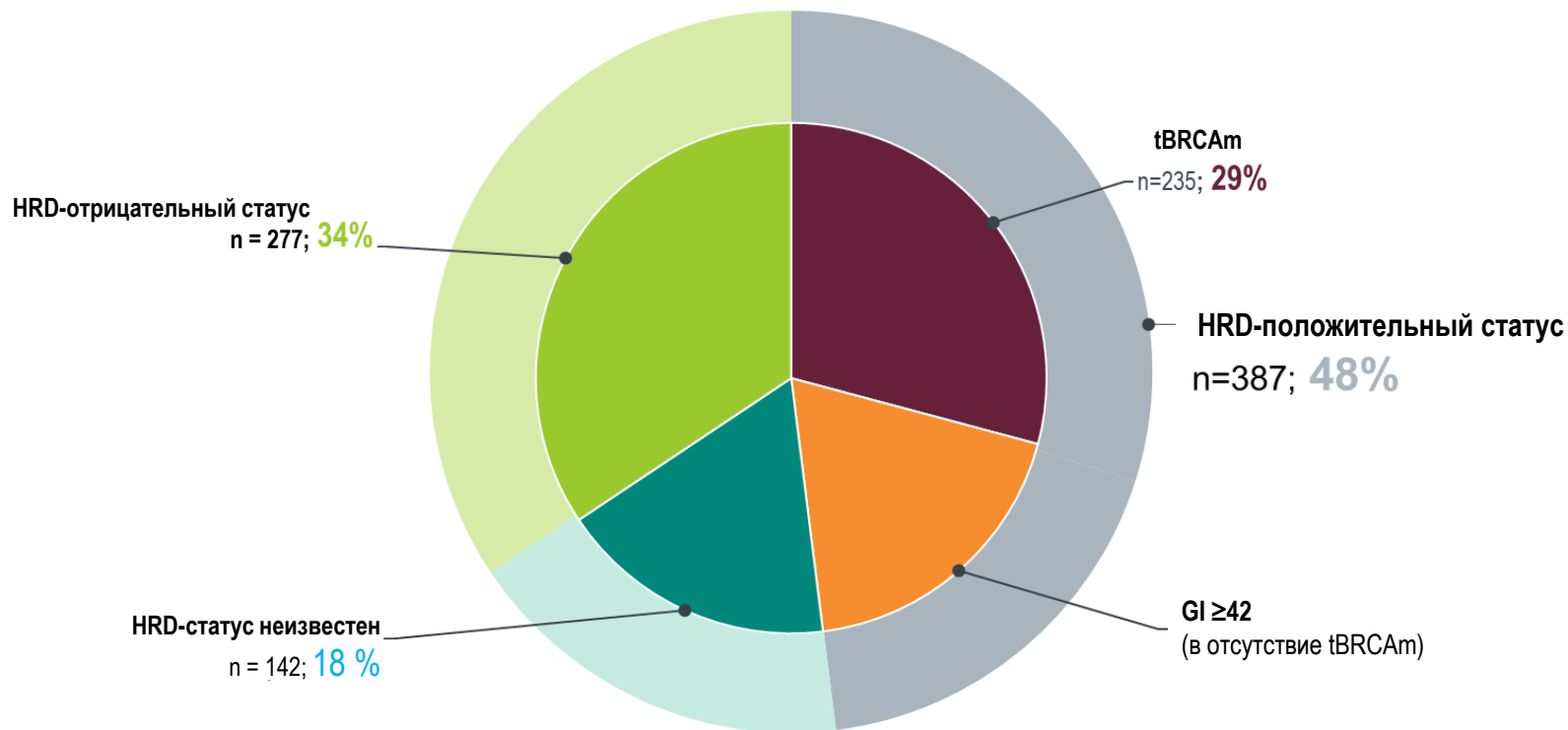


ДИ - доверительный интервал; ПО - полный ответ, ОР - отношение рисков; ОПЗ - отсутствие признаков заболевания; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ЧО - частичный ответ;

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Около 50% пациенток в исследовании PAOLA-1 имели HRD-положительный статус

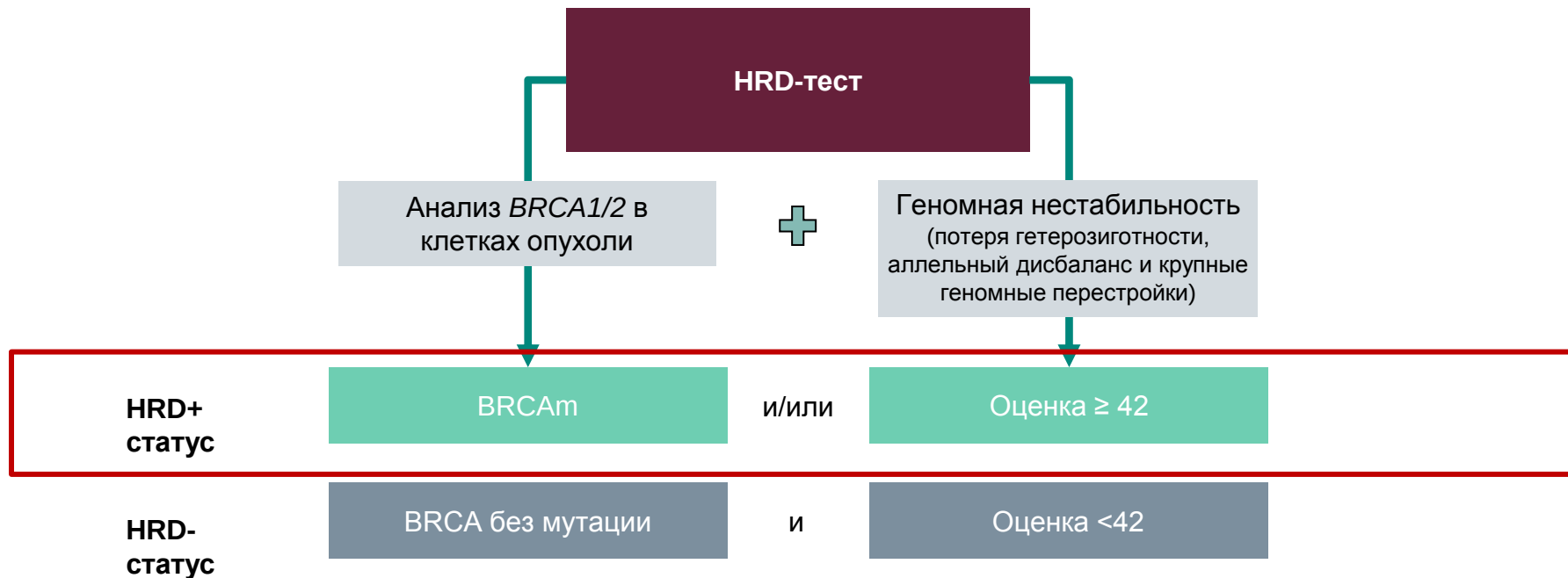


Причины отсутствия информации о статусе HRD: в 4,2% случаев данные отсутствуют; в 2,1% случаев не удалось выполнить анализ; в 11,3% случаев получены сомнительные результаты; HRD = дефицит гомологичной рекомбинации; GI- показатель геномной нестабильности, включающий оценку: LOH = потеря гетерозиготности, LGR = масштабная транслокация, или крупные геномные перестройки, TAL = теломер-специфический аллельный дисбаланс; tBRCAm = мутации генов BRCA в опухоли

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

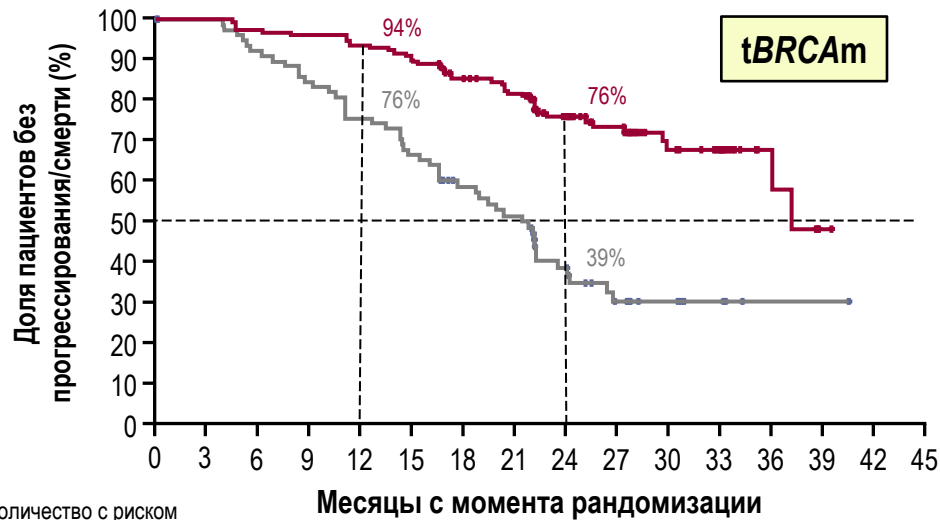
HRD-тест в исследовании PAOLA-1 основан на результатах оценки геномной нестабильности и наличия/отсутствия BRCAm для присвоения пациенту положительного или отрицательного HRD-статуса^{1,2}



BRCAm = мутация BRCA; HRD= дефицит гомологичной рекомбинации;

1. Техническая спецификация Myriad myChoice HRD. Доступно по ссылке: <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoice/downloads/myChoiceHRDTechSpecs.pdf>. (дата обращения 13.02.2021. 2. Mills GB, et al. Стендовый доклад представлен на ежегодном конгрессе Общества гинекологической онкологии (SGO), Март 19-22, 2016 г. Сан-Диего, Калифорния, США

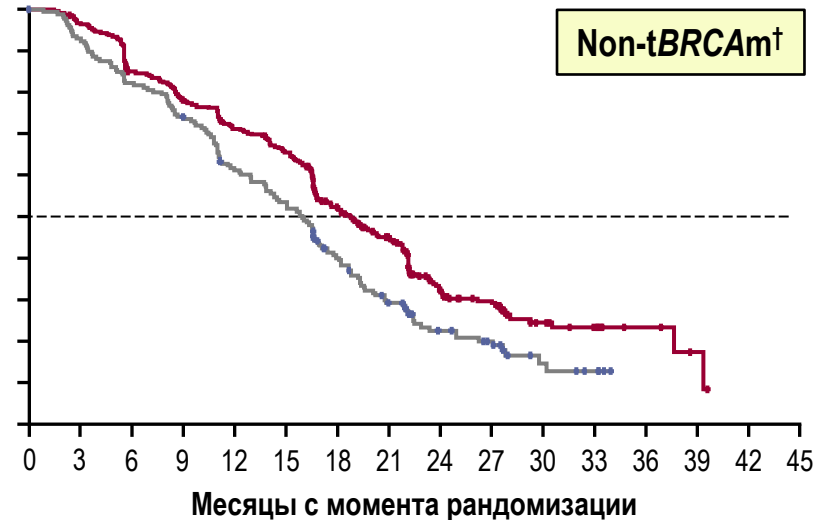
ВБП в зависимости от статуса мутации BRCA



количество с риском

олапариб+бев	157	154	150	148	144	138	117	110	76	58	31	19	7	1	0
плацебо+бев	80	78	72	66	59	52	41	36	22	13	7	4	1	1	0

	олапариб+ бевацизумаб (N=157)	плацебо + бевацизумаб (N=80)
События, n (%)	41 (26)	49 (61)
Медиана ВБП, мес	37.2*	21.7
ОР 0.31 (95% ДИ 0.20–0.47)		



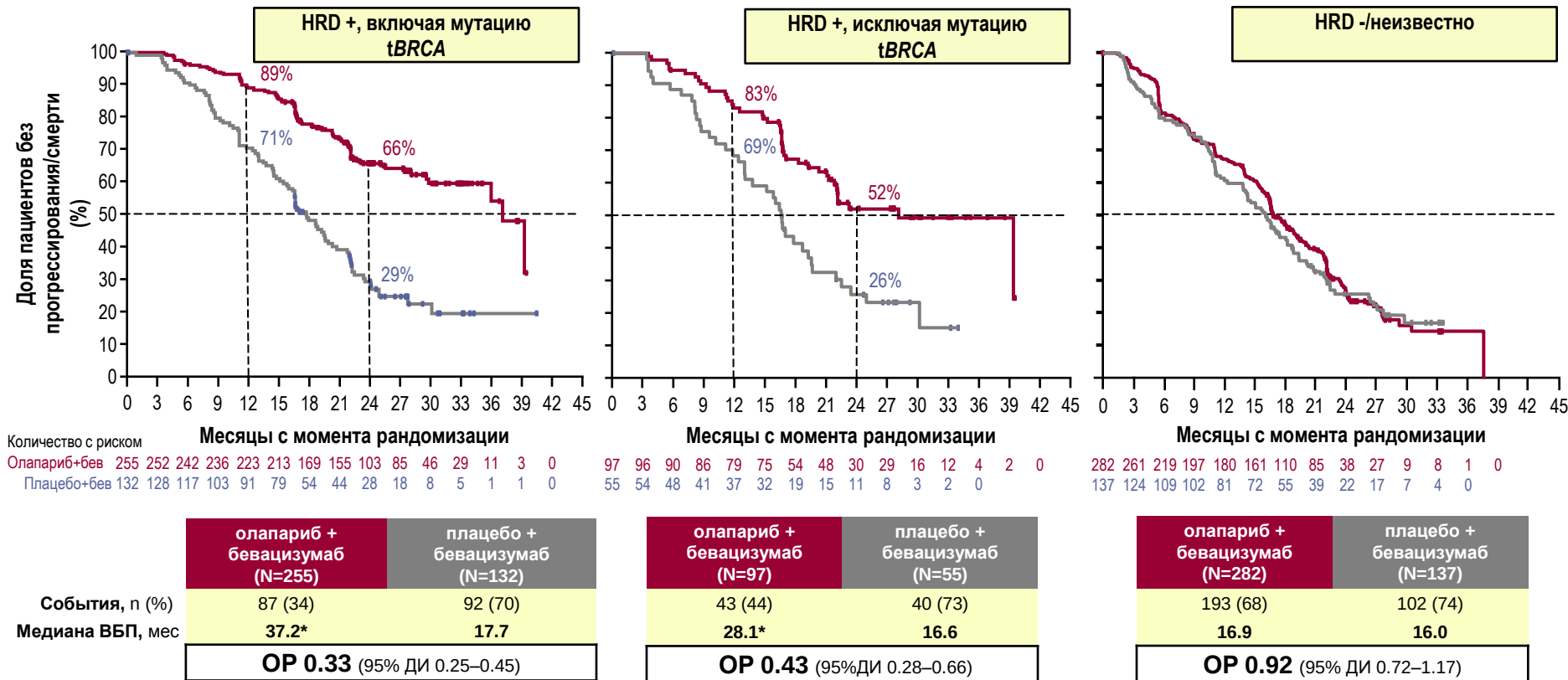
олапариб+бев	380	359	311	285	259	236	162	130	65	54	24	18	5	2	0
плацебо+бев	189	174	154	139	113	99	68	47	28	22	8	5	0		

	олапариб + бевацизумаб (N=380)	плацебо + бевацизумаб (N=189)
События, n (%)	239 (63)	145 (77)
Медиана ВБП, мес	18.9	16.0
ОР 0.71 (95% ДИ 0.58–0.88)		

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал; бев - бевацизумаб

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain; ; Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

ВБП в зависимости от статуса HRD



Большинство НЯ были легкой и умеренной степени тяжести и управляемы с помощью приостановки лечения и модификации дозы, без необходимости полной отмены лечения

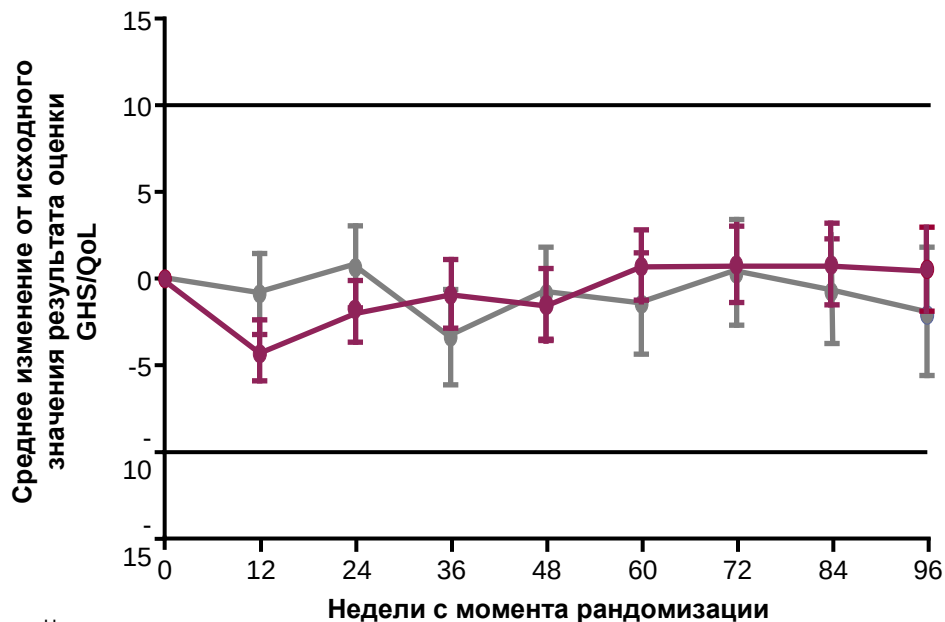
	олапариб + бевацизумаб N=535	плацебо + бевацизумаб N=267
Медиана времени терапии олапариб+бев/плацебо+бев, месяцы (диапазон)	17.3 (0.03-33.0)	15.6 (0.07-26.2)
Медиана времени терапии бевацизумабом от момента рандомизации, месяцы (диапазон)	11.0 (0.69-21.4)	10.6 (0.69-17.1)
НЯ любой степени тяжести, n (%)	531 (99)	256 (96)
НЯ ≥ 3 степени тяжести, n (%)	303 (57)	136 (51)
Серьезные НЯ, n (%)	167 (31)	83 (31)
НЯ приведшие к смерти, n (%)	1 (0.2)	4 (1.5)
НЯ приведшие к временной остановке терапии олапариб+бев/плацебо+бев, n (%)	291 (54)	65 (24)
НЯ приведшие к снижению дозы олапариб+бев/плацебо+бев, n (%)	220 (41)	20 (7)
НЯ приведшие к остановке терапии олапариб+бев/плацебо+бев, n (%)	109 (20)	15 (6)

НЯ -нежелательное явление; бев - бевацизумаб

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Между группами терапии не было выявлено клинически значимых или статистически значимых различий по HRQoL



Число в группе риска

Олапариб	508	458	432	396	393	352	342	308	252
Плацебо	249	228	207	199	185	171	166	151	123

	Олапариб + бевацизумаб	Плацебо + бевацизумаб
n	498	246
Скорректированное среднее значение	-1,33	-2,89
95% ДИ, p	от -2,47 до -0,19, p=0,022	от -4,52 до -1,26, P=0,0005
Рассчитанная разница	1,56	
95% ДИ, p	от -0,42 до 3,55, P=0,123	

ДИ - доверительный интервал; GHS- шкала оценки общего состояния здоровья;
 HRQoL = качество жизни, обусловленное состоянием здоровья; QoL = качество жизни

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Выводы

PAOLA-1 – второе исследование, в котором изучено применение олапариба при впервые выявленном распространенном раке яичников, и единственное рандомизированное исследование III фазы по оценке применения ингибитора PARP в комбинации со стандартной терапией бевацизумабом

Терапия олапарибом в комбинации с бевацизумабом привела к статистически значимому увеличению выживаемости без прогрессирования по сравнению с терапией бевацизумабом **(22,1 месяца по сравнению с 16,6 месяца)** и к снижению риска рецидива заболевания на **41%** (OR 0,59; 95% ДИ 0,49–0,72; $p < 0.0001$)

Максимальные клинические преимущества от терапии олапарибом в комбинации с бевацизумабом получают пациенты с HRD+ статусом, как с наличием *BRCA* мутации, так и без *BRCA* мутации:

HRD +, включая мутацию *tBRCA*: ВБП 37,2 мес vs 17,7 мес; OR 0.33 (95% ДИ 0.25-0.45)

HRD +, без мутации *tBRCA*: ВБП 28,1 мес vs 16,6 мес; OR 0.43 (95% ДИ 0.28-0.66)

Профиль безопасности и переносимости олапариба соответствовал предыдущим исследованиям.

ДИ - доверительный интервал; OR - отношение рисков; ITT - популяция всех включенных и рандомизированных пациентов (intent to treat); ВБП – выживаемость без прогрессирования, HRD – дефицит гомологичной рекомбинации

Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;

Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

- При применении олапариба в комбинации с бевацизумабом наблюдалось улучшение показателя ВБП вне зависимости от срока операции или наличия резидуальной опухоли после ее проведения по сравнению с монотерапией бевацизумабом
- При применении олапариба в комбинации с бевацизумабом наблюдалось улучшение показателя ВБП вне зависимости от стадии заболевания и предшествующей НАХТ по сравнению с монотерапией бевацизумабом.

НАХТ — неоадьювантная химиотерапия; ВБП — выживаемость без прогрессирования

1. Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med. 2019;381:2416-2428; 2. Grimm C, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGO): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial. Poster 34. Presented at SGO Annual Conference 2020 [/https://sgo.confex.com/sgo/2020/meetingapp.cgi/Paper/16928](https://sgo.confex.com/sgo/2020/meetingapp.cgi/Paper/16928) (дата обращения: 06/09/2022)

3. Harter P et al. Представлен на ежегодной конференции Общества гинекологической онкологии (SGO) 2019, 2-5 ноября, Афины, Греция



Поддерживающая терапия олапариб + бевацизумаб клинически значимо увеличивает общую выживаемость у пациенток с HRD-положительным статусом:

- 38% снижение риска смерти при применении комбинации олапариб + бевацизумаб в сравнении с только поддерживающей терапией бевацизумабом (ОР 0.62; 95% ДИ 0.45–0.85)
- 65.5% пациенток оставались живы при использовании комбинации олапариб и бевацизумаб, в сравнении с 48.4% в группе только бевацизумаба



К моменту финального среза данных, медиана ВБП составила почти 4 года (46,8 месяцев) в группе олапариб + бевацизумаб для HRD-положительных пациенток, в сравнении с 17.6 месяцев на бевацизумабе



Не было получено новых сигналов по безопасности при более длительном наблюдении

- Возникновение МДС/ОМЛ и новых злокачественных опухолей осталось низким и было схожим в обеих группах сравнения

Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг) показания к применению в раке яичников в России:

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 химиотерапию первой 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 химиотерапию;
3. **Поддерживающая терапия 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 химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом.***

1-я линия химиотерапии – это...

RUSSCO 2022: Практические рекомендации по лечению РЯ

Алгоритм назначения ХТ в зависимости от стадии и морфологических особенностей опухоли

Стадия и морфологические особенности опухоли	Вариант лечения
IA и IB стадии в сочетании с несветлоклеточным гистологическим типом и низкой степенью злокачественности	Адьювантная ХТ не показана
IA и IB стадии в сочетании со светлоклеточным гистологическим типом или высокой степенью злокачественности	4–6 циклов адьювантной платиносодержащей ХТ
IA и IB стадии при отсутствии процедур полного хирургического стадирования	6 циклов адьювантной платиносодержащей ХТ или повторное оперативное вмешательство с полным хирургическим стадированием с последующей ХТ по показаниям
IC–IV стадии вне зависимости от гистологического типа опухоли	6 циклов лечебной платиносодержащей ХТ = 1-я линия ХТ

ХТ – химиотерапия;

Практические рекомендации RUSSCO по лечению рака яичников, первичного брюшины и рака маточных труб.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-10.pdf> (дата обращения: 03.12.2021);



HRD тестирование

HRD-тест предназначен для пациенток с впервые выявленным раком яичников (серозный или эндометриоидный, G3) стадии III-IV по FIGO, у которых ранее не определялось наличие BRCA-мутаций.

Для исследования требуется предоставить 2 образца:

Гистологический материал (парафиновые блоки + стекла)

Венозная кровь (в пробирке с ЭДТА).

Для отправки материала на тестирование:

RUSSCO

Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения»

<http://www.cancergenome.ru/>

Исследование на HRD выполняется в лаборатории на базе

**«Медико-генетического научного центра имени академика
Н.П. Бочкова»**

Зарегистрироваться в системе на сайте

www.cancergenome.ru или позвонить по телефону горячей линии 8-800 600-36-70

Часы работы горячей линии в рабочие дни с 06:00 до 18:00 часов по МСК

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Научная лаборатория молекулярной онкологии

тел. 8 (812) 439-95-28

8 (800) 201-67-99

mol.oncology@gmail.com

Отправить заявку на вызов курьера на e-mail:

mol.oncology@gmail.com или заказать курьера по телефону горячей линии 8(800)201-67-99;

Подготовить материал к отправке;

Передать материал курьеру.



Спасибо за внимание!