

## По следам научно-практической конференции «Онкология будущего»

12 мая 2021 года в Санкт-Петербурге в рамках научно-практической конференции «Онкология будущего» состоялся симпозиум компании Pfizer в необычном формате дискуссионного клуба «Изменение подходов к лечению BRCA+ HER2-негативного метастатического рака молочной железы: роль PARP-ингибиторов в улучшении клинических результатов лечения».

Открывая дискуссионный клуб, главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ «СПБ ГКОД», профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета СПбГУ, доктор медицинских наук Рашида Вахидовна Орлова привела данные о сохраняющемся существенном вкладе рака молочной железы (РМЖ) в структуру злокачественных образований у женщин, где он составляет около 21% и является основной причиной смерти в первую очередь за счет распространенных форм заболевания [1]. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического РМЖ (мРМЖ) является персонализированной и определяется молекулярно-биологическим подтипом опухоли.

С первым докладом «Современные подходы к МГИ мутаций в генах *BRCA1/2* у пациентов с РМЖ. Есть ли необходимость во внедрении NGS?» выступила заведующая отделением химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ имени Н. И. Пирогова, заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук Елена Владимировна Артамонова. Она отметила, что персонализация терапевтических подходов является необходимым условием современной лекарственной терапии в онкологии. В частности, определение герминальных мутаций в генах *BRCA1 / BRCA2* – важный этап современной диагностики РМЖ. Для пациенток с HER2-негативным мРМЖ и наличием данных мутаций препаратами выбора являются ингибиторы фермента поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP).

Однако достаточное ли количество женщин с РМЖ проходят генетическое тестирование на определение мутаций в генах *BRCA* сегодня? В соответствии с текущей версией клинических рекомендаций Минздрава РФ 2021 года определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* и консультацию врача-генетика необходимо проводить в следующих случаях:

- у женщин с подтвержденным РМЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте до 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
- у женщин с подтвержденным РМЖ в возрасте до 45 лет;

- у женщин до 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ;
- при первично-множественном РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);
- при РМЖ у мужчин [2].

В то же время в ряде международных рекомендаций декларируются более широкие критерии для диагностики герминальных мутаций в генах *BRCA* у пациенток с распространенным РМЖ. Так, в клинических рекомендациях ESO-ESMO (ABC 5) указано, что проведение генетического тестирования необходимо рассмотреть у пациенток с мРМЖ и отягощенным анамнезом [3]. А клинические рекомендации NCCN декларируют, что обязательное *BRCA*-тестирование для всех пациенток с мРМЖ необходимо как можно раньше, так как это может влиять на возможности терапии и определения кандидатов для назначения ингибиторов PARP [4]. Клинические рекомендации RUSSCO также настаивают на целесообразности генетического тестирования с определением герминальных мутаций *BRCA1/2* у всех больных с рецидивным и метастатическим РМЖ (если не проводилось ранее) [5]. Такой подход клинически обоснован, поскольку позволяет охватить пациенток с HR+ мРМЖ и пациенток старшей возрастной категории.

Отвечая на вопрос о необходимости внедрения высокопроизводительного секвенирования (NGS), Е. В. Артамонова представила алгоритм оптимальной последовательности генетического тестирования. В частности, при невыявлении наиболее частых мутаций в генах *BRCA1/2* методом ПЦР и наличии отягощенного семейного анамнеза у пациентки славянского происхождения, необходимо в обязательном порядке продолжить диагностический поиск с использованием методики NGS [2]. Пациентки неславянского происхождения имеют другой спектр наследственных мутаций в генах *BRCA1/2*, что делает нецелесообразным использование у них стандартной методики ПЦР. Такие пациентки при наличии критериев риска должны быть направлены на генетическое тестирование методом NGS без предварительного определения восьми наиболее частых мутаций методом ПЦР.

В заключение Елена Владимировна резюмировала, что необходимо оценить показания к расширению критериев для проведения генетического тестирования на определение герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*

в рамках регулярного обновления клинических рекомендаций Минздрава РФ. Не менее важными задачами являются обеспечение контроля качества проведения NGS и обучение онкологов для правильной интерпретации клинической значимости редких герминальных мутаций в генах BRCA.

В докладе «Место PARP ингибиторов в современном алгоритме лечения пациентов с gBRCA+ HER2-негативным мРМЖ. Выбор оптимальной последовательности» заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова доктор медицинских наук Татьяна Юрьевна Семиглазова акцентировала внимание аудитории на международных и национальных клинических рекомендациях, определяющих место PARP-ингибиторов в лечении ТН и HR+ HER2-негативного мРМЖ. В частности, клинические рекомендации ESO-ESMO (ABC 5) 2020 года определяют PARP ингибиторы (талазопариб, олапариб) как предпочтительную опцию терапии при BRCA-ассоциированном ТН мРМЖ [3]. В отношении терапии BRCA-ассоциированного HR+ HER2-негативного мРМЖ эксперты ESMO рекомендуют использовать комбинацию эндокринотерапии и CDK4/6 ингибитора до PARP-ингибиторов, основываясь на преимуществах этой комбинации в общей выживаемости [3]. Клинические рекомендации NCCN (пересмотр 2021 года) рассматривают талазопариб или олапариб в качестве предпочтительной опции терапии для всех пациентов с gBRCA+ мРМЖ, независимо от биологического подтипа [4]. Эксперты в рамках клинических рекомендаций ASCO 2020 рассматривают олапариб или талазопариб как альтернативу ХТ в 1–3-й линиях для пациентов gBRCA+ HER2-негативным мРМЖ [6]. В текущих национальных клинических рекомендациях Минздрава РФ, написанных при участии группы экспертов Ассоциации онкологов России, RUSSCO, POOM, PARP-ингибиторы талазопариб или олапариб рекомендованы больным BRCA1 / 2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами и таксанами [2, 5, 7].

В рамках выступления Татьяна Юрьевна подняла несколько важных практических вопросов оптимальной последовательности лекарственной терапии HER2-негативного мРМЖ: «Как увеличить потенциал каждой линии?»

С учетом данных регистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ) ингибиторов CDK4/6 и данных метаанализа пяти РКИ (с участием 2695 пациентов) о достоверном увеличении общей выживаемости при применении комбинации ингибиторов CDK4/6 и эндокринной терапии по сравнению с одной только эндокринной терапией в 1–2-й линиях лечения HR+/HER2-негативного мРМЖ, данная комбинация выглядит более предпочтительной в 1-й линии, а PARP-ингибиторы следует рассмотреть для 2-й или последующих линий, что позволит отложить начало токсичной ХТ [8]. Выбор линии терапии HR+ / HER2-негативного мРМЖ для PARP-ингибитора будет зависеть в том числе и от клинической эффективности предшествующих линий с включением ингибиторов CDK4/6.

В случае выбора последовательности лечения пациентов BRCA-ассоциированным ТН мРМЖ перед врачами стоят вопросы: какая терапия будет оптимальной в 1-й линии у пациенток без экспрессии PD-L1 > 1% – химиотерапия или PARP-ингибиторы, и в какой последовательности оптимально использовать PARP-ингибиторы и препараты платины? Отвечая на первый вопрос, Т. Ю. Семиглазова обращает внимание аудитории на более агрессивное течение BRCA-ассоциированного мРМЖ, высокую частоту метастазов в ЦНС, которые характерны для каждого второго пациента с данным подтипом мРМЖ. Принимая во внимание результаты РКИ III фазы EMBRACA по оценке эффективности и безопасности талазопариба при метастатическом gBRCA-ассоциированном РМЖ по сравнению с химиотерапией по выбору врача (ТВВ), а именно достоверное увеличение медианы ВБП, в том числе у пациентов с метастазами в ЦНС, улучшение качества жизни, Татьяна Юрьевна предложила рассматривать терапию PARP ингибиторами уже в 1-й линии gBRCA ТН мРМЖ у пациентов, получивших терапию антрациклинами и (или) таксанами в качестве неоадьювантной или адьювантной терапии [9]. При ответе на второй вопрос эксперт ссылается на подгрупповой анализ РКИ III фазы EMBRACA, в котором отмечена более высокая эффективность терапии талазопарибом по сравнению с химиотерапией по выбору врача (ТВВ) у пациентов без терапии препаратами платины в анамнезе – мВБП 8,8 месяца по сравнению с 5,8 месяца (ОР = 0,52; 95% ДИ: 0,39–0,71;  $p < 0,0001$ ), чем у пациентов, получивших терапию препаратами платины – мВБП 7,0 месяца по сравнению с 2,9 месяца (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,40–1,45;  $p < 0,4070$ ) [9]. Таким образом, докладчик делает вывод о клинической обоснованности применения PARP ингибиторов до использования препаратов платины.

Еще один вопрос, который остается открытым для экспертов: выбор первой линии терапии у небольшой доли пациентов ТН мРМЖ с сочетанием PD-L1-экспрессии и наследственной мутации в генах BRCA1/2. Татьяна Юрьевна отметила, что клинические рекомендации ESO-ESMO (ABC 5) не дают однозначного ответа на этот вопрос, оставляя его предметом для дискуссий [3]. В то же время, по данным РКИ IMpassion 130, при назначении комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела отмечен достоверный выигрыш только в мВБП у PD-L1-позитивных пациентов с gBRCA-мутацией (ОР = 0,45; 95% ДИ: 0,21–0,96;  $p < 0,04$ ) и не достигнуто достоверное преимущество в ОБ (ОР = 0,87; 95% ДИ: 0,26–2,85;  $p < 0,82$ ) [10]. С учетом результатов этого исследования, а также зарегистрированного показания для атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом в 1-й линии, Т. Ю. Семиглазова считает целесообразным использование этой комбинации у данной группы больных (при безрецидивном интервале не менее 12 месяцев) в качестве 1-й линии терапии, а PARP-ингибиторы рассматривает для 2-й линии [10].

В заключение Т. Ю. Семиглазова делает вывод о том, что BRCA-ассоциированный РМЖ в настоящее время выделен как самостоятельный биологический подтип РМЖ. В эру прецизионной медицины следует отдавать предпочтение биологически направленной таргетной терапии.

Краткий обзор клинических исследований EMBRACA и OlympriAD представила руководитель отделения химиотерапии МНИОИ имени П. А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии доктор медицинских наук Лариса Владимировна Бологина. Она привела данные открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы EMBRACA по сравнению эффективности и безопасности талазопариба со стандартными монорежимами химиотерапии по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин) у 431 пациентки с HER2-негативным (ТН или HR+) мПМЖ, имеющих герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Она также представила результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы OlympriAD, в котором изучалась эффективность олапариба по сравнению с терапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин) у больных BRCA-ассоциированным метастатическим HER2-негативным ПМЖ. Лариса Владимировна отметила, что оба клинических исследования имеют сходный дизайн и близкие критерии включения пациентов. В то же время при сравнительном анализе популяций можно обнаружить значимые различия в двух исследованиях. Так, в РКИ EMBRACA разрешалось включать пациентов с ECOG 2, талазопариб мог назначаться в 1–4-й линиях терапии, был допустим интервал после применения препаратов платины не менее 6 месяцев [9]. В то время как в РКИ OlympriAD включались пациенты с более сохранным функциональным статусом – ECOG 0–1, олапариб мог быть назначен в 1–3-й линиях терапии и был необходим более длительный интервал после применения препаратов платины – не менее 12 месяцев [11].

Таким образом, можно сделать вывод, что талазопариб применялся в более предпочтительной и отягощенной популяции больных.

Оба РКИ, и EMBRACA, и OlympriAD, оказались успешными, были достигнуты первичные цели исследований с сопоставимыми показателями относительного снижения риска прогрессирования заболевания по сравнению с терапией по выбору врача, которые составили 46 и 42% соответственно [9, 11].

Далее Лариса Владимировна предложила ответить на вопрос, можем ли мы считать талазопариб и олапариб равнозначными в разных подгруппах больных, оценив подгрупповые анализы РКИ EMBRACA и OlympriAD. Она отметила, что, безусловно, проведение непрямого сравнения имеет определенные ограничения, и тем не менее в ходе подобной оценки эксперты могут получить полезную информацию для практики. В РКИ EMBRACA преимущества в увеличении медианы ВВП при применении талазопариба, по сравнению с терапией по выбору врача, были статистически достоверны как у пациентов независимо от герминальной мутации (*BRCA1* и *BRCA2*) и биологического подтипа опухоли (HR+ и ТН). Кроме того, существенный выигрыш отмечен у крайне неблагоприятной группы больных с метастатическим поражением ЦНС (5,7 против 1,6 месяца;  $p = 0,00016$ ) [12]. В то же время олапариб в рамках РКИ OlympriAD показал несколько меньший выигрыш у пациентов с герминальной мутацией в гене *BRCA2* и у пациентов с люминальным ПМЖ. Небольшое число пациентов с метастазами в ЦНС,

включенное в исследование OlympriAD, не дало возможности достичь достоверности в преимуществе у этой подгруппы больных [11].

Лариса Владимировна отметила схожие результаты в обоих РКИ по влиянию на продолжительность с достижением медианы ОВ 19,3 месяца для обоих ингибиторов PARP талазопариба и олапариба и некоторые различия в эффективности в зависимости от линии терапии [13, 14].

В продолжение сравнения PARP-ингибиторов эксперт обратила внимание аудитории на сопоставимую частоту нежелательных явлений и отмены препаратов по причине токсичности, а также некоторые отличия профилей безопасности при сопоставимых требованиях мониторинга [9, 11].

Завершало симпозиум выступление Рашиды Вахидовны Орловой с докладом «Внедрение инновационных алгоритмов лечения в реальную практику. Пути преодоления административных барьеров». Эксперт отметила, что с 2021 года талазопариб (Талценна) включен в клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению рака молочной железы [2]. Препарат рекомендуется при HER2-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA*, получавших ранее неoadъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания [15]. Кроме того, решением комиссии Минздрава РФ от 5 февраля 2021 года препарат талазопариб (Талценна) рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП с 2022 года [16, 17]. На конкретном клиническом примере пациентки с абсолютными показаниями к приему талазопариба Рашида Вахидовна предложила четкий алгоритм действий, позволяющий врачу в условиях временного разрыва между действующими клиническими рекомендациями и не вступившим в силу обновленным перечнем ЖНВЛП на основании Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан» (п. 15, ст. 37) [18] по решению врачебной комиссии назначать пациенту лекарственный препарат, пока еще не включенный в перечень ЖНВЛП, по жизненным показаниям с обязательной выпиской рецепта со специальной отметкой «по решению врачебной комиссии». Рашида Вахидовна обратила внимание аудитории на возможности современной системы здравоохранения использовать для обеспечения онкологических пациентов лекарственными препаратами три источника финансирования – региональный бюджет, федеральный бюджет и бюджет ОМС. И несмотря на то что текущая организация доступа к лекарственному обеспечению требует времени для отображения изменений клинических рекомендаций на федеральном уровне и времени на вступление в силу изменений в перечни ЖНВЛП, изменений в модели КСГ после обновления клинических рекомендаций, ограничений для внедрения в широкую клиническую практику новых схем терапии для нуждающихся в них пациентов быть не должно.

Смешанный формат симпозиума сопровождался экспертным обсуждением ключевых вопросов. В рамках дискуссии все эксперты выразили единогласное мнение о необходимости расширения показаний для тестирования

наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, а именно включение для обязательного тестирования всех пациентов с метастатическим HER2-негативным РМЖ. Е. В. Артамонова считает необходимым определение методом ПЦР наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* также и для пациентов с ранним РМЖ, так как наличие или отсутствие мутации может влиять на объем оперативного вмешательства. Метод ПЦР для определения наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* должен стать таким же обязательным, как и метод ИГХ для пациенток с РМЖ, и должен входить в стандарты контроля качества оказания медицинской помощи пациентам с РМЖ.

По итогам дискуссии эксперты были единодушны в необходимости дополнительного использования NGS для ряда пациентов с отрицательным результатом теста ПЦР: с ТН РМЖ и (или) отягощенным семейным анамнезом и (или) установленным диагнозом билатерального РМЖ. В отношении учета возраста пациентов, которым необходимо рассмотреть дополнительное определение герминальных мутаций в генах *BRCA* методом NGS, мнения экспертов разошлись. Так, Л. В. Болотина считает необходимым проводить тестирование всем пациентам с метастатическим РМЖ, независимо от биологического подтипа, моложе 40 лет, в то время как Е. В. Артамонова – всем пациентам с метастатическим РМЖ моложе 50 лет.

По мнению же Т. Ю. Семиглазовой, NGS – это методика настоящего и будущего, и в России необходимо внедрять метод NGS по определению герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* для всех пациентов с метастатическим РМЖ и отрицательным ПЦР независимо от возраста, биологического подтипа и семейного анамнеза. Кроме того, эксперты считают важным оценить потенциальное число больных, которым может потребоваться определение герминальных мутаций в генах *BRCA* методом NGS в дополнение к ПЦР. Это целесообразно для правильного планирования финансирования обеих методик тестирования и закупки PARP-ингибиторов в рамках системы ОМС.

При сравнении двух PARP-ингибиторов талазопариба и олапариба эксперты сошлись во мнении, что эти препараты не взаимозаменяемы и имеют различия в эффективности и безопасности у разных подгрупп пациентов.

В заключение эксперты выразили надежду, что в будущем доказательная медицина поможет врачам влиять на формирование правильных административных решений и врачи в эру прецизионной медицины смогут отдавать предпочтение биологически направленной таргетной терапии. А внедрение PARP-ингибиторов талазопариба и олапариба в клиническую практику, безусловно, улучшит клинические результаты лечения gBRCA+ HER2-негативного метастатического РМЖ.

#### Список литературы / References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) Москва, 2018. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality) Moscow, 2018.
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/379_4)
- Mammary cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/379\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/379_4)
- F. Cardoso et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4. 2021.
- Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #352, 2020 (том 10). 09. Stenina M. B., Zhukova L. G., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A., Semiglazova T. Yu., Tyulyandin S. A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines #352, 2020 (volume 10)*. 09.
- Nadine M. Tung, Judy C. Boughey, Lori J. Pierce et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2020; <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- Клинические рекомендации РООМ «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. 2021. Clinical guidelines of the RPOM «Gold Standard» for the diagnosis and treatment of breast cancer. 2021.
- Liquan Wang, Shuyan Gao, Dianfang Li et al., CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2-breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J*. 2019; 00: 1–5. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>
- Lifton J. K., Rugo H. S., Ethl J., Hurvitz S. A., Goncalves A., Lee K. H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379 (8): 753–763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
- P Schmid, S Adams, HS Rugo, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 379 (2018), pp. 2108–2121 <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; 377 (6): 523–533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Hope S Rugo, Johannes Ethl, Sara A Hurvitz, Anthony Goncalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Lida A Mina, Sami Diab, Natasha E Woodward, Rinat Yerushalmi, Annabel Goodwin, Joanne L Blum, Miguel Martin, Ruben G W Quek, Lulia Cristina Tudor, Helen Bhattacharyya, Eric Gauthier, Jennifer K Lifton, Wolfgang Eiermann. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRA-CA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum*, Volume 4, Issue 1, February 2020, pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>
- Lifton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Goncalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ethl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020 Nov; 31 (11): 1526–1535. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
- Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. 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 Apr 1; 30 (4): 558–566. DOI: 10.1093/annonc/mdz012.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талзенна (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-006116 от 28.02.2020, изменение инструкции от 26.10.2020). Instructions for the medical use of the Talzenna medicinal product (registration certificate of the medicinal product for medical use LP-006116 dated 02.28.2020, change in the instruction from 10.26.2020).
- Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 4 августа 2021 года. Minutes of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for the provision of medical care dated August 4, 2021. <https://minzdrav.gov.ru/special/ministry/6110/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobodimiyh-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-of-4-avgusta-2021-goda>
- Проект распоряжения Правительства Российской Федерации об утверждении, вносимых в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. Draft decree of the Government of the Russian Federation on the approval of changes to the lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicinal products required for the provision of medical care. [https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-of-21-noyabrya-2011-g](https://minzdrav.gov.ru/ministry/6110/stranitsa-858/proekt-rasporjazyeniya-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ob-utverzhdenii-izmeneniya-vnosimiyh-v-perechni-lekarstvennyh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennyh-preparatov-neobodimiyh-dlya-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-2022)

