

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пертувиа, 420 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пертузумаб*.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30 мг пертузумаба.

Каждый флакон с 14 мл концентрата содержит 420 мг пертузумаба.

1 мл раствора после разведения содержит 3 мг пертузумаба для нагрузочной дозы и 1,6 мг пертузумаба для поддерживающей дозы (см. раздел 6.6.).

* Пертузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1.

Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая от бесцветного до светло-коричневого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пертувиа показан к применению у взрослых по следующим показаниям:

- *Метастатический рак молочной железы (РМЖ)*

В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа) при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

- *Неметастатический РМЖ*

В комбинации с трастузумабом и химиотерапией:

- в качестве неоадъювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) РМЖ (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего РМЖ;
- в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Общие рекомендации

До начала лечения препаратом Пертувия необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Терапия препаратом Пертувия должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Режим дозирования

Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ

Нагрузочная доза препарата Пертувия составляет 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и каждые 3 недели вводится поддерживающая доза препарата Пертувия 420 мг в виде 30–60-минутной инфузии.

После завершения каждой инфузии препарата Пертувия рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30–60 минут. Период наблюдения должен быть завершен до момента последующего введения трастузумаба или химиотерапии (см. раздел 4.4.).

Препарат Пертувия и трастузумаб должны применяться только последовательно. Препарат Пертувия и трастузумаб можно вводить в любой последовательности.

При применении в комбинации с препаратом Пертувия рекомендуются следующие режимы дозирования трастузумаба:

- в виде внутривенной капельной инфузии: нагрузочная доза – 8 мг/кг массы тела в течение 90 минут; затем через 3 недели и каждые последующие 3 недели вводится

поддерживающая доза – 6 мг/кг массы тела в течение 30–90 минут.

ИЛИ

- подкожно (п/к): фиксированная доза 600 мг каждые 3 недели независимо от массы тела пациента; нагрузочная доза не требуется.

Препараты группы таксанов

У пациентов, получающих таксаны, препарат Пертувия и трастузумаб следует вводить до введения таксана.

При применении в комбинации с препаратом Пертувия рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии, после чего препарат следует вводить каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела в последующих циклах может быть увеличена до 100 мг/м², если пациент одновременно не получает карбоплатин.

Антрациклины

У пациентов, получающих лечение по схеме на основе антрациклинов, препарат Пертувия и трастузумаб следует вводить после завершения полного курса антрациклинов.

Метастатический РМЖ

При появлении признаков прогрессирования заболевания или признаков неприемлемой токсичности лечение препаратом Пертувия в комбинации с трастузумабом и доцетакселом следует прекратить.

В рамках комбинированной терапии изучено применение доцетаксела в течение, как минимум, первых 6 циклов при отсутствии признаков прогрессирования заболевания или признаков неприемлемой токсичности. Решение о продолжении применения доцетаксела свыше 6 циклов принималось лечащим врачом.

Лечение препаратом Пертувия и трастузумабом можно продолжать и в случае отмены доцетаксела.

Неметастатический РМЖ

В качестве неoadъювантной терапии (предоперационной) препарат Пертувия рекомендуется вводить в течение 3–6 циклов в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в соответствии с выбранной схемой лечения (см. ниже).

Применение препарата Пертувия, трастузумаба и химиотерапии в качестве неoadъювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 4 цикла терапии препаратом Пертувия в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, затем 3 цикла постоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (FEC);

- 3 или 4 цикла предоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, затем 3 или 4 цикла терапии препаратом Пертувиа в комбинации с трастузумабом и доцетакселом;
- 6 циклов терапии препаратом Пертувиа, трастузумабом и доцетакселом в комбинации с карбоплатином (увеличение дозы доцетаксела более 75 мг/м² не рекомендовано);
- 4 цикла предоперационной терапии доксорубицином и циклофосфамидом каждые 2 недели (химиотерапия с сокращенными интервалами между введениями), затем 4 предоперационных цикла терапии препаратом Пертувиа в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.

Паклитаксел

При применении в комбинации с препаратом Пертувиа рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю.

Пациентам, начавшим применение препарата Пертувиа в комбинации с трастузумабом в качестве неоадьювантной терапии, следует продолжать лечение препаратом Пертувиа в комбинации с трастузумабом в качестве адьювантной терапии для завершения лечения продолжительностью 1 год (максимум 18 циклов).

В качестве адьювантной терапии (постоперационной) препарат Пертувиа следует вводить в комбинации с трастузумабом до момента, когда общая продолжительность терапии составит 1 год (максимум 18 циклов), или до прогрессирования заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Препарат Пертувиа в комбинации с трастузумабом применяют в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы, включающей стандартную химиотерапию на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащей терапией или без нее.

Введение препарата Пертувиа в комбинации с трастузумабом следует начинать в день 1 первого цикла таксан-содержащей химиотерапии и продолжать, в том числе и в случае отмены химиотерапии (см. раздел 5.1.).

Применение препарата Пертувиа в комбинации с трастузумабом в качестве адьювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 3 или 4 цикла терапии FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) или фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом (FAC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 4 цикла терапии доксорубицином и циклофосфамидом (AC) или эпирубицином и циклофосфамидом (EC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов

терапии паклитакселом 1 раз в неделю;

- 6 циклов терапии доцетакселом в комбинации с карбоплатином.

Пропуск дозы

Рекомендации в случае задержки или пропуска дозы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации в случае задержки или пропуска дозы

Время между двумя последовательными введениями	Пертувия	Трастузумаб	
		Внутривенно (в/в)	Подкожно (п/к)
< 6 недель	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 420 мг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 6 мг/кг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат п/к в фиксированной дозе 600 мг, не дожидаясь следующего планового введения.
≥ 6 недель	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 840 мг в виде в/в капельной инфузии в течение 60 минут. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде в/в капельной инфузии в течение 30–60 минут.	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг в виде в/в капельной инфузии в течение ~90 минут. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели в виде капельной в/в инфузии в течение 30–90 минут.	

Коррекция дозы

Препарат Пертувия следует отменить в случае отмены трастузумаба.

Не рекомендуется снижение дозы препарата Пертувия и трастузумаба (см. соответствующую общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП)).

Указания по коррекции дозы препаратов для химиотерапии приводятся в ОХЛП указанных лекарственных препаратов.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, терапия может быть продолжена при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Нарушение функции левого желудочка

При появлении любых признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности, применение препаратов Пертувия и трастузумаб следует прекратить как минимум на 3

недели. При подтверждении симптоматической сердечной недостаточности терапию препаратом Пертувиа необходимо отменить (см. раздел 4.4.).

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при нарушении функции левого желудочка

	ФВЛЖ° до начала терапии	Мониторинг ФВЛЖ° каждые:	Приостановить введение препарата Пертувиа и трастузумаба как минимум на 3 недели в случае снижения ФВЛЖ° до уровня:	Возобновить введение препарата Пертувиа и трастузумаба после 3-х недель в случае восстановления ФВЛЖ° до уровня:
Метастатический РМЖ	$\geq 50\%$	~12 недель	в каждом из случаев ниже:	в каждом из случаев ниже:
			$<40\%$ $40\%–45\%$, при условии, что ФВЛЖ° снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	$>45\%$ $40\%–45\%$, при условии, что ФВЛЖ° снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии
Неметастатический РМЖ	$\geq 55\%^*$	~12 недель (однократно во время неoadъювантной терапии)	$<50\%$, при условии, что ФВЛЖ° снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	в каждом из случаев ниже:
				$\geq 50\%$ При условии, что ФВЛЖ° снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии

° ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

*Необходимым условием начала терапии препаратом Пертувиа и трастузумабом после предшествующей химиотерапии антрациклинами является значение ФВЛЖ $\geq 50\%$.

Инфузионные реакции

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции (см. раздел 4.8.). Инфузию можно возобновить после разрешения симптомов. Лечение, включающее оксигенотерапию, применение бета-агонистов, антигистаминных или жаропонижающих препаратов, струйное внутривенное введение жидкости, также может помочь купировать симптомы.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Следует немедленно прекратить введение препарата и полностью отменить терапию в случае развития реакции гиперчувствительности (анафилаксии), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома 4 степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2.). Имеются ограниченные данные о применении препарата у пациентов в возрасте >75 лет. Информация об оценке безопасности препарата Пертувиа у пациентов пожилого возраста представлена в разделе 4.8.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекция дозы препарата Пертувиа у пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина (КК) 60–90 мл/мин) и средней (КК 30–60 мл/мин) степени тяжести не требуется. Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушениями функции печени

Эффективность и безопасность препарата Пертувиа у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Пертувиа у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Пертувиа вводят только внутривенно (в/в) капельно. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно запрещено.

Длительность инфузии при введении первой дозы должна составлять 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие можно проводить на протяжении 30–60 минут (см. раздел 4.4.).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пертузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Пертувиа) и номер серии.

Информация, представленная в данной общей характеристике лекарственного препарата, относится только к препарату Пертувиа.

Нарушение функции левого желудочка

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая пертузумаб, наблюдалось снижение ФВЛЖ. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) была выше при применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с применением только трастузумаба и химиотерапии. У пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше. В ходе адъювантной терапии большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности были зарегистрированы у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклинов (см. раздел 4.8.).

Применение пертузумаба не исследовалось у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <50%; застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при ранее наблюдавшемся снижении ФВЛЖ до значений <50% в ходе адъювантной терапии трастузумабом; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м².

ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Пертувиа и регулярно определять на фоне лечения (например, однократно в рамках неоадъювантного лечения и каждые 12 недель при адъювантной терапии или лечении метастатического заболевания) для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений (см. таблицу 2 в разделе 4.2.). Если ФВЛЖ снижается (см. таблицу 2 в разделе 4.2.) и не улучшается, или после повторной оценки происходит ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Пертувиа и трастузумаба, если только не будет принято решение, что польза их применения для конкретного пациента превышает риск.

Перед назначением препарата Пертувиа в комбинации с антрациклинами следует

тщательно оценить и взвесить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в каждом индивидуальном случае. Учитывая фармакологическое действие HER2-таргетных агентов и антрациклинов, следует ожидать более высокого риска кардиотоксичности при одновременном назначении препарата Пертувиа и антрациклинов, чем при их последовательном введении.

Последовательное применение пертузумаба (в комбинации с трастузумабом и таксанами) изучалось после применения эпирубина или доксорубина в составе различных схем химиотерапии на основе антрациклинов в исследованиях APHINITY и BERENICE. Однако данные по безопасности при одновременном назначении пертузумаба и антрациклинов ограничены. В исследовании TRYPHAENA пертузумаб назначали одновременно с эпирубином в качестве компонента схемы химиотерапии FEC (см. разделы 4.8. и 5.1.). Лечение низкими кумулятивными дозами эпирубина (до 300 мг/м²) получали только пациенты, ранее не получавшие химиотерапию. В данном исследовании характеристика риска кардиотоксичности комбинированного лечения была сравнима с результатами последовательного применения пертузумаба после химиотерапии по схеме FEC.

Инфузионные реакции

Развитие инфузионных реакций, в том числе с летальным исходом, было связано с применением пертузумаба (см. раздел 4.8.). При введении препарата Пертувиа следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 минут после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30–60 минут после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения признаков и симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной отмены препарата с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией (см. раздел 4.2.).

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и реакции с летальным исходом, наблюдались на фоне терапии пертузумабом (см. раздел 4.8.). В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Терапию препаратом Пертувиа следует отменить без дальнейшего возобновления в случае

развития реакции гиперчувствительности (анафилаксии), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома 4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (см. раздел 4.2.).

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получающих терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении, по сравнению с пациентами, получающими терапию только трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии (см. раздел 4.8.).

При терапии метастатического рака молочной железы минимальные значения числа нейтрофилов были схожи у пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, и у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел.

Более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов, получающих пертузумаб, была связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

Диарея

Применение пертузумаба может приводить к развитию тяжелой диареи. Диарея наиболее часто возникает при применении препарата в комбинации с химиотерапией препаратами таксанового ряда. Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет) имеют более высокий риск развития диареи по сравнению с более молодыми пациентами (< 65 лет). Лечение диареи осуществляется в соответствии со стандартной практикой и рекомендациями. Следует рассмотреть возможность раннего применения лоперамида, восполнения жидкости и электролитов, особенно у пожилых пациентов, а также в случае тяжелой или продолжительной диареи. Если состояние пациента не улучшается, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения пертузумабом. После достижения контроля над диареей лечение пертузумабом может быть возобновлено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Признаков фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом, доцетакселом, паклитакселом, гемцитабином, капецитабином, карбоплатином и эрлотинибом не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, включая женщин с детородным потенциалом,

которые являются половыми партнерами пациентов, получающих препарат, должны использовать надежные методы контрацепции во время и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии препаратом Пертувиа.

Беременность

В доклинических исследованиях пертузумаба у яванских макаков в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода (см. раздел 5.3.). Таким образом, применение пертузумаба беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия.

Лактация

Поскольку человеческий иммуноглобулин G (IgG) выделяется с грудным молоком человека, и вероятность всасывания и вреда для ребенка неизвестны, необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Пертувиа, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины (см. раздел 5.2.).

Фертильность

Специальных исследований фертильности у животных для оценки эффектов пертузумаба не проводилось. В исследованиях токсичности при многократном введении препарата, проведенных у яванских макаков, не было сделано определенных выводов о нежелательном воздействии на репродуктивные органы у самцов. Не наблюдалось нежелательных реакций у половозрелых самок яванских макаков, получавших пертузумаб (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Пертувиа оказывает небольшое влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Однако некоторые нежелательные реакции (такие как нейропатия, головокружение и прочие (см. раздел 4.8.)) могут оказывать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Пациентам, у которых имеются данные нежелательные реакции, рекомендовано воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто ($\geq 30\%$) в опорных клинических исследованиях были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: диарея, алопеция, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее часто ($\geq 10\%$) наблюдавшимися

нежелательными реакциями 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, были нейтропения и фебрильная нейтропения.

При применении в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами профиль безопасности препарата Пертувиа в целом остается неизменным, однако частоты и типы наиболее частых нежелательных реакций отличаются от таковых при монотерапии препаратом Пертувиа.

Табличное резюме нежелательных реакций

Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при изучении пертузумаба в следующих режимах:

- в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом РМЖ;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами в качестве неоадьювантной терапии местно-распространенного, отечно-инфильтративного или раннего РМЖ;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него в качестве адьювантной терапии раннего РМЖ.

Поскольку препарат Пертувиа использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между нежелательной реакцией и конкретным препаратом.

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$).

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших пертузумаб в клинических исследованиях[^] и в пострегистрационный период[†]

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Паронихия Инфекция верхних дыхательных путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Фебрильная нейтропения [*] , нейтропения, лейкопения, анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень часто	Инфузионная реакция ^{00, *}
	Часто	Гиперчувствительность ^{0, *} Гиперчувствительность к лекарственному препарату ^{0, *}
	Нечасто	Анафилактическая реакция ^{0, *}

	Редко	Синдром высвобождения цитокинов ⁰⁰
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Редко	Синдром лизиса опухоли [†]
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая нейропатия, головная боль, дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Гиперсекреторное слезоотделение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Нарушение функции левого желудочка ^{**}
	Нечасто	Застойная сердечная недостаточность ^{**}
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Прилив жара
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель, эпистаксис, одышка
	Нечасто	Интерстициальная болезнь легких, плевральный выпот
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, рвота, стоматит, тошнота, запор, диспепсия, боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia, сыпь, поражение ногтя, зуд, сухость кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Миалгия, артралгия, боль в конечности
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистых оболочек, периферический отек, пирексия, усталость, астения
	Часто	Озноб, боль, отек

[^] В таблице 3 представлены объединенные данные за весь период лечения в исследовании CLEOPATRA (срез данных 11 февраля 2014 года; среднее количество циклов пертузумаба – 24); за период неоадьювантной терапии в исследовании NEOSPHERE (среднее количество циклов пертузумаба – 4, во всех группах лечения) и в исследовании TRYRNAENA (среднее количество циклов пертузумаба – 3–6 в группах лечения) и за период лечения в исследовании APHINITY (среднее количество циклов пертузумаба – 18).

* В том числе с летальным исходом.

** Для общего периода терапии в 4 исследованиях. Частота дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражает предпочтительные термины MedDRA, зарегистрированные в отдельных исследованиях.

⁰ Гиперчувствительность/анафилактические реакции выделены на основании терминов группы.

⁰⁰ Инфузионные реакции включают несколько различных состояний в пределах временного интервала (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже).

[†] Нежелательные реакции, возникшие при пострегистрационном применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции левого желудочка

У пациентов с метастатическим раком молочной железы частота нарушения функции левого желудочка и частота симптоматического нарушения функции левого желудочка на фоне применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (6,6% и 1,5%, соответственно) были ниже, чем на фоне применения только трастузумаба и доцетаксела (8,6% и 1,8%, соответственно).

На фоне неоадъювантной терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (4 предоперационных цикла) наблюдалась более высокая частота нарушения функции левого желудочка, чем на фоне неоадъювантного лечения только трастузумабом и доцетакселом (7,5% и 1,9%, соответственно). При применении только пертузумаба и трастузумаба зарегистрирован случай развития симптоматического нарушения функции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность).

На фоне неоадъювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом в течение 3 циклов перед операцией, которым предшествовали 3 цикла терапии FEC, частота нарушения функции левого желудочка составила 9,3%, а частота симптоматического нарушения функции левого желудочка – 1,3%.

На фоне неоадъювантной терапии пертузумабом, трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином частота нарушения функции левого желудочка составила 6,6%, а частота симптоматического нарушения функции левого желудочка составила 1,3%.

На фоне неоадъювантной терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и паклитакселом после предшествующей химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами частота симптоматического нарушения функции левого желудочка III/IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (застойной сердечной недостаточности по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 1,5%.

Случаев симптоматического нарушения функции левого желудочка у пациентов, получавших терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC, отмечено не было (0%).

Частота бессимптомного нарушения функции левого желудочка (предпочтительный термин – снижение фракции выброса по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% у пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем пертузумаб в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3,5% у пациентов, получавших терапию пертузумабом, трастузумабом и

доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC.

При применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (таксан-содержащая химиотерапия в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него) в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы частота симптоматической сердечной недостаточности (III/IV класса по классификации NYHA) со снижением ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня $< 50\%$ составила $< 1\%$ ($0,8\%$ – у пациентов, получавших пертузумаб и у $0,4\%$ пациентов, получавших плацебо). Из общего количества пациентов, у которых развилась симптоматическая сердечная недостаточность, у $62,5\%$ пациентов, получавших пертузумаб, и у $66,7\%$ пациентов, получавших плацебо, к моменту окончания сбора данных, явление разрешилось (показатель ФВЛЖ поднялся до уровня выше 50% после двух последовательных измерений).

Большинство явлений зарегистрировано у пациентов, получавших антрациклины. Бессимптомное и слабовыраженное снижение ФВЛЖ на 10% от исходного уровня и до $< 50\%$ (класс II по классификации NYHA) составило $2,7\%$ у пациентов, получавших пертузумаб, и у $2,9\%$ пациентов, получавших плацебо, из которых у $84,4\%$ пациентов, получавших пертузумаб, и у $87,0\%$ пациентов, получавших плацебо, к моменту сбора данных явление разрешилось.

Инфузионные реакции

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, острые инфузионные реакции и синдром высвобождения цитокинов, развитие которых произошло в процессе инфузии или в день инфузии, были отнесены к инфузионным реакциям.

На фоне терапии метастатического рака молочной железы, после введения только пертузумаба большинство инфузионных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести и наблюдались приблизительно у $13,2\%$ пациентов. Наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1,0\%$) были повышение температуры тела, астения, озноб, повышенная утомляемость, гиперчувствительность, рвота и головная боль.

После одновременного (в один день) введения пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела, начиная со второго цикла терапии, наиболее частыми ($\geq 1,0\%$) инфузионными реакциями были повышенная утомляемость, дисгевзия (искажение вкусового восприятия), гиперчувствительность, миалгия, рвота (см. раздел 4.4.).

На фоне неоадъювантной и адъювантной терапии раннего рака молочной железы инфузионные реакции были зарегистрированы у $18,6\%$ – $25,0\%$ пациентов в первый день введения пертузумаба (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Характер и степень тяжести инфузионных реакций, большинство из которых были легкой и средней степени тяжести, соответствовали таковым, наблюдавшимся при терапии метастатического

рака молочной железы.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

У пациентов с метастатическим раком молочной железы общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии составила 9,3% после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и 11,3% после одновременного введения пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела; из них 2,5% и 2,0% соответственно характеризовались 3 и 4 степенью тяжести по классификации NCI-CTCAE. В общей сложности у 2 пациентов после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и у 4 пациентов после одновременного введения пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела развилась анафилаксия.

В целом, большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. По результатам анализа реакций гиперчувствительности при изменении режимов дозирования препаратов, установлено, что реакции гиперчувствительности были связаны с инфузиями доцетаксела. На фоне неoadъювантной и адъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной. Случаи анафилаксии зафиксированы у 2 пациентов, получавших неoadъювантную терапию пертузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед хирургической операцией.

В целом, общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была выше при применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином как в ходе неoadъювантной (13,2%), так и в ходе адъювантной (7,6%) терапии. При этом у 2,6% и 1,3% пациентов соответственно наблюдались реакции 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

Большинство пациентов с метастатическим раком молочной железы в обеих группах лечения имели, по крайней мере, один эпизод лейкопении (у 63,0% пациентов в группе пертузумаба и у 58,3% пациентов в группе плацебо), в большинстве случаев наблюдалась нейтропения (см. раздел 4.4.). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 13,7% пациентов, получавших пертузумаб, и у 7,6% пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения доля пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, была наиболее высокой на первом цикле терапии и постепенно снижалась в дальнейшем. Повышенная частота фебрильной нейтропении наблюдалась среди пациентов азиатской популяции в обеих группах лечения по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов. Среди пациентов азиатской популяции частота фебрильной нейтропении была выше в группе пертузумаба (25,8%) по сравнению с группой плацебо (11,3%).

В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8,4% пациентов, получавших лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом в неоадьювантном режиме, по сравнению с 7,5% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 17,1% пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с химиотерапией по схеме TCH (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) в неоадьювантном режиме, а также у 9,3% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FEC. В исследовании TRYPHAENA частота развития фебрильной нейтропии была выше у пациентов, которые получили 6 циклов пертузумаба по сравнению с пациентами, которые получили 3 цикла лечения, независимо от назначенной химиотерапии. Как и в исследовании метастатического рака молочной железы, в обоих исследованиях терапии в неоадьювантном режиме у пациентов азиатской популяции нейтропения и фебрильная нейтропения наблюдалась чаще по сравнению с другими пациентами. В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8,3% пациентов азиатской популяции, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме, по сравнению с 4,0% пациентов азиатской популяции, получавших трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме.

При адьювантной терапии фебрильная нейтропения наблюдалась у 12,1% пациентов, получавших лечение пертузумабом, и у 11,1% пациентов, получавших плацебо. Как и в других исследованиях, фебрильная нейтропения наблюдалась чаще у пациентов азиатской популяции, получавших пертузумаб в адьювантном режиме, по сравнению с пациентами других рас (у 15,9% пациентов, получавших пертузумаб и у 9,9% пациентов, получавших плацебо).

Диарея

При метастатическом раке молочной железы диарея развивалась у 68,4% пациентов, получавших пертузумаб и у 48,7% пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4.). Большинство событий были легкой и средней степени тяжести и развились в первые циклы лечения. Частота развития диареи 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE составила 9,3% у пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 5,1% у пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности самого длинного эпизода диареи составила 18 дней у пациентов, получавших пертузумаб, и 8 дней у пациентов, получавших плацебо. Случаи диареи хорошо поддавались профилактическому лечению противодиарейными препаратами.

В исследовании NEOSPHERE диарея развивалась у 45,8% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме, по сравнению с 33,6%

пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA диарея развивалась у 72,3% пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме, и у 61,4% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FEC. В обоих исследованиях большинство случаев были легкой или средней степени тяжести. На фоне адьювантного лечения диарея чаще наблюдалась у пациентов, получавших пертузумаб (71,2%) по сравнению с группой плацебо (45,2%). Диарея ≥ 3 степени тяжести была зарегистрирована у 9,8% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 3,7% пациентов из группы плацебо. Большинство зарегистрированных случаев были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее высокая частота диареи (всех степеней тяжести) была зарегистрирована в период применения таргетной терапии в комбинации с таксанами (у 61,4% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 33,8% пациентов из группы плацебо). Диарея наблюдалась значительно реже после прекращения химиотерапии: у 18,1% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 9,2% пациентов из группы плацебо после завершения химио- и таргетной терапии.

Сыпь

При метастатическом раке молочной железы сыпь развивалась у 51,7% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 38,9% пациентов, получавших плацебо. Большинство событий были 1 или 2 степени тяжести, развились в течение первых двух циклов терапии и поддавались стандартной терапии (местное или пероральное лечение акне).

В исследовании NEOSPHERE сыпь развивалась у 40,2% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме, по сравнению с 29,0% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA сыпь развивалась у 36,8% пациентов, принимавших пертузумаб в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме, и у 20,0% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FEC. Частота развития сыпи была выше у пациентов, получивших 6 циклов пертузумаба, по сравнению с пациентами, получившими 3 цикла, независимо от назначенной схемы химиотерапии.

На фоне адьювантного лечения сыпь развивалась у 25,8% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 20,3% пациентов из группы плацебо. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

При метастатическом раке молочной железы, частота случаев нейтропении 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) была сравнима в двух группах лечения

(у 86,3% пациентов, получавших пертузумаб, и у 86,6% пациентов, получавших плацебо, включая нейтропению 4 степени тяжести у 60,7% и 64,8% пациентов, соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота развития нейтропении 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) составила 74,5% у пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме, по сравнению с 84,5% у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, в том числе 50,9% и 60,2% пациентов с нейтропенией 4 степени тяжести, соответственно. В исследовании TRYPHAENA частота развития нейтропении 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) составила 85,3% у пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме, и 77,0% у пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FEC, включая 66,7% и 59,5% пациентов с нейтропенией 4 степени тяжести, соответственно.

На фоне адьювантного лечения частота развития нейтропении 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 4) составила 40,6% у пациентов, получавших лечение пертузумабом, трастузумабом и химиотерапии, по сравнению с 39,1% пациентов, получавших плацебо, трастузумаб и химиотерапию, включая 28,3% и 26,5% пациентов с нейтропенией 4 степени тяжести, соответственно.

Данные об отклонениях со стороны лабораторных показателей в пострегистрационном периоде согласуются с данными, полученными в клинических исследованиях.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Частота развития следующих нежелательных реакций всех степеней тяжести, а именно: снижение аппетита, анемия, уменьшение массы тела, астения, дисгевзия, периферическая нейропатия, гипомagneмия и диарея, была, как минимум, на 5% выше у пациентов ≥ 65 лет по сравнению с пациентами < 65 лет. Данные о применении пертузумаба у пациентов > 75 лет ограничены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29.

Факс: +375 (17) 242-00-29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства
Здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135.

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Максимальная переносимая доза препарата Пертувиа не установлена. Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

Лечение

В случае передозировки необходимо внимательно наблюдать за пациентами с целью обнаружения признаков или симптомов нежелательных реакций и назначения соответствующего симптоматического лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа).

Код АТХ: L01FD02

Механизм действия

Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептор эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Таким образом, пертузумаб ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

Угнетение данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа, и ожидается, что, как и другие моноклональные антитела, пертузумаб практически не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека.

Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения пертузумаба у пациентов с HER2-положительным РМЖ была подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы и в несравнительном исследовании II фазы при метастатическом РМЖ, в двух рандомизированных исследованиях II фазы в рамках неoadъювантной терапии у пациентов с ранним РМЖ (одно из них было контролируемым), в нерандомизированном исследовании II фазы в рамках неoadъювантной терапии и в рандомизированном исследовании III фазы в рамках адъювантной терапии.

В описанных ниже исследованиях гиперэкспрессию HER2 определяли в центральной лаборатории. Гиперэкспрессия определялась как 3+ балла по результатам иммуногистохимии (ИHC) или степень амплификации $\geq 2,0$ по результатам метода *in situ* гибридизации (ISH).

Метастатический РМЖ

Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

Исследование CLEOPATRA (WO20698) представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы с участием 808 пациентов с метастатическим или местно-рецидивирующим неоперабельным РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2. В него не включали пациентов с клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.). Отсутствуют данные о влиянии пертузумаба на метастазы в головном мозге по причине невключения таких пациентов. Имеется очень ограниченное количество данных по пациентам с неоперабельными местными рецидивами опухоли. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения плацебо в комбинации с трастузумабом и доцетакселом или пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Пертузумаб и трастузумаб применяли в стандартной дозе по 3-недельной схеме. Пациенты получали пертузумаб и трастузумаб до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или возникновения признаков неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили в начальной дозе 75 мг/м² путем в/в инфузии каждые 3 недели в течение по меньшей мере 6 циклов. Дозу доцетаксела можно было повышать до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при хорошей переносимости начальной дозы.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), оцениваемая независимым экспертным учреждением (НЭУ) и определяемая как время от даты рандомизации до даты прогрессирования заболевания или смерти (по любой причине), если смерть наступала в течение 18 недель после последней оценки опухоли. Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись общая выживаемость (ОВ), ВБП (по оценке исследователя), частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа и время до прогрессирования симптомов в соответствии с Опросником оценки качества жизни FACT B.

Примерно у половины пациентов в каждой группе был положительный по гормональным рецепторам статус заболевания (положительный по эстроген-рецепторам (ER-положительный) и/или положительный по прогестерон-рецепторам (PgR-положительный)), и примерно половина пациентов в каждой группе лечения ранее получали адъювантную или неадъювантную терапию. Большинство пациентов ранее получали терапию антрациклином, а 11% пациентов ранее получали трастузумаб.

В общей сложности, 43% пациентов в обеих группах лечения ранее получали лучевую терапию.

Медиана исходного показателя ФВЛЖ составляла 65,0% (диапазон 50–88%) у пациентов в

обеих группах.

Результаты оценки эффективности, полученные в исследовании CLEOPATRA, приведены в таблице 4. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение ВБП по оценке НЭУ в группе пертузумаба по сравнению с группой плацебо. Результаты ВБП по оценке исследователя были сходны с показателями ВБП по оценке НЭУ.

Таблица 4. Резюме эффективности по результатам исследования CLEOPATRA

Параметр	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел n=406	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел n=402	ОР (95% ДИ)	р-значение
ВБП (независимая оценка) – первичная конечная точка* Количество пациентов с явлением Медиана, месяцы	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
ОВ – вторичная конечная точка** Количество пациентов с явлением Медиана, месяцы	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Вторичная конечная точка: частота объективного ответа[^] (ЧОО) Количество пациентов с явлением Пациенты, у которых был достигнут ответ на терапию*** 95% ДИ в отношении ЧОО Полный ответ (ПО) Частичный ответ (ЧО) Стабилизация заболевания (СЗ) Прогрессирование заболевания (ПЗ)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Разница в ЧОО: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Продолжительность ответа^{†^} n= Медиана, недели 95% ДИ в отношении медианы	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

* Первичный анализ ВБП, дата среза данных 13 мая 2011 г.

** Общий анализ выживаемости, зависящей от событий, дата среза данных 11 февраля 2014 г.

*** Пациенты с наилучшим ОВ, т. е. с подтвержденным ПО или ЧО согласно критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение).

† Оценено у пациентов с наилучшим общим ответом, включая ПО и ЧО.

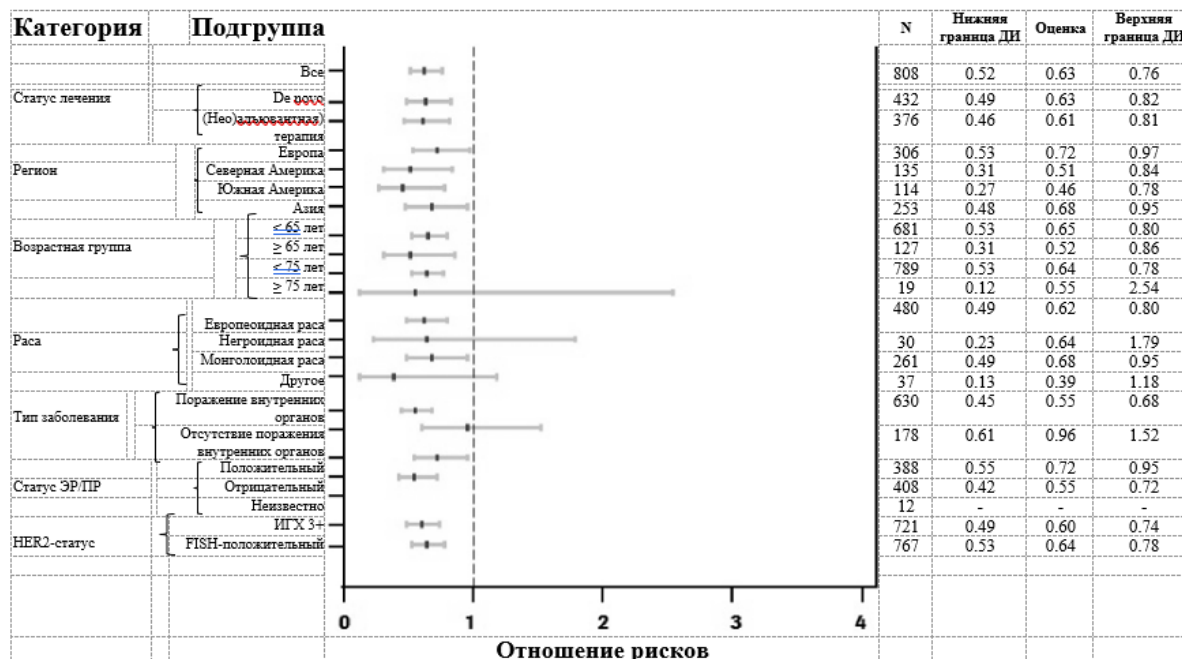
[^] Частоту объективного ответа и длительность ответа определяли с учетом результатов оценок опухоли, проанализированных НЭУ.

Сходные результаты были получены в заранее определенных подгруппах пациентов, включая подгруппы, выделенные по признакам региона и полученной ранее адъювантной/неoadъювантной терапии или наличия впервые выявленного метастатического РМЖ (см. рисунок 1).

В ходе ретроспективного поискового анализа было установлено, что у пациентов, ранее

получавших трастузумаб (n = 88), отношение рисков для ВВП по оценке НЭУ составляло 0,62 (95% ДИ 0,35; 1,07), по сравнению с 0,60 (95% ДИ 0,43; 0,83) у пациентов, ранее получавших терапию, не включавшую трастузумаб (n = 288).

Рисунок 1. ВВП по оценке НЭУ по подгруппам пациентов

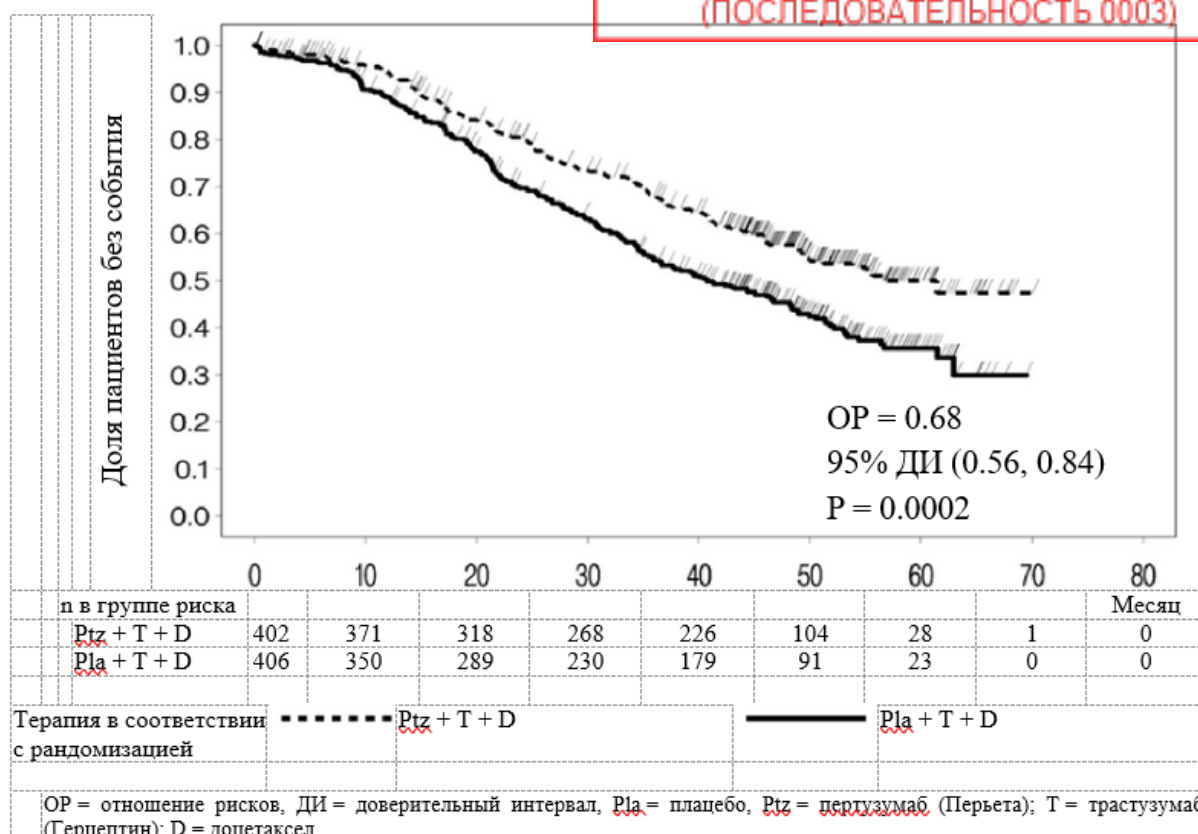


Окончательный анализ ОВ, зависящей от событий, был проведен после смерти 389 пациентов (221 пациент в группе плацебо и 168 пациентов в группе пертузумаба). Сохранялось статистически значимое улучшение ОВ в группе пертузумаба, ранее зарегистрированное в ходе промежуточного анализа ОВ (проведенного через один год после первичного анализа) (ОР 0,68; p = 0,0002 лог-ранговый критерий). Медиана времени до наступления смерти составляла 40,8 месяца в группе плацебо, и 56,5 месяца в группе пертузумаба (см. таблицу 4, рисунок 2).

Описательный анализ ОВ, проведенный в конце исследования, когда 515 пациентов умерли (280 пациентов в группе, получавшей лечение плацебо, и 235 пациентов в группе, получавшей лечение пертузумабом), продемонстрировал, что у пациентов, получавших лечение пертузумабом, было зарегистрировано статистически значимое улучшение ОВ, которое сохранялось в течение длительного периода времени после медианы последующего наблюдения 99 месяцев (ОР = 0,69; p<0,0001, лог-ранговый критерий; медиана времени до наступления смерти 40,8 месяца [группа, получавшая лечение плацебо] по сравнению с 57,1 месяца [группа, получавшая лечение пертузумабом]).

Выживаемость, оцененная через 8 лет наблюдения, составляла 37% в группе пертузумаба, и 23% в группе плацебо.

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости, зависящей от событий



Не наблюдалось статистически значимой разницы между группами лечения в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, которое оценивали по времени до прогрессирования симптомов по подшкале FACT-B TOI-PFB.

Дополнительные подтверждающие данные клинических исследований

Исследование BO17929 – несравнительное исследование у пациентов с метастатическим РМЖ.

BO17929 – нерандомизированное исследование II фазы у пациентов с метастатическим РМЖ, у которых опухоли прогрессировали на фоне лечения трастузумабом. В результате лечения пертузумабом и трастузумабом частота ответа составила 24,2%. При этом еще у 25,8% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, продлившаяся, по меньшей мере, 6 месяцев, что указывает на активность пертузумаба после прогрессирования заболевания на фоне лечения трастузумабом.

Ранний РМЖ

Неоадьювантная терапия

В рамках неоадьювантной терапии местно-распространенный и отечно-инфильтративный РМЖ относят к заболеваниям с высоким риском рецидива независимо от статуса гормональных рецепторов. При раннем РМЖ при оценке риска следует учитывать размер опухоли, стадию, статус по гормональным рецепторам и наличие метастазов в

лимфатических узлах.

Показание к применению в качестве неоадьювантной терапии РМЖ основано на продемонстрированном увеличении частоты полного патоморфологического ответа и на тенденции к увеличению ВБП. Тем не менее, эти показатели не указывают на наличие преимуществ в плане долгосрочных исходов, таких как ОВ или выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ), и не позволяют измерить данные преимущества.

Исследование WO20697 (NEOSPHERE)

Исследование NEOSPHERE – многоцентровое, международное, рандомизированное, контролируемое исследование II фазы с применением пертузумаба с участием 417 взрослых женщин с впервые диагностированным HER2-положительным ранним РМЖ, отечно-инфильтративным или местно-распространенным (T2-4d; диаметр первичной опухоли >2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включали пациентов с метастазами, двусторонним РМЖ или клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.) или ФВЛЖ <55%. Большинство пациентов были младше 65 лет.

Пациенты были рандомизированы для лечения согласно одной из следующих неоадьювантных схем в течение 4 циклов до проведения операции:

- трастузумаб плюс доцетаксел;
- пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел;
- пертузумаб плюс трастузумаб;
- пертузумаб плюс доцетаксел.

При рандомизации пациентов стратифицировали по типу РМЖ (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по гормональному статусу заболевания (ER-положительный или PgR-положительный).

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые 3 недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. Доцетаксел вводили в/в в начальной дозе 75 мг/м², а затем в дозе 75 мг/м² или 100 мг/м² (при условии переносимости) каждые 3 недели. После операции все пациенты получали 3 цикла лечения 5-фторурацилом (600 мг/м²), эпирубицином (90 мг/м²), циклофосфамидом (600 мг/м²) в/в каждые три недели и трастузумаб в/в каждые три недели до завершения одного года терапии. Пациенты, получавшие до операции только пертузумаб плюс трастузумаб, впоследствии получали FEC и доцетаксел после операции.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота достижения полного патоморфологического ответа (пПО) в молочной железе (ypT0/is). Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись частота клинического ответа, частота операций с

сохранением молочной железы (только для опухолей T2–3), ВБПЗ и ВБП. Дополнительным критерием пПО учитывалось состояние лимфатических узлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы (медиана возраста составляла 49–50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы (71%)). Все пациенты были женского пола. У 7% пациентов был отечно-инфильтративный РМЖ, у 32% – местно-распространенный РМЖ, а у 61% - операбельный РМЖ. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе наблюдался положительный по гормональным рецепторам статус заболевания (определяемый как ER-положительный и/или PgR-положительный).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5. Статистически и клинически значимое повышение частоты пПО (ypT0/is) наблюдалось у пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45,8% и 29,0%, значение $p = 0,0141$). Закономерность результатов наблюдалась независимо от определения пПО. Считается, что различие частоты пПО с большой долей вероятности соответствует клинически значимому различию долгосрочных исходов и подтверждается положительными тенденциями в плане ВБП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,34–1,40) и ВБПЗ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,28–1,27).

Наблюдались более низкая частота пПО и менее выраженная польза при применении пертузумаба (пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в сравнении с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел) в подгруппе пациентов с опухолями, положительными по гормональным рецепторам (различие пПО для молочной железы составляло 6%), чем у пациентов с опухолями, отрицательными по гормональным рецепторам (различие пПО для молочной железы составляло 26,4%).

Наблюдалась сходная частота пПО у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком. Число пациентов с отечно-инфильтративным РМЖ было слишком мало, чтобы сделать определенные выводы, но наблюдалась более высокая частота пПО у пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Исследование TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA – многоцентровое, рандомизированное, клиническое исследование II фазы с участием 225 взрослых женщин с HER2-положительным местно-распространенным, операбельным или отечно-инфильтративным РМЖ (T2-4d; диаметр первичной опухоли >2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включали пациентов с метастазами, двусторонним РМЖ или клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.) или

ФВЛЖ <55%. Большинство пациентов были младше 65 лет. Пациенты были рандомизированы для лечения согласно одной из следующих трех неоадьювантных схем до проведения операции:

- 3 цикла лечения FEC, после которых следовали 3 цикла лечения доцетакселом. Все эти препараты применялись одновременно с пертузумабом и трастузумабом.
- 3 цикла монотерапии FEC, после которых следовали 3 цикла лечения доцетакселом с одновременным применением пертузумаба и трастузумаба.
- 6 циклов лечения по схеме ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) в комбинации с пертузумабом.

Рандомизация была стратифицирована по типу РМЖ (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по гормональному статусу заболевания (ER-положительный и/или PgR-положительный.)

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые 3 недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. FEC (5-фторурацил (500 мг/м²), эпирубицин (100 мг/м²), циклофосфамид (600 мг/м²)) вводили в/в один раз в три недели в течение 3 циклов. Доцетаксел вводили методом в/в инфузии в начальной дозе 75 мг/м² один раз в три недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы. Однако в группе пертузумаба в комбинации с ТСН доцетаксел вводили в/в в дозе 75 мг/м² (без возможности увеличения дозы) с в/в введением карбоплатина (AUC 6) каждые три недели. После операции все пациенты получали трастузумаб в/в один раз в три недели до завершения одного года терапии.

Первичной конечной точкой исследования была безопасность со стороны сердца в течение периода неоадьювантной терапии. Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись частота пПО в молочной железе (ypT0/is), ВБПЗ, ВБП и ОВ.

Демографические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы (медиана возраста составляла 49–50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы (77%)). Все пациенты были женского пола. У 6% пациентов был отечно-инфильтративный РМЖ, у 25% – местно-распространенный РМЖ и у 69% – операбельный РМЖ, причем примерно у половины пациентов в каждой группе лечения был зарегистрирован ER-положительный и/или PgR-положительный статус заболевания.

В сравнении с опубликованными данными по сходным схемам терапии без применения пертузумаба высокая частота пПО наблюдалась во всех 3 группах терапии (см. таблицу 5). Схожие результаты наблюдались независимо от определения пПО. Показатели частоты пПО были ниже в подгруппе пациентов с положительным по гормональным рецепторам

статусом заболевания (диапазон составлял 46,2–50,0%), чем у пациентов с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания (диапазон 65,0–83,8%).

Наблюдалась сходная частота пПО у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком. Число пациентов с отечно-инфильтративным РМЖ было слишком мало, чтобы сделать определенные выводы относительно данной подгруппы.

Таблица 5. NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): Обзор эффективности (ITT популяция)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Параметр	Трастузумаб + Доцетаксел N=107	Пертузумаб+ Трастузумаб + Доцетаксел N=107	Пертузумаб+ Трастузумаб N=107	Пертузумаб + Доцетаксел N=96	Пертузумаб + Трастузумаб + FEC → Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел N=73	FEC → Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел N=75	Пертузумаб + TCH N=77
Частота пПО в молочной железе (ypT0/is) n (%) [95% ДИ] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Различие частоты пПО ² [95% ДИ] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	НП	НП	НП
р-величина (с поправкой Саймса для критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля) ⁴		0,0141 (vs. Трастузумаб + Доцетаксел)	0,0198 (vs. Трастузумаб + Доцетаксел)	0,0030 (vs. Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел)	НП	НП	НП
Частота пПО в молочной железе и лимфатическом узле (ypT0/is N0) n (%) [95% ДИ]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% ДИ]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Клинический ответ ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

Схема FEC: 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; схема ТСН: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб.

¹ 95% ДИ для одного биномиального образца с использованием метода Пирсона-Клоппера.

² Терапию по схеме пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел и пертузумаб+трастузумаб сравнивают со схемой трастузумаб+доцетаксел, в то время как пертузумаб+доцетаксел сравнивают со схемой пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел

³ Приблизительный 95% ДИ для разницы двух частот ответа с использованием метода Хаука-Андерсона.

⁴ Значение p в соответствии с критериями Кохрана-Мантеля-Гензеля с поправкой Саймса на множественность.

⁵ Показан клинический ответ для пациентов с наилучшим общим ответом (ПО или ЧО) в течение периода неoadъювантной терапии (в первичной опухоли молочной железы).

Исследование BERENICE (WO29217)

BERENICE – это нерандомизированное, открытое, многоцентровое, международное исследование II фазы с участием 401 пациента с HER2-положительным местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним HER2-положительным РМЖ (диаметр первичных опухолей >2 см или поражены лимфатические узлы).

Исследование BERENICE включало две параллельные группы пациентов. Пациентам с рекомендованным неoadъювантным лечением трастузумабом в комбинации с антрациклин/таксансодержащей химиотерапией, до операции было назначено лечение по одной из двух следующих схем:

Когорта А – 4 цикла терапии AC (доксорубицин, циклофосфамид) с введением препаратов каждые 2 недели (с сокращенным интервалами между введениями), затем 4 цикла лечения пертузумабом в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.

Когорта В – 4 цикла терапии по схеме FEC, затем 4 цикла пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

После операции все пациенты получали пертузумаб и трастузумаб в/в один раз в 3 недели до завершения одного года терапии.

Первичной конечной точкой исследования BERENICE была безопасность со стороны сердца в течение периода неoadъювантной терапии. Первичная конечная точка безопасности со стороны сердца, т. е. частота развития дисфункции левого желудочка III/IV классов по NYHA и снижение ФВЛЖ, соответствовала ранее полученным данным в условиях неoadъювантной терапии (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Адъювантная терапия

В условиях адъювантной терапии в соответствии с данными, полученными в исследовании APHINITY, пациенты с HER2-положительным ранним РМЖ с высоким риском рецидива определяются как пациенты с поражением лимфатических узлов или с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания.

Исследование APHINITY (BO25126)

APHINITY – это многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 4804 пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ после резекции первичной опухоли до рандомизации. Пациенты были рандомизированы для получения пертузумаба или плацебо в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в адъювантном режиме. Исследователи выбирали для отдельных пациентов одну из следующих схем химиотерапии с/без антрациклинов:

- 3 или 4 цикла по схеме FEC или по схеме FAC, с последующими 3 или 4 циклами доцетаксела или 12 циклами паклитаксела еженедельно;
- 4 цикла по схеме AC или EC (эпирубицин, циклофосфамид), с последующими 3 или 4 циклами доцетаксела или 12 циклами паклитаксела еженедельно;
- 6 циклов доцетаксела в комбинации с карбоплатином.

Пертузумаб и трастузумаб вводили в/в (см. раздел 4.2.) каждые 3 недели, начиная с 1-го дня первого цикла терапии, содержащей таксаны, в общей сложности в течение 52 недель (максимум 18 циклов) или до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или развития признаков неприемлемой токсичности. 5-фторурацил, эпирубицин, доксорубицин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин вводили в стандартных дозах. После завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с локальными клиническими стандартами.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБПИЗ), которая определялась как время от момента рандомизации до первого появления ипсилатерального местного или регионарного рецидива инвазивного РМЖ, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного РМЖ или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками оценки эффективности были показатели ВБПИЗ, включая вторую первичную злокачественную опухоль не молочной железы, ОВ, ВБПЗ, период времени без рецидивов (ВБР) и период времени без отдаленных рецидивов (ВБОР).

Демографические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составила 51 год. Более 99% пациентов были женского пола. У большинства пациентов были поражены лимфатические узлы (63%) и/или был положительный по гормональным рецепторам статус заболевания (64%). Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (71%).

Медиана последующего наблюдения составила 45,4 месяца, после чего результаты исследования APHINITY показали снижение риска рецидива или смерти на 19% у пациентов, рандомизированных в группу пертузумаба по сравнению с группой плацебо (ОР = 0,81; 95% ДИ 0,66, 1,0; значение p 0,0446).

После медианы периода последующего наблюдения 101,2 месяца (8,4 года), к моменту третьего промежуточного анализа ОВ, число случаев смертельного исхода среди пациентов, рандомизированных в группу пертузумаба, составило 168 (7,0%) по сравнению с 202 случаями (8,4%) в группе плацебо; ОР = 0,83, 95% ДИ [0,68; 1,02].

Результаты эффективности в исследовании APHINITY представлены в таблице 6 и на рисунке 3.

Таблица 6. Общая эффективность (ITT популяция)

	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия N=2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия, N=2404
Первичная конечная точка		
ВБПИЗ*		
Количество пациентов с явлением (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
ОР [ДИ 95%]	0,81 [0,66; 1,00]	
Значение р (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0,0446	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [ДИ 95%]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Вторичные конечные точки¹		
ВБПИЗ, включая второй первичный рак, не связанный с молочной железой		
Количество пациентов с явлением (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
ОР [ДИ 95%]	0,82 [0,68; 0,99]	
Значение р (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0,0430	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [ДИ 95%]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
ВБПЗ*		
Количество пациентов с явлением (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
ОР [ДИ 95%]	0,81 [0,67; 0,98]	
Значение р (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0,0327	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [ДИ 95%]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
ОВ**		
Количество пациентов с явлением (%)	168 (7,0%)	202 (8,4%)

ОР [ДИ 95%]	0,83 [0,68; 1,02]
-------------	-------------------

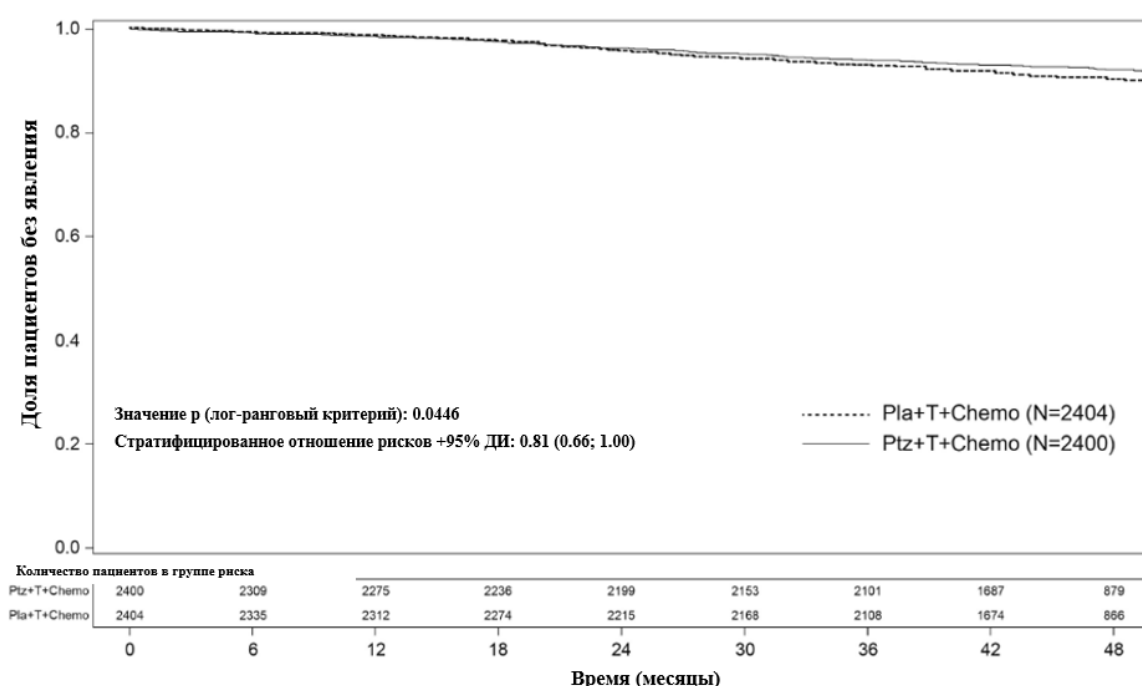
* Анализ первичной конечной точки выживаемости без признаков инвазивного заболевания, дата окончания сбора данных 19 декабря 2016 г.

** Данные 3-го промежуточного анализа общей выживаемости, дата окончания сбора данных 10 января 2022 г.

¹ Все анализы, стратифицированные по статусу лимфатических узлов, версии протокола, статусу гормональных рецепторов и по адъювантному режиму химиотерапии.

² 3-летняя бессобытийная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана-Мейера.

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера ВБПИЗ



Pla – плацебо, T – трастузумаб, Ptz – пертузумаб, Chemo – химиотерапия.

Расчетный показатель ВБПИЗ составил 4 года у 92,3% пациентов в группе пертузумаба и у 90,6% пациентов в группе плацебо. На момент оценки медиана времени наблюдения составила 45,4 месяца.

Результаты анализа в подгруппах

На момент проведения первичного анализа преимущества применения пертузумаба были наиболее выражены в подгруппах с высоким риском рецидива: у пациентов с поражением лимфатических узлов или с отрицательным по гормональным рецепторам статусу заболевания (см. таблицу 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в подгруппах по состоянию лимфатических

узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Группа пациентов	Число явлений ВБПИЗ/Общее число (%)		Нестратифицированное ОР (ДИ 95%)
	Пертузумаб+трастузумаб+химиотерапия	Плацебо+трастузумаб+химиотерапия	
Статус лимфатических узлов			
Положительный	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Отрицательный	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Гормон-рецепторный статус			
Положительный	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Отрицательный	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Заранее определенные анализы в подгруппах, не скорректированные по множественным сравнениям. Таким образом, результаты считаются описательными.

Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с поражением лимфатических узлов составили 92,0% в сравнении с 90,2% через 3 года и 89,9% в сравнении с 86,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе без поражения лимфатических узлов составили 97,5% в сравнении с 98,4% через 3 года и 96,2% в сравнении с 96,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 92,8% в сравнении с 91,2% через 3 года и 91,0% в сравнении с 88,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с положительным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 94,8% в сравнении с 94,4% через 3 года и 93,0% в сравнении с 91,6% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Исходы, сообщаемые пациентами

Вторичные конечные точки включали оценку общего состояния здоровья по сообщениям пациентов, оценку ролевого и физического функционирования, а также наличия симптомов, связанных с лечением, с использованием анкет EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. При анализе сообщений пациентов разница в 10 баллов считалась клинически значимой.

Во время химиотерапии в обеих группах терапии наблюдались клинически значимые изменения по показателям физического функционирования, общего состояния здоровья и

статусу диареи. Среднее снижение показателя физического функционирования по отношению к исходному уровню составляло -10,7 (95% ДИ, -11,4; -10,0) в группе пертузумаба и -10,6 (95% ДИ, -11,4; -9,9) в группе плацебо, а снижение показателя общего состояния здоровья – -11,2 (95% ДИ, -12,2; -10,2) в группе пертузумаба и -10,2 (95% ДИ, -11,1; -9,2) в группе плацебо. Увеличились показатели выраженности симптомов диареи до +22,3 (95% ДИ, 21,0; 23,6) в группе пертузумаба и +9,2 (95% ДИ, 8,2; 10,2) в группе плацебо. Впоследствии, во время таргетной терапии, в обеих группах наблюдалось возвращение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья к исходным значениям. В группе пертузумаба наблюдалось возвращение к исходным значениям показателей выраженности диареи после завершения HER2-терапии. Добавление пертузумаба к трастузумабу в комбинации с химиотерапией в течение исследования не повлияло на общее ролевое функционирование пациентов.

Иммуногенность

У 6,7% пациентов метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 3,3% пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитела к пертузумабу. На фоне терапии раннего рака молочной железы у 4,1% пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем пертузумаб в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, или получавших терапию пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, были обнаружены антитела к пертузумабу.

Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов. Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

5.2. Фармакокинетические свойства

В ходе нескольких клинических исследований изучалась фармакокинетика пертузумаба после в/в введения в различных дозах (от 2 до 25 мг/кг) у пациентов с различными видами опухолей.

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показания.

Фармакокинетические параметры не зависят от возраста, пола и этнической принадлежности (японская и другие этнические группы).

Начальная концентрация альбумина и величина «тощей массы тела» (величина, характеризующая массу тела за вычетом массы жировой ткани) оказывают незначительное влияние на клиренс пертузумаба, при этом необходимость коррекции дозы пертузумаба в зависимости от начальной концентрации альбумина или массы тела отсутствует.

Различий в фармакокинетике пертузумаба у пациентов с ранним РМЖ и метастатическим РМЖ нет.

Абсорбция

Пертузумаб вводится в/в.

Распределение

Согласно данным всех клинических исследований, объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 2,46 л, а в центральной камере (V_c) – 3,11 л. у среднестатистического пациента.

Биотрансформация

Метаболизм пертузумаба не изучался. Как и другие антитела, пертузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Элиминация

Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0,235 л/сут., период полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равен 18 дням.

Лица пожилого возраста

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого (≥ 65 лет) и старческого (≥ 75 лет) возраста не проводилось. По результатам популяционного анализа, возраст не оказывает влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

Почечная недостаточность

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. По результатам популяционного анализа, почечная недостаточность легкой (КК 60–90 мл/мин), средней (КК 30–60 мл/мин), тяжелой и терминальной степени (КК <30 мл/мин) не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба. Однако данные для пациентов со средней, тяжелой и терминальной степенью почечной недостаточности ограничены.

Печеночная недостаточность

Изучение фармакокинетики пертузумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Специальных исследований фертильности у животных для оценки эффектов пертузумаба не проводилось. В исследовании токсичности при многократном введении препарата нельзя было сделать окончательные выводы по нежелательному воздействию на репродуктивные органы самцов яванских макаков.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на беременных яванских макаках (с 19-го по 50-й дни гестации (ДГ)). Начальные дозы составляли 30–150 мг/кг. Затем препарат вводили один раз в две недели в дозах 10–100 мг/кг. В результате введения препарата в указанных дозах были достигнуты клинически значимые уровни системной концентрации, в 2,5–20 раз превышающие аналогичный уровень у человека при применении рекомендованной дозы, исходя из значений $C_{\max}$. При в/в введении пертузумаба в период с ДГ 19 по ДГ 50 (период органогенеза) наблюдалось эмбриотоксическое воздействие с дозозависимым увеличением гибели эмбрионов и плодов в период с ДГ 25 по ДГ 70. Частота новых случаев гибели эмбрионов и плодов составляла 33%, 50% и 85% у беременных самок обезьян, получавших пертузумаб один раз в две недели в дозах 10, 30 и 100 мг/кг соответственно (в 2,5–20 раз выше рекомендованной для человека дозы, исходя из значений $C_{\max}$). После выполнения кесарева сечения на 100 ДГ во всех группах доз пертузумаба были обнаружены маловодие, уменьшение относительной массы легких и почек и микроскопические признаки гипоплазии почек, соответствующее задержке развития почек. Помимо этого, вследствие ограничения роста плода на фоне маловодия, также наблюдались гипоплазия легких (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг и в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг), истончение стенки желудочка сердца (в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг) и незначительные дефекты скелета (внешние в 3 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг). Пертузумаб был обнаружен у потомства во всех группах, получавших препарат. Уровни экспозиции составляли от 29% до 40% от уровней в сыворотке крови у матерей на 100 ДГ.

В целом в/в введение пертузумаба яванским макакам в дозах до 150 мг/кг/введение хорошо переносилось. При введении препарата в дозах 15 мг/кг и выше была зарегистрирована легкая рецидивирующая диарея, связанная с лечением. Результатом длительного применения препарата (7–26 еженедельных доз) в подгруппе обезьян стали эпизоды тяжелой секреторной диареи. В случае диареи проводили поддерживающую терапию (за исключением одного животного (50 мг/кг/доза), которое было умерщвлено), в т. ч. путем в/в восполнения утраченной жидкости.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Гистидин

Полисорбат 20

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Пертувиа не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Пертувиа.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре 2–8 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если приготовление раствора для инфузий не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14,0 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, закупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат Пертувиа должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

Во избежание случайной ошибки необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что вы используете препарат Пертувиа.

Инструкция по приготовлению и введению раствора для инфузий

Препарат Пертувиа следует разводить только в 0,9% растворе натрия хлорида. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Препарат Пертувиа не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Флакон препарата Пертувиа предназначен для однократного использования.

Из флакона (флаконов) следует отобрать 14 мл жидкого концентрата, используя стерильную иглу и шприц, и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

Номинальная концентрация готового раствора составляет 3,0 мг/мл для нагрузочной и 1,6 мг/мл для поддерживающей дозы. Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления (см. раздел 6.3).

При хранении готового раствора для инфузий в холодильнике перед применением препарат необходимо довести до комнатной температуры в течение не более 1 часа.

Совместимость

Раствор препарата Пертувиа совместим с инфузионными контейнерами для в/в вливаний из полиэтилена и системами для инфузий с трубкой с полиэтиленовым слоем.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПК-137»

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, пр-д 5557-й,
д. 2.

Тел.: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике
Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу:
safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пертувиа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>