

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 28 сентября 2020 г.
№ N032493

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Перьета, 420 мг/14 мл, концентрат для приготовления инфузионного раствора

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Пертузумаб.

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон (14 мл) содержит

активное вещество - пертузумаб, 420 мг.

вспомогательные вещества: сахараза 575.1 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления инфузионного раствора.

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ранний рак молочной железы

Препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией показан к применению в:

- неoadъювантном режиме для лечения взрослых пациентов с HER2-положительным местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. пункт 5.1)
- адъювантном режиме для лечения взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. пункт 5.1).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом показан к применению у взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местно-рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы, которые ранее не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Перьета следует начинать только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Введение препарата Перьета должно осуществляться медицинским работником, обученным мерам неотложной помощи при анафилактической реакции, при условии наличия доступа к средствам для оказания экстренной помощи.

Режим дозирования

Препарат Перьета должен применяться только у пациентов с HER2-положительным статусом опухоли, определяемым как 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или как степень амплификации ≥ 2.0 , определяемая методом гибридизации *in situ* (ISH), оцениваемого с помощью валидированного теста.

Для обеспечения точных и воспроизводимых результатов, тестирование должно проводиться в специализированной лаборатории, которая может обеспечить валидацию процедур тестирования. Подробные инструкции по проведению и интерпретации анализов см. в инструкциях по применению валидированных HER2-тестов.

Рекомендуемая начальная нагрузочная доза пертузумаба составляет 840 мг, вводимая путём внутривенной инфузии в течение 60 минут, а затем поддерживающая доза 420 мг в течение 30-60 минут каждые 3 недели. Период наблюдения 30-60 минут рекомендуется после завершения каждого вливания. До начала любого последующего вливания трастузумаба или препаратов химиотерапии рекомендуется завершить период наблюдения (см. пункт 4.4).

Препарат Перьета и трастузумаб следует вводить последовательно, не следует смешивать препараты в одном инфузионном пакете. Препарат Перьета и трастузумаб можно вводить в любой последовательности. При введении трастузумаба в комбинации с препаратом Перьета рекомендуется придерживаться 3-недельной схемы в виде:

- внутривенной инфузии начальной нагрузочной дозы трастузумаба из расчёта 8 мг/кг массы тела, с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели

или

- введения фиксированной дозы трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения (600 мг) путем инъекции каждые 3 недели независимо от массы тела пациента.

Если пациент получает таксаны, то их следует вводить после инфузий препарата Перьета и трастузумаба.

При применении в комбинации с препаратом Перьета рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м², с последующим увеличением до 100 мг/м² в зависимости от выбранного режима и хорошей переносимости начальной дозы. В качестве альтернативы, доцетаксел может быть назначен в дозе 100 мг/м² с начала терапии при 3-недельном режиме лечения, в зависимости от выбранного режима. При назначении режима терапии на основе карбоплатина рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² на протяжении всего курса (доза не должна увеличиваться). При назначении препарата Перьета в адьювантном режиме рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² один раз в неделю на протяжении 12 циклов терапии. У пациентов, получающих терапию на основе антрациклинов, препарат Перьета и трастузумаб следует вводить после завершения полного цикла лечения антрациклинами (см. пункт 4.4).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Перьета следует назначать в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Лечение препаратом Перьета и трастузумабом можно продолжать и в случае отмены доцетаксела до прогрессирования заболевания или развития токсичности, не поддающейся лечению.

Ранний рак молочной железы

В неoadьювантном режиме препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией следует вводить в течение 3-6 циклов в качестве части полного курса лечения рака молочной железы на ранней стадии (см. пункт 5.1).

В адьювантном режиме препарат Перьета следует вводить в комбинации с трастузумабом на протяжении 1 года (до 18 циклов или до рецидива заболевания, или до развития токсичности, не поддающейся лечению, в зависимости от того, что

наступит раньше) в качестве части полного курса лечения рака молочной железы на ранней стадии, вне зависимости от сроков операции.

Лечение должно включать стандартную химиотерапию на основе антрациклинов и/или таксанов. Препарат Перьета и трастузумаб следует начинать вводить с первого дня первого цикла терапии с применением таксанов и продолжать введение после прекращения химиотерапии.

Задержка или пропуск в плановом введении

В случае задержки или пропуска доз следует руководствоваться рекомендациями, приведенными ниже в Таблице 1.

Таблица 1: Рекомендации при задержке или пропуске доз

Время между двумя последовательными дозами	Перьета	Трастузумаб	
		Внутривенное (в/в) введение	Подкожное (п/к) введение
<6 недель	Пертузумаб в дозе 420 мг следует ввести как можно скорее. Не следует ждать следующего запланированного введения дозы. После этого следует придерживаться изначально установленного графика.	Дозу 6 мг/кг лекарственной формы трастузумаба для в/в введения следует ввести как можно скорее. Не следует ждать следующего запланированного введения дозы. После этого следует придерживаться изначально установленного графика.	Фиксированную дозу 600 мг лекарственной формы трастузумаба для п/к введения следует ввести как можно скорее. Не следует ждать следующего запланированного введения дозы.
≥6 недель	Нагрузочную дозу пертузумаба 840 мг следует повторно ввести в виде 60-минутной инфузии с последующим введением поддерживающей дозы 420 мг каждые 3 недели.	Нагрузочную дозу лекарственной формы трастузумаба для в/в введения из расчета 8 мг/кг следует повторно ввести в виде 90-минутной инфузии с последующим в/в введением поддерживающей дозы из расчета 6 мг/кг каждые 3 недели	

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижение дозы препарата Перьета или трастузумаба. Подробную информацию о трастузумабе см. в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

Пациенты могут продолжать терапию в период возникновения обратимой

миелосупрессии, вызванной химиотерапией при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией. Рекомендации по коррекции доз доцетаксела и других препаратов химиотерапии см. общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

При прекращении терапии трастузумабом, лечение препаратом Перьета следует отменить.

Дисфункция левого желудочка

Введение препарата Перьета и трастузумаба должно быть приостановлено как минимум на 3 недели в случае развития признаков и симптомов, свидетельствующих о застойной сердечной недостаточности. Препарат Перьета следует прекратить при подтверждении симптоматической сердечной недостаточности (для более подробной информации см. пункт 4.4).

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

Перед началом лечения показатель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов должен составлять $\geq 50\%$. Лечение препаратом Перьета и трастузумабом следует приостановить как минимум на 3 недели в случае, если:

- снижение ФВЛЖ составляет ниже 40%;
- значение ФВЛЖ составляет 40-45% при условии снижения на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Возобновить лечение препаратом Перьета и трастузумабом можно в случае восстановления ФВЛЖ до $>45\%$, или до 40-45%, при этом разница по отношению к значениям до начала терапии должна составлять $<10\%$.

Пациенты с ранним раком молочной железы

Перед началом лечения показатель ФВЛЖ должен составлять $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ после завершения терапии антрациклинами, если применимо). Лечение препаратом Перьета и трастузумабом следует приостановить как минимум на 3 недели в случае:

- снижения ФВЛЖ ниже 50% в сочетании со снижением на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Возобновить лечение препаратом Перьета и трастузумабом можно в случае восстановления ФВЛЖ до $\geq 50\%$, или при условии разницы на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Пожилые пациенты

Существенных различий в показателях эффективности и безопасности применения препарата Перьета у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и пациентов <65 лет не наблюдалось, за исключением случаев диареи, чаще наблюдавшихся у пациентов ≥ 65 лет. Коррекция дозы препарата Перьета у пациентов ≥ 65 лет не требуется. Имеются ограниченные данные относительно пациентов в возрасте >75 лет.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы пертузумаба у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования у пациентов с серьезными нарушениями функции почек, ввиду ограниченных фармакокинетических данных (см. пункт 5.2).

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Перьета у пациентов с нарушением функции печени не изучались. Специальных рекомендаций по дозированию нет.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Перьета у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Соответствующее использование препарата Перьета по показанию рак молочной железы в детской популяции не предусмотрено.

Способ применения

Препарат Перьета вводится в виде внутривенной инфузии. Вводить препарат струйно или болюсно нельзя.

Для начальной дозы рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии можно вводить в течение 30-60 минут (см. пункт 4.4).

Препарат Перьета не содержит antimicrobial консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Подготовка препарата к введению должна проводиться медицинским работником.

Препарат Перьета предназначен только для однократного использования.

Нельзя встряхивать флакон.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Отобрать 14 мл концентрата из флакона и развести в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина, не содержащего ПВХ, содержащем 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузии. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Номинальная концентрация готового раствора составляет около 3.02 мг пертузумаба (840 мг/278 мл) для нагрузочной дозы и приблизительно 1.59 мг пертузумаба (420 мг/264 мл) для поддерживающей дозы. Для начальной дозы требуется два флакона, для поддерживающей дозы требуется один флакон.

Растворы для парентерального введения перед использованием следует визуально проверять на наличие частиц и изменение цвета. В случае обнаружения частиц или изменения цвета, раствор использовать нельзя. Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно (см. пункт 6.3).

Препарат Перьета совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина, не содержащего ПВХ, включая полиэтилен.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена при хранении в течение 24 часов при температуре 30 °С.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать незамедлительно. 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 от 2 °С до 8 °С, за исключением случаев, когда приготовление раствора производилось в контролируемых и валидуемых условиях асептики.

Инфузионные реакции

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции (см. пункт 4.8). Инфузию можно возобновить после разрешения симптомов. Лечение, включающее оксигенотерапию, введение бета-агонистов, антигистаминных препаратов, струйное внутривенное вливание жидкостей и жаропонижающие средства также могут помочь купировать симптомы.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Следует немедленно прервать введение препарата и полностью отменить терапию при развитии у пациента реакции 4-й степени по классификации NCI-CTCAE (анафилактическая реакция), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. пункт 4.4).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к пертузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в пункте 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

В целях улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов, в

документации пациента должны быть четко указаны торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

Дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность)

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета, наблюдалось снижение ФВЛЖ. Случаи развития симптоматической систолической дисфункции левого желудочка [застойная сердечная недостаточность] встречались чаще у пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с применением только трастузумаба и химиотерапии. Риск снижения ФВЛЖ повышен у пациентов, получавших предшествующее лечение антрациклинами или предшествующую лучевую терапию в области грудной клетки. Большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности, о которых сообщалось в адьювантном режиме, отмечались у пациентов, которые получали химиотерапию на основе антрациклинов (см. пункт 4.8). Эффективность и безопасность применения препарата Перьета не изучалась у пациентов с: ФВЛЖ <50% перед началом лечения, застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) в анамнезе; снижением ФВЛЖ до значений <50% во время предшествующей терапии трастузумабом в адьювантном режиме; или при состояниях, которые могут нарушать функцию левого желудочка, такие как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами в кумулятивной дозе доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м².

ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Перьета и регулярно контролировать во время лечения (например, один раз во время лечения в неоадьювантном режиме и через каждые 12 недель во время лечения в адьювантном режиме или во время терапии метастатического процесса) для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений. Если ФВЛЖ снижается (как это описано в пункте 4.2) и не восстанавливается, или продолжает снижаться при последующих измерениях, настоятельно рекомендуется прекратить лечение препаратом Перьета и трастузумабом, за исключением индивидуальных случаев, когда польза продолжения терапии превышает возможные риски.

Перед назначением препарата Перьета 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 Перьета и антрациклинов, чем при их последовательном введении.

Последовательное применение препарата Перьета (в комбинации с трастузумабом и таксанами) оценивалось после применения эпирубицина или доксорубицина в составе многих схем на основе антрациклинов в исследованиях APHINITY и BERENICE. Однако данные по безопасности при одновременном назначении препарата Перьета и антрациклинов ограничены. В исследовании TRYPHAENA препарат Перьета назначали одновременно с эпирубицином, в качестве части схемы химиотерапии FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) (см. пункты 4.8 и 5.1).

Лечение низкими кумулятивными дозами эпирубицина (до 300 мг/м²) получали только пациенты, ранее не получавшие химиотерапию. В данном исследовании кардиологическая безопасность была сравнима с таковой, которая наблюдалась у пациентов, получавших такое же лечение, но при последующем назначении препарата Перьета (после химиотерапии по схеме FEC).

Инфузионные реакции

Имеются сведения о случаях развития инфузионных реакций с летальным исходом, связанных с применением препарата Перьета (см пункт 4.8). Рекомендуется тщательное

наблюдение за пациентом во время инфузии и в течение 60 минут после первого введения, а также во время введения и в течение 30-60 минут после последующих инфузий препарата Перьета. При развитии тяжелой инфузионной реакции следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за состоянием пациентов до полного разрешения признаков и симптомов. При развитии у пациентов тяжелых инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения. Клиническая оценка должна основываться на степени тяжести предшествующей реакции и реакции на лечение, направленное на купирование нежелательной реакции (см. пункт 4.2).

Реакции гиперчувствительности /анафилаксии

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за состоянием пациентов на предмет возникновения реакций гиперчувствительности. Наблюдалось развитие тяжелых реакций гиперчувствительности, включая реакции анафилаксии и события с летальным исходом на фоне терапии препаратом Перьета (см. пункт 4.8).

Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования таких реакций, а также оборудования для оказания неотложной помощи. Терапия препаратом Перьета должна быть отменена в случае развития реакций гиперчувствительности 4-й степени по классификации NCI-CTCAE (реакция анафилаксии), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. пункт 4.2).

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел, повышен риск развития фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами, получавших плацебо, трастузумаб и доцетаксел, особенно в течение первых 3 циклов терапии (см. пункт 4.8). В исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы максимальное падение числа нейтрофилов было схоже у пациентов в группе лечения препаратом Перьета и в группе плацебо. Более высокая частота развития фебрильной нейтропении у пациентов, получавших препарат Перьета, была связана с более высокой частотой воспалений слизистых оболочек и диареи у данных пациентов. При развитии указанных состояний следует рассмотреть возможность симптоматического лечения. После отмены доцетаксела случаев развития фебрильной нейтропении не зарегистрировано.

Диарея

Препарат Перьета может вызвать тяжелую диарею. Диарея чаще наблюдается при совместном лечении таксанами. Пожилые пациенты (≥ 65 лет) может быть повышен риск развития диареи по сравнению с пациентами ≤ 65 лет. Лечение диареи проводят согласно стандартной практике и рекомендациям. Следует рассмотреть необходимость назначения лоперамида, введения растворов и электролитов, особенно пожилым пациентам, а также в случаях выраженной или продолжительной диареи. При отсутствии улучшения следует приостановить терапию пертузумабом. После купирования диареи лечение пертузумабом можно возобновить.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом или между пертузумабом и доцетакселом в результатах суб-анализа данных 37 пациентов с метастатическим раком молочной железы, принимавших участие в рандомизированном базовом исследовании CLEOPATRA. Кроме того, результаты популяционного фармакокинетического анализа не выявили лекарственного взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом, или между пертузумабом и доцетакселом. Отсутствие взаимодействия лекарственных средств было подтверждено фармакокинетическими данными в исследованиях NEOSPHERE и

APHINITY.

В рамках пяти исследований оценивалось воздействие пертузумаба на фармакокинетику совместно вводимых цитотоксических агентов - доцетаксела, паклитакселя, гемцитабина, капецитабина, карбоплатина и эрлотиниба. Не было свидетельств какого-либо фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и любым из этих агентов. Фармакокинетика пертузумаба в данных исследованиях была сопоставимой с таковой в исследованиях, где пертузумаб применяли в монотерапии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции во время приема препарата Перьета и в течение 6 месяцев после введения последней дозы пертузумаба.

Беременность

Данные о применении пертузумаба у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. пункт 5.3).

Применение препарата Перьета не рекомендуется при беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Кормление грудью

Поскольку человеческий IgG секретируется с грудным молоком, а вероятные воздействия на младенца неизвестны, должно быть принято решение о прекращении грудного вскармливания либо прекращения лечения препаратом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Перьета для матери (см. пункт 5.2).

Фертильность

Специальные исследования для оценки влияния пертузумаба на фертильность у животных не проводились. На основании данных, полученных при исследовании токсичности повторных доз у яванских макак, сделать окончательные выводы относительно неблагоприятного воздействия на репродуктивную систему мужчин не представляется возможным. У половозрелых самок яванских макак, которым вводили пертузумаб, нежелательных явлений не наблюдалось (см. пункт 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

На основании сообщений о нежелательных реакциях, препарат Перьета не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. При развитии инфузионных реакций рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до исчезновения симптомов.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Перьета оценивалась в исследованиях фазы I, II и III с участием более 6000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, получавших преимущественно препарат Перьета в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. В число данных исследований входили базовые исследования CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) и APHINITY (n=4804) [см. в Таблице 2]. Безопасность препарата Перьета, в целом, была сопоставимой во всех исследованиях, хотя частота и наиболее распространенные нежелательные лекарственные реакции варьировали в зависимости от применения препарата Перьета в качестве монотерапии или в комбинации с противоопухолевыми препаратами.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

В Таблице 2 приведена информация о нежелательных реакциях, наблюдавшихся в группах пациентов, получавших препарат Перьета в следующих базовых клинических исследованиях:

- CLEOPATRA, в котором препарат Перьета назначался в комбинации с доцетакселом и трастузумабом пациентам с метастатическим раком молочной железы (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) и TRYPHAENA (n=218), в которых препарат Перьета назначался в неoadъювантном режиме в комбинации с трастузумабом и химиотерапией пациентам с местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы
- ARHINITY, в котором препарат Перьета назначался в адъювантном режиме в комбинации с трастузумабом и антрациклин-содержащей/несодержащей терапией, таксан-содержащей химиотерапией пациентам с ранним раком молочной железы (n=2364)

Кроме того, в Таблице 2 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период. Поскольку в данных исследованиях препарат Перьета применялся в комбинации с трастузумабом и препаратами химиотерапии, трудно установить причинно-следственную связь между нежелательным явлением и конкретным лекарственным средством.

Ниже перечислены нежелательные реакции в разрезе по системно-органным классам (СОК) MedDRA и категориям частоты:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

Очень редко ($< 1/10000$)

Неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В каждой группе частотности и СОК нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) были диарея, алопеция, тошнота, утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3-4 степени ($\geq 10\%$) по классификации NCI-CTCAE были нейтропения и фебрильная нейтропения.

Таблица 2: Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших препарат Перьета в клинических исследованиях[^] и в пострегистрационный период[†]

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Паронихий Инфекции верхних дыхательных путей		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения* Нейтропения Лейкопения Анемия			
Нарушения со стороны иммунной системы	Инфузионная реакция ^{oo,*}	Гиперчувствительность ^{o,*} Чувствительность к препарату ^{o,*}	Анафилактическая реакция ^{o,*}	Синдром выброса цитокинов ^{oo}
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита			Синдром лизиса опухоли [†]
Психические нарушения	Бессонница			

Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия Головная боль Субъективное расстройство вкуса Периферическая сенсорная нейропатия Головокружение Парестезии			
Нарушения со стороны органа зрения	Повышенное слезотечение			
Нарушения со стороны сердца		Дисфункция левого желудочка**	Застойная сердечная недостаточность**	
Нарушения со стороны сосудов	Приливы			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Носовое кровотечение Одышка		Интерстициальная болезнь легких Плевральный выпот	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Рвота Стоматит Тошнота Запор Диспепсия Боль в животе			
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Алоpecia Сыпь Нарушение роста ногтей Зуд Сухость кожи			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия Артралгия Боль в конечностях			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Воспаление слизистых оболочек Периферическая отечность Гипертермия Утомляемость Астения	Озноб Боли Отеки		

^ В Таблице 2 приведены обобщенные данные за весь период лечения в исследовании CLEOPATRA (дата окончания сбора данных 11 февраля 2014 года; медиана количества циклов введения препарата Перьета составила 24), и за период терапии в неоадьювантном режиме в NEOSPHERE (медиана количества циклов введения препарата Перьета составила 4 во всех группах лечения), в TRYPHAENA (медиана количества циклов введения препарата Перьета составила 3-6 во всех группах лечения) и в APHINITY (медиана количества циклов введения препарата Перьета составила 18).

* Включая нежелательные реакции с летальным исходом.

** За весь период лечения на протяжении 4-х исследований. Частота дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражают предпочтительные термины MedDRA, о которых сообщалось в отдельных исследованиях.

° Реакция гиперчувствительности/анафилаксии, на основании группы терминов.

°° Инфузионная реакция включает ряд различных терминов во временном интервале, см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций».

† Нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)

В базовом исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы частота случаев ДЛЖ во время лечения была выше в группе приема плацебо, чем в группе пациентов, получавших препарат Перьета (8.6% и 6.6% соответственно). Частота случаев симптоматической ДЛЖ также была ниже в группе приема препарата Перьета (1.8% в группе приема плацебо по сравнению с 1.5% в группе приема препарата Перьета) (см. пункт 4.4).

В исследовании NEOSPHERE, в котором пациенты получали 4 цикла терапии препаратом Перьета в неoadъювантном режиме, частота случаев ДЛЖ (за весь период лечения) была выше в группе приема препарата Перьета, трастузумаба и доцетаксела (7.5%), по сравнению с группой приема трастузумаба и доцетаксела (1.9%). Был отмечен один случай симптоматической ДЛЖ в группе приема препарата Перьета и трастузумаба. В исследовании TRYPHAEANA, в неoadъювантном режиме терапии, частота случаев ДЛЖ (за весь период лечения) составила 8.3% в группе приема препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по схеме FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид), за которым следовал прием препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом; 9.3% в группе приема препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом с последующей химиотерапией по схеме FEC; и 6.6% в группе приема препарата Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Частота симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность) составила 1.3% в группе приема препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом с последующей химиотерапией по схеме FEC (за исключением пациента, который перенес симптоматическую ДЛЖ во время лечения по схеме FEC до начала приема препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом), а также 1.3% в группе приема препарата Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН. У пациентов в группе приема препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по схеме FEC, с последующим введением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, симптоматическая ДЛЖ не наблюдалась.

В исследовании BERENICE в неoadъювантном режиме терапии частота возникновения симптоматической ДЛЖ III-IV класса по классификации NYHA (застойная сердечная недостаточность согласно NCI-CTCAE, версия 4) составляла 1.5% в группе, получавшей лечение доксорубицином и циклофосфамидом с укороченным интервалом между введением доз (АС) с последующим приемом препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, при этом ни у одного пациента (0%) в группе, получавшей лечение по схеме FEC, с последующей терапией препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, симптоматическая ДЛЖ не наблюдалась. Частота возникновения бессимптомной ДЛЖ (снижение фракции выброса согласно классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% в группе, получавшей терапию АС, с последующим приемом препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3.5% - в группе, получавшей лечение по схеме FEC с последующим приемом препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании ARHINITY частота возникновения симптоматической сердечной недостаточности (III-IV класса по классификации NYHA) со снижением ФВЛЖ на 10% от исходного уровня и до <50% составила <1% (0.6% - у пациентов, получавших препарат Перьета и у 0.3% пациентов, получавших плацебо). Из общего количества пациентов, у которых развилась симптоматическая сердечная недостаточность, у 46.7%

пациентов, получавших препарат Перьета, и у 57.1% пациентов, получавших плацебо, к моменту окончания сбора данных, явление разрешилось (показатель ФВЛЖ поднялся до уровня выше 50% после двух последовательных измерений). Большинство явлений отмечалось 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 препарат Перьета, и у 2.8% пациентов, получавших плацебо, из которых у 79.7% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 80.6% пациентов, получавших плацебо, к моменту сбора данных явление разрешилось.

Инфузионные реакции

В базовых исследованиях в качестве инфузионных реакций определяли любое зарегистрированное событие: гиперчувствительность, реакция анафилаксии, острая инфузионная реакция или синдром выброса цитокинов, произошедшее во время инфузии или в течение суток после завершения инфузии. В базовом исследовании CLEOPATRA начальную дозу препарата Перьета вводили за день до приема трастузумаба и доцетаксела для анализа реакций, связанных с приемом препарата Перьета. В первый день, когда имело место введение только препарата Перьета, общая частота инфузионных реакций составила 9.8% в группе приема плацебо и 13.2% в группе приема препарата Перьета, при этом степень тяжести большинства инфузионных реакций варьировалась от легкой до средней. Наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) в группе приема препарата Перьета были гипертермия, озноб, утомляемость, головная боль, астения, повышенная чувствительность и рвота.

Во время второго цикла, когда все препараты вводили в один и тот же день, наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) в группе приема препарата Перьета были утомляемость, субъективное расстройство вкуса, лекарственная гиперчувствительность, миалгия и рвота (см. пункт 4.4).

В исследованиях на фоне терапии в неоадьювантном и адьювантном режимах препарат Перьета вводили в один день с другими схемами лечения во всех циклах. Инфузионные реакции наблюдались у 18.6%-25% пациентов, в первый день введения препарата Перьета (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). В исследовании CLEOPATRA характер и степень тяжести инфузионных реакций, большинство из которых были легкой и средней степени тяжести, соответствовали таковым, наблюдавшимся при введении препарата Перьета в один день с трастузумабом и доцетакселом.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

В базовом исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы, общая частота развития реакций гиперчувствительности/анафилаксии, зарегистрированных исследователями, составила 9.3% в группе приема плацебо и 11.3% в группе приема препарата Перьета, из которых 2.5% и 2.0% были реакциями 3-4 степени по классификации NCI-CTCAE, соответственно. В целом, у 2 пациентов в группе приема плацебо, и у 4 пациентов в группе приема препарата Перьета были отмечены реакции, описанные исследователем как реакции анафилаксии (см. пункт 4.4).

В целом, большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и купировались после соответствующего лечения. На основании изменений, внесенных в исследуемое лечение, большинство реакций были оценены как вторичные по отношению к инфузиям доцетаксела.

На фоне терапии в неоадьювантном и адьювантном режимах в исследованиях реакции гиперчувствительности/анафилаксии были схожи с таковыми в исследовании CLEOPATRA. В исследовании NEOSPHERE у 2 пациентов в группах приема препарата Перьета и доцетаксела отмечались реакции анафилаксии. В обоих исследованиях

TRYPHAENA и APHINITY общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была выше в группе приема препарата Перьета и химиотерапии по схеме ТСН (13.2% и 7.6%, соответственно), из которых у 2.6% и 1.3%, соответственно, были 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

В базовом исследовании CLEOPATRA большинство пациентов в обеих группах лечения имели, по крайней мере, один эпизод лейкопении (у 63.0% пациентов в группе приема препарата Перьета и у 58.3% пациентов в группе, получавшей плацебо), в большинстве случаев наблюдалась нейтропения (см. пункт 4.4). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 13.7% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 7.6% пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения доля пациентов, у которых развилась фебрильная нейтропения, была наиболее высокой в 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, получавшей препарат Перьета (25.8%) по сравнению с группой, получавшей плацебо (11.3%).

В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8.4% пациентов, получавших лечение препаратом Перьета, 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 препарат Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме, а также у 9.3% пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме с последующей химиотерапией по схеме FEC. В исследовании TRYPHAENA частота случаев фебрильной нейтропении была выше у пациентов, которые получили 6 циклов препарата Перьета по сравнению с пациентами, которые получили 3 цикла, независимо от назначенной химиотерапии. Как и в исследовании CLEOPATRA, у пациентов азиатской популяции нейтропения и фебрильная нейтропения наблюдалась чаще по сравнению с другими пациентами в обоих исследованиях с терапией в неоадьювантном режиме. В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8.3% пациентов азиатской популяции, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в качестве неоадьювантного режима терапии, по сравнению с 4.0% пациентов азиатской популяции, получавших трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме.

В исследовании APHINITY фебрильная нейтропения наблюдалась у 12.1% пациентов, получавших лечение препаратом Перьета и у 11.1% пациентов, получавших плацебо. В исследованиях CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась чаще у пациентов азиатской популяции, получавших препарат Перьета по сравнению с пациентами других рас в исследовании APHINITY (у 15.9% пациентов, получавших препарат Перьета и у 9.9% пациентов, получавших плацебо).

Диарея

В базовом исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы диарея возникла у 68.4% пациентов, получавших препарат Перьета и у 48.7% пациентов, получавших плацебо (см. пункт 4.4). Большинство событий были от легкой до средней степени тяжести и возникали в первые несколько циклов лечения. Частота случаев диареи 3-4 степени по классификации NCI-CTCAE составила 9.3% у пациентов, получавших препарат Перьета против 5.1% у пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности самого длинного эпизода составила 18 дней у пациентов, получавших препарат Перьета, и 8 дней у пациентов, получавших плацебо. Профилактический прием противодиарейных препаратов оказывал положительное

действие.

В исследовании NEOSPHERE диарея развилась у 45.8% пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме по сравнению с 33.6% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA диарея возникла у 72.3% пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме и у 61.4% пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме с последующей химиотерапией по схеме FEC. В обоих исследованиях большинство случаев были легкой или средней степени тяжести.

В исследовании APHINITY диарея чаще наблюдалась у пациентов, получавших препарат Перьета (71.2%) по сравнению с группой, получавшей плацебо (45.2%). Диарея ≥ 3 степени тяжести была зарегистрирована у 9.8% пациентов, получавших препарат Перьета, по сравнению с 3.7% пациентов из группы плацебо. Большинство зарегистрированных случаев были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее высокая частота диареи (все степени) была зарегистрирована во время таргетной терапии в комбинации с таксанами (у 61.4% пациентов, получавших препарат Перьета, по сравнению с 33.8% пациентов из группы плацебо). Диареи наблюдалась значительно реже после прекращения химиотерапии и наблюдалась у 18.1% пациентов, получавших препарат Перьета по сравнению с 9.2% пациентов из группы плацебо в период после завершения химио- и таргетной терапии.

Сыпь

В базовом исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы сыпь возникла у 51.7% пациентов, получавших препарат Перьета по сравнению с 38.9% пациентов, получавших плацебо. Большинство событий были 1 или 2 степени тяжести, возникли в течение первых двух циклов и ответили на стандартную терапию (местное или пероральное лечение акне).

В исследовании NEOSPHERE сыпь возникла у 40.2% пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме по сравнению с 29.0% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA сыпь возникла у 36.8% пациентов, принимавших препарат Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме и у 20.0% пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме с последующей химиотерапией по схеме FEC. Частота развития сыпи была выше у пациентов, получивших 6 циклов препарата Перьета по сравнению с пациентами, получившими 3 цикла, независимо от назначенной схемы химиотерапии.

В исследовании APHINITY сыпь возникла у 25.8% пациентов, получавших препарат Перьета по сравнению с 20.3% пациентов из группы плацебо. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения лабораторных показателей

В базовом исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы, частота случаев нейтропении 3-4 степени по классификации NCP-СТСАЕ (версия 3) была уравновешена в двух группах лечения (у 86.3% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 86.6% пациентов, получавших плацебо, включая нейтропению 4 степени у 60.7% и 64.8% пациентов, соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота случаев нейтропении 3-4 степени по классификации NCP-СТСАЕ (версия 3) составила 74.5% у пациентов, получавших препарат Перьета, 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, соответственно. В исследовании TRYPHAENA частота случаев нейтропении 3-4 степени по классификации NCI-СТСАЕ (версия 3) составила 85.3% у пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме и 77.0% у пациентов,

получавших препарат Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме с последующей химиотерапией по схеме FЕС, включая 66.7% и 59.5% пациентов с нейтропенией 4 степени, соответственно.

В исследовании APHINITY частота случаев нейтропении 3-4 степени по классификации NCP-СТСАЕ (версия 4) составила 40.6% у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета, 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, соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Максимальная переносимая доза пертузумаба не установлена. В клинических исследованиях однократные дозы более 25 мг/кг (1727 мг) не были изучены.

В случае передозировки, необходимо обеспечить тщательный мониторинг состояния пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций с назначением соответствующего симптоматического лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Моноклональные антитела. Пертузумаб.

Код АТХ L01XC13

Механизм действия

Пертузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует с отвечающим за димеризацию внеклеточным доменом (субдоменом II) рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и тем самым 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-иницированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Ингибирование данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

В то время, как пертузумаб в режиме монотерапии ингибирует пролиферацию опухолевых клеток человека, комбинация пертузумаба и трастузумаба существенным образом усиливает противоопухолевую активность на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Перьета при HER2-положительном раке молочной железы подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы и в неконтролируемом исследовании II фазы при метастатическом раке молочной железы, в двух рандомизированных исследованиях II фазы при раннем раке молочной железы в неoadъювантном режиме (одно из них контролируемое), в нерандомизированном исследовании II фазы терапии в неoadъювантном режиме и в одном рандомизированном исследовании III фазы в адъювантном режиме.

Гиперэкспрессия HER2 диагностировалась в централизованной лаборатории и определялась как 3+ балла методом ИГХ или методом соотношения амплификации *in situ* (ISH) ≥ 2.0 в исследованиях, описанных ниже.

Метастатический рак молочной железы

Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

CLEOPATRA (WO20698) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы с участием 808 пациентов с HER2-положительным метастатическим или местно-рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы. Пациенты с клинически значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений не были включены в исследование (см. пункт 4.4). Из-за исключения пациентов с метастазами в головном мозге, данные о эффективности препарата Перьета в отношении метастазов в головном мозге отсутствуют. Имеются очень ограниченные данные о пациентах с неоперабельным местно-рецидивирующим заболеванием. Пациенты были рандомизированы 1:1 для получения плацебо в комбинации с трастузумабом и доцетакселом или препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Препарат Перьета и трастузумаб применяли в стандартных дозах каждые три недели. Пациенты получали терапию препаратом Перьета и трастузумабом до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или до развития токсичности, не поддающейся лечению. Доцетаксел вводили внутривенно капельно в начальной дозе из расчета 75 мг/м^2 каждые 3 недели в течение не менее 6 циклов. Дозу доцетаксела можно было повышать до 100 мг/м^2 по усмотрению исследователя при хорошей переносимости первоначальной дозы.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК), определявшаяся как время от даты рандомизации до момента прогрессирования заболевания или наступления смерти (по любой причине), если смерть наступила в течение 18 недель с момента последней оценки опухоли. Вторичные конечные точки эффективности: общая выживаемость (ОВ), ВБП (по оценке исследователя), частота объективного ответа (ЧОО), продолжительность ответа и время до прогрессирования симптомов в соответствии с Опросником оценки качества жизни FACT B.

Примерно у половины пациентов, в каждой группе лечения было гормон-рецептор-положительное заболевание (эстроген-положительное [ER] и/или прогестерон-положительное [PgR]) и примерно половина пациентов в каждой группе лечения ранее получили терапию в адъювантном или неoadъювантном режиме. Большинство этих пациентов ранее получали терапию антрациклинами и 11% всех пациентов ранее получали трастузумаб. В общей сложности, 43% пациентов в обеих группах ранее получали лучевую терапию. Медиана ФВЛЖ у пациентов перед началом терапии составила 65.0% (диапазон 50% - 88%) в обеих группах.

Результаты оценки эффективности, полученные по данным исследования CLEOPATRA, обобщены в Таблице 3. Статистически значимое улучшение ВБП по оценке ННК было продемонстрировано в группе приема препарата Перьета по сравнению с группой, получавшей плацебо. Результаты ВБП по оценке исследователя были схожи с результатами ВБП по оценке ННК.

Таблица 3: Резюме оценки эффективности по результатам исследования

CLEOPATRA

Параметр	Плацебо + трастузумаб+ доцетаксел n=406	Перьета + трастузумаб+ доцетаксел n=402	ОР (95% ДИ)	р-значени е
Первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования (независимая оценка) * Количество пациентов с событием Медиана, месяцы	242 (59%) 12.4	191 (47.5%) 18.5	0.62 [0.51;0.75]	<0.0001
Вторичная конечная точка: общая выживаемость** Количество пациентов с событием 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 измеряемыми проявлениями заболевания Пациенты, ответившие на лечение*** 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 выживаемости без прогрессирования, дата прекращения сбора данных - 13 мая 2011 года.

** Окончательный анализ общей выживаемости, дата прекращения сбора данных - 11 февраля 2014 года.

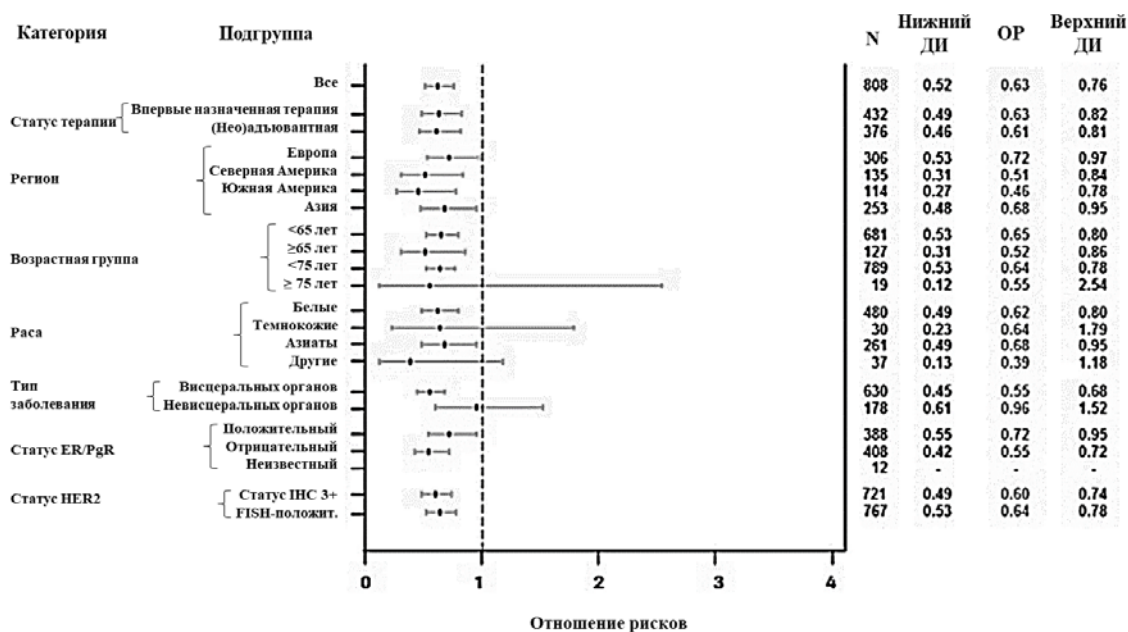
***Пациенты с наилучшим общим ответом (подтвержденные ПО или ЧО) согласно RECIST (Критерии оценки ответа солидных опухолей).

† По результатам оценки, проведенной среди пациентов с наилучшим общим ответом (ПО или ЧО).

^ Показатели объективного уровня ответа и продолжительности ответа на основании оценки опухоли ННК.

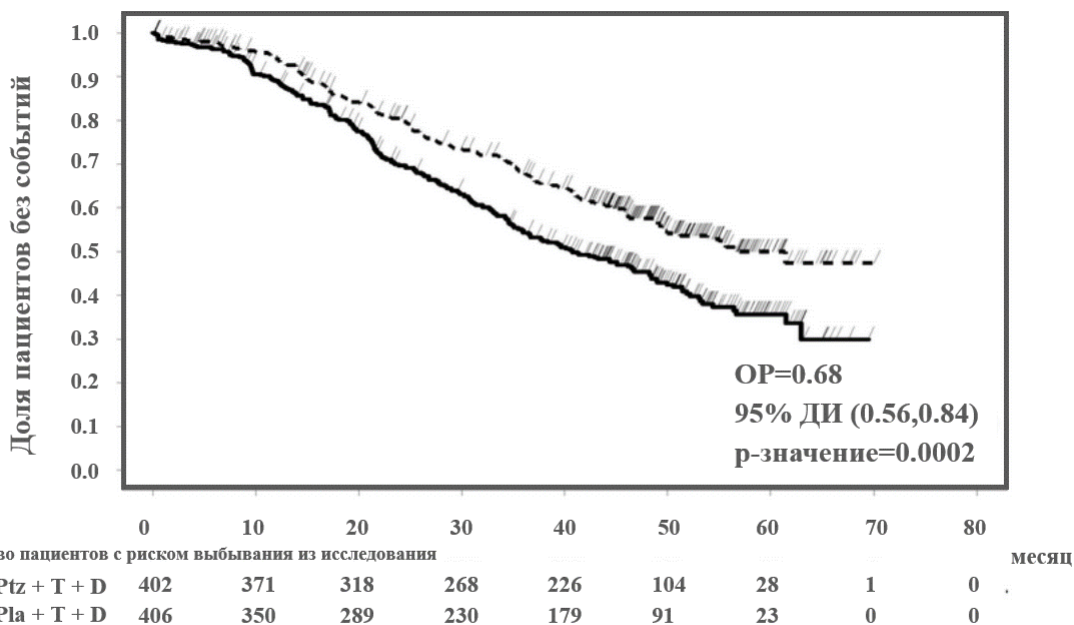
Согласующиеся результаты наблюдались во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая подгруппы, с учетом факторов стратификации: географического региона и предшествующего адьювантного/неoadьювантного режима терапии или метастатического рака молочной железы *de novo* (см. Рисунок 1). Последующий анализ показал, что для пациентов, ранее получивших трастузумаб (n=88), отношение рисков относительно ВВП по оценке ННК составило 0.62 (95% ДИ 0.35, 1.07) по сравнению с 0.60 (95% ДИ 0.43, 0.83) для пациентов, которые ранее получали терапию, не включавшую трастузумаб (n=288).

Рисунок 1: ВВП в подгруппах пациентов по оценке ННК



Окончательный анализ ОВ был проведен после смерти 389 пациентов (221 в группе, получавшей плацебо, и 168 в группе, получавшей препарат Перьета). Статистически значимое увеличение показателя ОВ в группе, получавшей препарат Перьета, которая ранее наблюдалась в промежуточном анализе ОВ (проведенном через год после первичного анализа), была сохранена (ОР 0.68, $p=0.0002$ логранговый критерий). Медиана времени до смерти составила 40.8 месяца в группе, получавшей плацебо, и 56.5 месяца в группе, получавшей препарат Перьета (см. Таблицу 3, Рисунок 2).

Рисунок 2: Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости



Рандомизированное лечение: **----- Ptz + T + D** **———— Pla + T + D**

ОР=отношение рисков; ДИ=доверительный интервал; Pla=плацебо; Ptz=пертузумаб (Перьета); T=трастузумаб (Герцептин); D=доцетаксел.

Статистически значимой разницы между двумя группами лечения по качеству жизни, связанной со здоровьем, по оценкам FACT-B TOI-PFB, не обнаружено.

Информация о дополнительных клинических исследованиях

ВО17929 – неконтролируемое исследование при метастатическом раке молочной железы.

ВО17929 - нерандомизированное исследование II фазы у пациентов с метастатическим раком молочной железы с прогрессированием во время лечения трастузумабом. Частота ответа после терапии препаратом Перьета и трастузумабом составила 24.2%, с дальнейшей стабилизацией заболевания продолжительностью не менее 6 месяцев у 25.8% пациентов, что указывает на эффективность препарата Перьета после прогрессирования на фоне терапии трастузумабом.

Ранний рак молочной железы

Неоадьювантная терапия

При лечении в неоадьювантном режиме местно-распространенная и отечно-инфильтративная формы опухоли молочной железы считаются заболеванием с высоким риском, независимо от гормон-рецепторного статуса. При оценке риска на ранней стадии рака молочной железы следует учитывать размер опухоли, стадию, гормон-рецепторный статус и метастазы в лимфатические узлы.

Показания для терапии рака молочной железы в неоадьювантном режиме основаны на демонстрации улучшения степени частоты полного патоморфологического ответа и тенденциях к улучшению безрецидивной выживаемости, которые тем не менее не доказывают или точно не оценивают преимущества в отношении долгосрочных результатов, таких как общая выживаемость или безрецидивная выживаемость.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE – международное, многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование II фазы применения препарата Перьета с участием 417 взрослых пациентов (женщин) с впервые диагностированным ранним отечно-инфильтративным или местно-распространенным HER2-положительным раком молочной железы (T2-4d; первичная опухоль >2 см в диаметре), которые ранее не получали трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. Пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (см. пункт 4.4) или ФВЛЖ <55% не были включены в исследование. Большинство пациентов были в возрасте менее 65 лет.

Пациенты были рандомизированы для получения одной из следующих неоадьювантных схем 4 циклов терапии до операции:

- Трастузумаб в комбинации с доцетакселом
- Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом
- Перьета в комбинации с трастузумабом
- Перьета в комбинации с доцетакселом.

Рандомизация была стратифицирована по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по ER или PgR гормон-рецептор-положительному статусу. Пертузумаб вводили внутривенно в начальной дозе 840 мг, с последующим введением по 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили внутривенно в начальной дозе 8 мг/кг, с последующим введением в дозе 6 мг/кг каждые три недели. Доцетаксел вводили внутривенно в начальной дозе 75 мг/м², с последующим введением по 75 мг/м² или 100 мг/м² (при переносимости) каждые 3 недели. После операции все пациенты получали 3 цикла: 5-фторурацил (600 мг/м²), эпирубицин (90 мг/м²), циклофосфамид (600 мг/м²) (FEC) внутривенно каждые три недели, и трастузумаб, вводимый внутривенно каждые три недели до завершения годичной терапии. Пациенты, получавшие только препарат Перьета в комбинации с трастузумабом до операции, впоследствии получали как химиотерапию по схеме FEC, так и доцетаксел в послеоперационный период.

Первичной конечной точкой исследования был полный патоморфологический ответ (ППО) в образце опухоли (ypT0/is). Вторичными конечными точками эффективности

были частота клинического ответа, частота органосохраняющих операций (только T2-3), выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) и ВБП. В качестве дополнительных критериев ППО учитывалось состояние лимфоузлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографические показатели 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 рак молочной железы, у 32% - местно-распространенный рак молочной железы и у 61% - операбельный рак молочной железы. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе был гормон-рецептор-положительный статус заболевания (ER-положительный и/или PgR-положительный).

Результаты оценки эффективности представлены в Таблице 4. Статистически значимое улучшение частоты ППО (ypT0/is) наблюдалось у пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45.8% против 29.0%, p-значение=0.0141). Сопоставимый характер результатов наблюдался независимо от определения частоты ППО. Разница в частоте ППО рассматривалась с переходом в клинически значимую разницу в долгосрочных результатах и подтверждается положительными тенденциями показателей ВБП (ОР 0.69, 95% ДИ 0.34, 1.40) и ВБПЗ (ОР 0.60, 95% ДИ 0.28, 1.27).

Частота ППО, а также эффективность препарата Перьета (Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел) были ниже в подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительными опухолями (разница 6% в частоте ППО в образце опухоли), чем у пациентов с гормон-рецептор-отрицательными опухолями (разница в 26.4% в частоте ППО в образце опухоли).

Показатели частоты ППО были одинаковыми у пациентов с операбельным раком и у пациентов с местно-распространенным процессом. Количество пациентов с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы было очень малым для того, чтобы сделать однозначные выводы, но показатель частоты ППО был выше у пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA – многоцентровое, рандомизированное клиническое исследование II фазы с участием 225 взрослых пациентов (женщин) с HER2-положительным местно-распространенным, операбельным, или отечно-инфильтративным раком молочной железы (T2-4d; первичная опухоль >2.0 см в диаметре), которые не получали ранее трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. Пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически значимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (см. пункт 4.4) или ФВЛЖ <55% в исследование включены не были. Большинству пациентов было менее 65 лет. Пациенты были рандомизированы для получения одного из трех режимов терапии в неоадьювантном режиме до операции следующим образом:

- 3 цикла химиотерапии по схеме FEC с последующими 3 циклами приема доцетаксела, все с одновременным приемом препарата Перьета и трастузумаба,
- 3 цикла химиотерапии только по схеме FEC с последующими 3 циклами доцетаксела в комбинации с трастузумабом и препаратом Перьета,
- 6 циклов химиотерапии по схеме TCH в комбинации с препаратом Перьета.

Рандомизация была стратифицирована по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по положительному ER/PgR-рецепторному статусу опухоли.

Пертузумаб вводили внутривенно в начальной дозе 840 мг, с последующим введением по 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили внутривенно в начальной дозе из расчёта 8 мг/кг, с последующим введением в количестве 6 мг/кг каждые три недели.

Препараты схемы FEC (5-фторурацил (500 мг/м²), эпирубицин (100 мг/м²), циклофосфамид (600 мг/м²)) вводили внутривенно каждые три недели в течение 3 циклов. Доцетаксел вводили в начальной дозе из расчёта 75 мг/м² в/в капельно каждые три недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м² по усмотрению исследователя, при хорошей переносимости начальной дозы. Тем не менее, в группе приема препарата Перьета в сочетании с химиотерапией по схеме ТСН, доцетаксел вводили внутривенно в дозе из расчета 75 мг/м² (без возможности увеличения дозы), с введением карбоплатина (AUC 6) внутривенно каждые три недели. После операции все пациенты получали трастузумаб до завершения годичной терапии.

Первичной конечной точкой была кардиологическая безопасность в течение периода терапии в неоадьювантном режиме. Вторичными конечными точками эффективности были частота ППО в образце опухоли (ypT0/is), ВБПЗ, ВБП и ОВ.

Демографические показатели были хорошо сбалансированы (медиана возраста составляла 49-50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы (77%)), все пациенты были женского пола. У 6% пациентов была отечно-инфильтративная форма рака молочной железы, у 25% - местно-распространенный рак молочной железы и у 69% - операбельный рак молочной железы. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе был положительный рецепторный статус опухоли (ER-положительный и/или PgR-положительный).

По сравнению с опубликованными данными по аналогичным схемам терапии без применения пертузумаба была отмечена высокая частота ППО во всех трех группах лечения (см. Таблицу 4). Схожесть результатов наблюдалась независимо от используемого определения ППО. Показатели частоты ППО были ниже в подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительным статусом опухоли (от 46.2% до 50.0%), чем у пациентов с гормон-рецептор-отрицательным статусом опухоли (от 65.0% до 83.8%).

Частота ППО была схожей у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком. Слишком малое количество пациентов с отечно-инфильтративной формой рака молочной железы не позволило сделать однозначных выводов.

Таблица 4: Обзор эффективности (ITT-популяция) в исследованиях NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280)

Параметр	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Трастузу маб + Доцетаксел л N=107	Перьета+ Трастузу маб + Доцетаксел л N=107	Перьета + Трастузу маб N=107	Перьета + Доцетаксел л N=96	Перьета + Трастузу маб + FEC → Перьета + Трастузу маб + Доцетаксел л N=73	FEC → Перьета + Трастузу маб + Доцетаксел л N=75	Перьета + ТСН N=77
Частота ППО в образце опухоли (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]

Разница в частоте 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
p-величина (тест Кохрана-Мантеля-Хензеля с регулировкой кратности по Саймсу) ⁴		0.0141 (vs. Трастузум аб + Доцетаксел)	0.0198 (vs. Трастузум аб + Доцетаксел)	0.0030 (vs. Перьета + Трастузум аб + Доцетаксел)	НП	НП	НП
Частота ППО в образце опухоли и лимфатических узлах (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 препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом и препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом сравнивали с терапией трастузумабом в комбинации с доцетакселом, тогда как лечение препаратом Перьета в комбинации с доцетакселом сравнивали с лечением препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.
3. Приблизительный 95% ДИ для разницы двух частот ответов с использованием метода Хаука-Андерсона.
4. p-величина по тесту Кохрана-Мантеля-Хензеля с регулировкой кратности по Саймсу
5. Клинический ответ - выборка пациентов с наилучшим общим ПО или ЧО во время неоадьювантного периода (при первичном процессе в молочной железе).

BERENICE (WO29217)

BERENICE – нерандомизированное открытое многоцентровое международное клиническое исследование II фазы с участием 401 пациента с HER2-положительным местно-распространённым, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы (с первичными опухолями >2 см в диаметре или узловой формой рака груди).

Исследование BERENICE включало две параллельные группы пациентов. Пациентам с рекомендованным лечением трастузумабом в комбинации с антрациклин/таксансодержащей химиотерапией в неоадьювантном режиме, до операции был назначен один из двух следующих режимов:

- Когорта А - 4 цикла лечения доксорубицином и циклофосфамидом с укороченным интервалом между введением доз 1 раз в 2 недели с последующими 4 циклами препарата Перьета в сочетании с трастузумабом и паклитакселом.
- Когорта В - 4 цикла химиотерапии по схеме FEC, с последующими 4 циклами терапии препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

После операции все пациенты получали терапию препаратом Перьета и трастузумабом внутривенно каждые 3 недели до завершения 1 года терапии.

Первичной конечной точкой исследования BERENICE являлась кардиологическая безопасность в период лечения в неоадьювантном режиме. Первичная конечная точка кардиологической безопасности, то есть частота отклонения ДЛЖ класса III/IV по классификации NYHA и снижение ФВЛЖ, соответствовала предыдущим данным в неоадьювантном режиме терапии (см. пункты 4.4 и 4.8).

Адьювантная терапия

В адьювантном режиме терапии, на основании данных исследования APHINITY, пациенты с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива были определены как пациенты с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов или гормон-рецептор-отрицательным статусом заболевания.

APHINITY (BO25126)

APHINITY – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы с участием 4804 пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы после резекции опухоли на момент рандомизации. Пациенты были рандомизированы для получения препарата Перьета или плацебо в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в адьювантном режиме. Исследователи выбирали одну из следующих схем химиотерапии с/без антрациклинов в индивидуальном порядке:

- 3 или 4 цикла химиотерапии по схеме FEC или 5-фторурацила, доксорубицина и циклофосфамида (FAC), с последующими 3 или 4 циклами приема доцетаксела или 12 циклами еженедельного приема паксилаксела,
- 4 цикла по схеме AC или эпирубицин и циклофосфамид (EC), с последующими 3 или 4 циклами приема доцетаксела или 12 циклами еженедельного приема паклитаксела,
- 6 циклов приема доцетаксела в комбинации с карбоплатином.

Пертузумаб и трастузумаб назначались внутривенно (см. пункт 4.2) каждые 3 недели, начиная с первого дня первого цикла терапии таксанами, в общей сложности в течение 52 недель (до 18 циклов) или до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или до развития токсичности, не поддающейся лечению. Назначались стандартные дозы 5-фторурацила, эпирубицина, доксорубицина, циклофосфамида, доцетаксела, паклитаксела и карбоплатина. После завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с клиническим протоколом.

Первичной конечной точкой была выживаемость без признаков инвазивного заболевания, определяемая как время от момента рандомизации до первого появления ипсилатерального местного или регионального инвазивного рецидива рака молочной железы, отдаленного рецидива, контрлатерального инвазивного рака молочной железы или летального исхода по любой причине. Вторичными конечными точками эффективности были выживаемость без признаков инвазивного заболевания, включая второй первичный рак, не связанный с молочной железой, общая выживаемость (ОВ), выживаемость без признаков заболевания (ВПЗ), выживаемость без рецидива (ВБР) и интервал до развития отдаленного рецидива (ИРОР).

Демографические показатели были сбалансированы в обеих группах лечения. Медиана возраста пациентов составляла 51 год, более 99% пациентов были женщинами. У большинства пациентов в процесс были вовлечены лимфатические узлы (63%) и/или

выявлен гормон-рецептор-положительный статус заболевания (64%); 71% пациентов относились к европеоидной расе.

Медианы последующего наблюдения составила 45.4 месяца, после чего результаты исследования APHINITY показали снижение на 19% риска рецидива или смерти у пациентов, рандомизированных для получения препарата Перьета по сравнению с пациентами из группы приема плацебо (отношение рисков [ОР]=0.81; 95% ДИ 0.66, 1.00; p-значение=0.0446).

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования APHINITY, обобщены в Таблице 5 и на Рисунке 3.

Таблица 5: Обзор эффективности (ITT-популяция)

	Перьета + трастузумаб + химиотерапия N=2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия, N=2404
Первичная конечная точка		
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания Количество пациентов с событием (%) ОР [ДИ 95%] p-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹) Показатель 3-х летней безсобытийной выживаемости ³ [ДИ 95%]	171 (7.1%) 0.81 [0.66, 1.00] 0.0446 94.1 [93.1, 95.0]	210 (8.7%) 93.2 [92.2, 94.3]
Вторичные конечные точки¹		
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания, включая второй первичный рак, не связанный с молочной железой Количество пациентов с событием (%) ОР [ДИ 95%] p-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹) Показатель 3-х летней безсобытийной выживаемости ² [ДИ 95%]	189 (7.9%) 0.82 [0.68, 0.99] 0.0430 93.5 [92.5, 94.5]	230 (9.6%) 92.5 [91.4, 93.6]
Выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ) Количество пациентов с событием (%) ОР [ДИ 95%] p-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹) Показатель 3-летней безсобытийной выживаемости ² [ДИ 95%]	192 (8.0%) 0.81 [0.67, 0.98] 0.0327 93.4 [92.4, 94.4]	236 (9.8%) 92.3 [91.2, 93.4]

Общая выживаемость (ОВ)³			
Количество пациентов с событием (%)	80 (3.3%)		89 (3.7%)
ОР [ДИ 95%]		0.89 [0.66, 1.21]	
р-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹)		0.4673	
Показатель 3-х летней безсобытийной выживаемости ² [ДИ 95%]	97.7 [97.0, 98.3]		97.7 [97.1, 98.3]

ОР: отношение рисков; ДИ: доверительный интервал

1. Все анализы стратифицированы по статусу поражения лимфотических узлов, версии протокола, гормон-рецепторному статусу и адъювантному режиму химиотерапии.

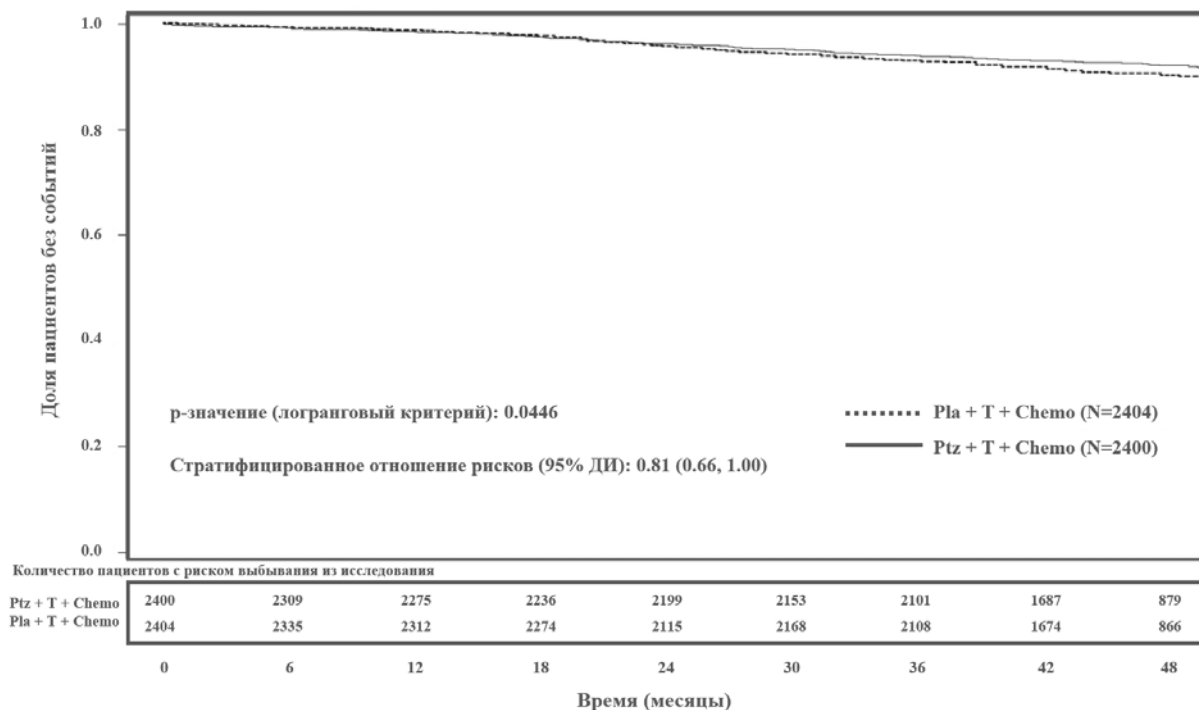
2. 3-летний интервал без событий по оценке Каплана-Мейера

3. Данные первого промежуточного анализа.

Рисунок 3: Кривая Каплана-Мейера выживаемости без признаков инвазивного заболевания

График времени Каплана-Мейера до наступления первого события выживаемости без признаков инвазивного заболевания (месяцы) по режиму лечения, ИТТ-популяция

Протокол: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



ДИ=доверительный интервал; Pla=плацебо; Ptz=пертузумаб (Перьета); T=трастузумаб.

Оценка выживаемости без признаков инвазивного заболевания через 4 года в группе, получавшей препарат Перьета составила 92.3% по сравнению с 90.6% в группе, получавшей плацебо. На момент оценки медиана времени наблюдения составила 45.4 месяца.

Результаты подгруппового анализа

На момент первичного анализа преимущества препарата Перьета были более очевидны в подгруппах пациентов с высоким риском рецидива: у пациентов с поражением лимфатических узлов или с гормон-рецептор-отрицательным статусом заболевания (см. Таблицу 6).

Таблица 6: Результаты эффективности в подгруппах пациентов по статусу поражения лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Популяция	Количество событий выживаемости без признаков инвазивного заболевания / общее количество (%)		Нестратифицированное ОР (ДИ 95%)
	Перьета+трастузумаб+химиотерапия	Плацебо+трастузумаб+химиотерапия	
Статус лимфоузлов			
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 Анализ заданных подгрупп без корректировки для множественных сравнений, поэтому результаты считаются описательными.

У пациентов в подгруппе с поражением лимфатических узлов, получавших лечение препаратом Перьета, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, показатели трёхлетней и четырёхлетней выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляли 92.0% и 90.2% по сравнению с 89.9% и 86.7%, соответственно. В подгруппе с отсутствием поражения лимфатических узлов, показатели трёхлетней и четырёхлетней выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляли 97.5% и 98.4% по сравнению с 96.2% и 96.7%, соответственно. В подгруппе с гормон-рецептор-отрицательным статусом показатели трёхлетней и четырёхлетней выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляли 92.8% и 91.2% по сравнению с 91.0% и 88.7%, соответственно. В подгруппе с гормон-рецептор-положительным статусом показатели трёхлетней и четырёхлетней выживаемости без признаков инвазивного заболевания составляли 94.8% и 94.4% по сравнению с 93.0% и 91.6%, соответственно.

Результаты, основанные на опросе пациентов (РООП)

Вторичные конечные точки включали оценку общего состояния здоровья по сообщениям пациентов, оценку ролевого и физического функционирования, а также показателей выраженности симптомов 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 лечения наблюдались клинически значимые изменения функционального состояния пациентов, общего состояния здоровья и статуса диареи. Среднее снижение показателя функционального состояния по отношению к исходному уровню на данный момент составляло -10.7 (95% ДИ -11.4, -10.0) в группе препарата Перьета и -10.6 (95% ДИ -11.4, -9.9) в группе плацебо; снижение показателя общего состояния здоровья составило -11.2 (95% ДИ -12.2, -10.2) в группе препарата Перьета и -10.2 (95% ДИ -11.1, -9.2) в группе плацебо. Улучшились показатели выраженности диареи до +22.3 (95% ДИ 21.0, 23.6) в группе препарата Перьета по сравнению с +9.2% (95% ДИ, 8.2, 10.2) в группе плацебо.

Впоследствии, показатели функционального и общего состояния здоровья в обеих группах во время таргетной терапии вернулись к исходным значениям. Показатели выраженности диареи вернулись к исходным значениям после HER2-терапии в группе препарата Перьета. Добавление препарата Перьета к трастузумабу в комбинации с

химиотерапией в ходе исследования не оказывало влияния на общее ролевое функционирование.

Иммуногенность

В базовом исследовании CLEOPATRA тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТА) к препарату Перьета проводилось в нескольких временных точках. У 3.3% (13/389) пациентов, получавших препарат Перьета и у 6.7% (25/372) пациентов, получавших плацебо, были обнаружены АТА. В исследовании BERENICE положительные результаты анализа на наличие АТА получены у 4.1% (16/392) пациентов, получавших препарат Перьета. Ни у одного из этих пациентов не возникало реакций анафилаксии/гиперчувствительности, имеющих явную связь с АТА.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от предъявления требования по представлению результатов исследований применения препарата Перьета во всех подгруппах детской популяции при лечении рака молочной железы (для информации о применении препарата в педиатрии см. пункт 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический анализ популяции проводился с использованием данных 481 пациента из разных клинических исследований (фазы I, II и III), с различными типами прогрессирующих злокачественных новообразований, которые получали препарат Перьета в качестве монотерапии или в комбинации, при дозах пертузумаба в диапазоне от 2 до 25 мг/кг, вводимого каждые 3 недели в виде 30-60 минутной внутривенной инфузии.

Абсорбция

Препарат Перьета вводится в виде внутривенной инфузии.

Распределение

Во всех клинических исследованиях объем распределения в центральной камере (V_c) и периферической камере (V_p) у среднестатистического пациента составлял 3.11 литра и 2.46 литра, соответственно.

Биотрансформация

Метаболизм пертузумаба напрямую не изучен. Антитела выводятся, в основном, катаболическим путём.

Элиминация

Медиана клиренса (CL) пертузумаба составила 0.235 л/сут, а медиана периода полувыведения - 18 дней.

Линейность/нелинейность

Пертузумаб продемонстрировал линейную фармакокинетику в диапазоне рекомендуемых доз.

Пожилые пациенты

Популяционный анализ фармакокинетики существенных различий в фармакокинетике пертузумаба между пациентами <65 лет (n=306) и пациентами ≥65 лет (n=175) не выявил.

Нарушение функции почек

Специального исследования применения препарата Перьета у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. По результатам популяционного анализа фармакокинетики экспозиция пертузумаба у пациентов с легкими (клиренс креатинина [КК] от 60 до 90 мл/мин, N=200) и умеренными (КК от 30 до 60 мл/мин, N=71) нарушениями функции почек была схожей с таковой у пациентов с нормальной функцией почек (КК более 90 мл/мин, N=200). Связи между КК (в диапазоне КК от 27 до 244 мл/мин) и экспозицией пертузумаба не наблюдалось.

Другие особые группы пациентов

В популяционном анализе различий фармакокинетических параметров в зависимости

от возраста, пола и этнической принадлежности (японцы по сравнению с не-японцами) не выявлено. Исходная концентрация альбумина и сухая масса тела были наиболее значимыми ковариатами, оказывающими влияние на клиренс пертузумаба. Клиренс был снижен у пациентов с более высокими исходными концентрациями альбумина и был повышен у пациентов с более сухой массой тела. Однако, результаты анализа чувствительности, с применением рекомендуемой дозы и режима введения препарата Перьета, даже при экстремальных значениях данных ковариат существенного влияния на достижение целевых равновесных концентраций, наблюдавшихся в ксенотрансплантных моделях, не выявили. Следовательно, коррекция дозы пертузумаба с учётом данных ковариат не требуется.

Фармакокинетические параметры пертузумаба в исследованиях NEOSPHERE и APHINITY были сопоставимы с прогнозируемыми параметрами предыдущей популяционной модели. Различий фармакокинетики пертузумаба у пациентов с ранним раком молочной железы по сравнению с пациентами с метастатическим раком молочной железы не наблюдалось.

5.3 Данные доклинической безопасности

Специальные исследования влияния пертузумаба на фертильность у животных не проводились. В исследовании токсичности при введении повторных доз у яванских макак однозначных выводов о негативном влиянии на мужскую репродуктивную систему сделать не удалось.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на беременных самках яванских макак (гестационный день (ГД) с 19 до 50) при начальных дозах от 30 до 150 мг/кг, с последующим введением доз от 10 до 100 мг/кг 2 раза в неделю. При назначении таких доз наблюдалось клинически значимое увеличение экспозиций препарата, превышающее C_{max} при применении рекомендуемой дозы для человека, в 2.5 – 20 раз. Внутривенное введение пертузумаба с ГД19 по ГД50 (период органогенеза) оказывало эмбриотоксический эффект, с дозозависимым повышением эмбриофетальной смертности в период между ГД25 до ГД70. Частота эмбриофетальной гибели составила 33, 50 и 85% у беременных самок обезьян, получавших 10, 30 и 100 мг/кг пертузумаба дважды в неделю (дозы, превышающие рекомендуемые дозы для человека в 2.5 – 20 раз), соответственно. Во всех группах, получавших пертузумаб, после кесаревого сечения на ГД100, наблюдались олигогидроамнион, снижение относительной массы легких и почек, а также почечная гипоплазия, свидетельствующая о задержке развития почек. Как следствие олигогидроамниона, отмечались гипоплазия легких (1 из 6 в группе, получавшей препарат в дозе 30 мг/кг, и 1 из 2 в группе, получавшей препарат в дозе 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (1 из 6 в группе, получавшей препарат в дозе 30 мг/кг), истончение стенки желудка (1 из 2 в группе, получавшей препарат в дозе 100 мг/кг) и малые дефекты костной ткани (внешние - 3 из 6 в группе, получавшей препарат в дозе 30 мг/кг). Экспозиция пертузумаба у потомства во всех группах, получавших пертузумаб, составила от 29% до 40% от уровня экспозиции в материнской сыворотке на ГД100.

Самки яванских макак, в целом, хорошо переносили еженедельное внутривенное введение пертузумаба в дозах до 150 мг/кг/доза. При введении доз 15 мг/кг и выше наблюдалась периодическая диарея легкой степени. В подгруппе обезьян продолжительное введение (от 7 до 26 доз еженедельно) приводило к эпизодам тяжелой секреторной диареи. Диарея купировалась поддерживающей терапией, включавшей инфузионную регидратацию (за исключением эвтаназии одного животного, получавшего 50 мг/кг/доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин
Кислота уксусная ледяная
Сахароза
Полисорбат 20
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Не следует использовать 5% раствор глюкозы для разведения препарата Перьета, так как это приводит к химической и физической нестабильности препарата.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в пункте 4.2.

6.3 Срок хранения

2 года
Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 420 мг/14 мл препарата во флаконы бесцветного стекла типа 1, укупоренный резиновой пробкой с покрытием из фтористого полимера и алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Любое неиспользованное количество лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel Switzerland
тел. + 41 61 688 11 11
факс: 41 61 691 93 91
info@roche.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «Рош Казахстан»
Республика Казахстан
050020, г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел: +7 (727) 321 24 24
kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5 №021585

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 августа 2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 28 сентября 2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>