

8834 - 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**ПЕРЬЕТА® (PERJETA®)****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Перьета®, 420 мг концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Международное непатентованное наименование: Пертузумаб (Pertuzumab).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Пертузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1, вырабатываемое в клетках млекопитающих (яичники китайского хомячка) с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: пертузумаб – 420 мг;

Концентрация пертузумаба в 1 флаконе составляет 30 мг/мл.

После разбавления 1 мл раствора лекарственного препарата содержит примерно 3.02 мг пертузумаба для начальной дозы и примерно 1.59 мг пертузумаба для поддерживающей дозы (см. раздел 6.6).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

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

Рак молочной железы на ранней стадии

Препарат Перьета® в комбинации с трастузумабом и химиотерапией показан:

- для неoadъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным, местно-распространенным, воспалительным раком молочной железы или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1).
- для адъювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Перьета® показан для применения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациентов с HER2-позитивным метастатическим или местно-рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы, которые ранее не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию относительно их метастатической болезни.

8834 - 2019

СОГЛАСОВАНО

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Перьета® следует начинать только под наблюдением врача, имеющего достаточный опыт в использовании противоопухолевых препаратов. Препарат Перьета® должен вводиться специалистом здравоохранения, подготовленным в области оказания помощи при анафилаксии, при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи.

Режим дозирования

Пациенты, которые подлежат лечению препаратом Перьета®, должны иметь HER2-позитивный статус опухоли, определенный иммуногистохимическим методом (ИHC) как 3+, и/или методом гибридизации *in situ* (ISH) как коэффициент ≥ 2.0 , оцененный посредством валидированного теста.

Чтобы обеспечить точные и воспроизводимые результаты, исследование должно выполняться в специализированной лаборатории, которая может гарантировать валидацию методик исследований. По поводу полных инструкций о выполнении анализа и его интерпретации просим обратиться к листкам-вкладышам валидированных тестов исследования HER2.

Рекомендуемая начальная нагрузочная доза препарата Перьета® составляет 840 мг, вводимая в виде 60-минутной внутривенной инфузии, после чего через каждые 3 недели следует поддерживающая доза 420 мг, вводимая в течение периода времени от 30 до 60 минут. После завершения каждой инфузии препарата Перьета® 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 Перьета® и трастузумаб должны применяться только последовательно, их нельзя смешивать в одном и том же инфузионном пакете. Препарат Перьета® и трастузумаб можно вводить в любой последовательности.

При применении препарата Перьета® рекомендуется придерживаться 3-недельного графика применения препарата трастузумаб в виде:

- внутривенной инфузии с начальной нагрузочной дозой трастузумаба 8 мг/кг массы тела каждые 3 недели, затем поддерживающей дозой 6 мг/кг массы тела
- либо
- фиксированной подкожной дозы трастузумаба путем инъекции (600 мг) каждые 3 недели, независимо от массы тела пациента.

У пациентов, получающих таксан, препараты Перьета® и трастузумаб следует назначать до таксана.

При применении препарата Перьета® доцетаксел можно начинать с 75 мг/м² и затем увеличивать до 100 мг/м² в зависимости от выбранного режима и переносимости начальной дозы. Как альтернативный вариант, доцетаксел можно назначать в дозировке 100 мг/м² в рамках 3-недельного графика с самого начала, опять же, в зависимости от выбранного режима дозирования. Если используется схема на основе карбоплатина, рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² (без увеличения дозы). При применении препарата Перьета® в адъювантном режиме рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² один раз в неделю в течение 12 недельных циклов.

У пациентов, получающих терапию на основе антрациклинов, препарат Перьета® и трастузумаб следует вводить после завершения всего курса лечения антрациклином (см. раздел 4.4).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Перьета® следует применять в сочетании с трастузумабом и доцетакселом. Лечение препаратом Перьета® и трастузумабом может продолжаться до прогрессирования заболевания или неуправляемой токсичности, даже если лечение доцетакселом прекращено.

Ранний рак молочной железы

При неоадьювантной терапии препарат Перьета® следует применять в течение 3-6 циклов в сочетании с трастузумабом и химиотерапией в рамках полной схемы терапии раннего рака молочной железы (см. раздел 5.1).

В качестве адьювантной терапии (после проведения хирургической операции) препарат Перьета® следует вводить в комбинации с трастузумабом при продолжительности до момента, когда общая продолжительность терапии составит 1 год (максимум 18 циклов, или до рецидива заболевания, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произойдет раньше), как часть полного режима терапии раннего рака молочной железы независимо от сроков операции.

Лечение должно включать стандартную химиотерапию на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащей терапией или без нее. Введение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом следует начинать в день 1 первого цикла таксан-содержащей химиотерапии и продолжать, в том числе и в случае отмены химиотерапии.

Пропуск в плановом введении

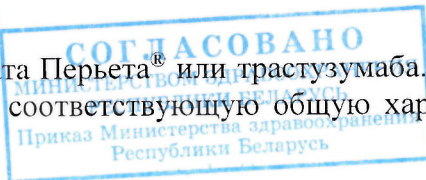
Рекомендации в случае задержки или пропуска введения дозы см. в Таблице 1 ниже.

Таблица 1 Рекомендации в случае задержки или пропуска дозы

Время между двумя последовательными инфузиями	Перьета®	Трастузумаб	
		Внутривенно (в/в)	Подкожно
< 6 недель	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 420 мг, не ожидая следующего планового введения. После этого вернуться к изначальному графику.	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 6 мг/кг, не дожидаясь следующего планового введения. После этого вернуться к изначальному графику.	Фиксированную дозу трастузумаба 600 мг подкожно следует ввести как можно скорее. Не ждите следующую плановую дозу.
≥ 6 недель	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 840 мг в виде 60 минутной внутривенной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг внутривенно каждые 3 недели.	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг в виде ~90 минутной внутривенной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели.	

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижение дозы препарата Перьета® или трастузумаба. Для получения подробной информации о трастузумабе см. соответствующую общую характеристику лекарственного препарата.



Пациенты могут продолжать терапию в течение периодов обратимого подавления функции костного мозга (миелосупрессии), вызванного химиотерапией, но в течение этого времени следует вести тщательный мониторинг осложнений нейтропении. По поводу изменений доз доцетаксела и других химиопрепаратов см. соответствующие общие характеристики лекарственных препаратов.

Если лечение трастузумабом отменяется, то следует отменить и лечение препаратом Перьета®.

Дисфункция левого желудочка

Препарат Перьета® и трастузумаб следует отменить, как минимум, на 3 недели, если имеются признаки и симптомы, позволяющие предположить застойную сердечную недостаточность (лечение препаратом Перьета® следует прекратить, если подтверждается симптоматическая сердечная недостаточность) (см. раздел 4.4 для более подробной информации).

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

Пациенты должны иметь уровень фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 50\%$ до начала терапии.

Необходимо приостановить введение препарата Перьета® и трастузумаба как минимум на 3 недели при:

- снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<40\%$;
- ФВЛЖ $40\%-45\%$, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Возобновить лечение препаратами Перьета® и трастузумаб можно в случае восстановления ФВЛЖ до уровня $>45\%$ или до $40\%-45\%$ при условии, что ФВЛЖ снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Пациенты с ранним раком молочной железы

Пациенты должны иметь уровень ФВЛЖ $\geq 55\%$ до начала терапии ($\geq 50\%$ после завершения антрациклинового компонента химиотерапии, если применяется). Необходимо приостановить введение препарата Перьета® и трастузумаба как минимум на 3 недели при:

- снижении ФВЛЖ $<50\%$, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Возобновить лечение препаратами Перьета® и трастузумаб можно в случае восстановления ФВЛЖ до уровня $\geq 50\%$ или при условии, что ФВЛЖ снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Пожилые пациенты

Никаких общих различий в эффективности и безопасности препарата Перьета® не наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 65 и <65 лет. В популяции пациентов ≥ 65 лет коррекции дозы не требуется. Имеются ограниченные данные о пациентах старше 75 лет (см. раздел 4.8).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы препарата Перьета® у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Невозможно дать рекомендации по дозированию у пациентов с

тяжелой почечной недостаточностью по причине ограниченных фармакокинетических данных (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Перьета® не была изучена у пациентов с печеночной недостаточностью. Невозможно дать специальные рекомендации по дозированию.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Перьета® у детей и подростков моложе 18 лет не установлены. Препарат Перьета® для лечения рака молочной железы в педиатрической популяции не применялся.

Способ применения

Препарат Перьета® вводится путем внутривенной инфузии. Его не следует вводить внутривенно струйно или болюсно. Инструкции по разведению препарата Перьета® перед введением приведены в разделах 6.2 и 6.6.

Для начальной дозы рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии можно вводить в течение периода времени от 30 минут до 60 минут (см. раздел 4.4).

Инфузионные реакции (ИР)

При развитии ИР скорость инфузии может быть замедлена или инфузия может быть прервана (см. раздел 4.8). После затухания симптомов инфузия может быть возобновлена. Для купирования симптомов может быть использована терапия, включающая кислород, бета-агонисты, антигистаминные средства, быстрое внутривенное введение жидкостей и антипиретики.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Инфузию следует немедленно прекратить и отменить применение препарата, если у пациента наблюдается реакция 4 степени по NCI-CTCAE (Национальный институт рака — Общие терминологические критерии нежелательных явлений) (анафилаксия), бронхоспазм или острый респираторный дистресс-синдром (см. раздел 4.4).

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

С целью улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств, следует точно записывать (или указывать) в медицинской карте пациента торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Дисфункция левого желудочка (в том числе застойная сердечная недостаточность)

Сообщалось о снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), связанных с лекарственными средствами, блокирующими активность HER2, в том числе с препаратом Перьета®. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) [застойная сердечная недостаточность] была выше у пациентов, получавших препарат Перьета® в сочетании с трастузумабом и химиотерапией, в сравнении с трастузумабом и химиотерапией. Пациенты, получившие предшествующее лечение антрациклинами или предшествующую

лучевую терапию в области грудной клетки, могут подвергаться более высокому риску снижения ФВЛЖ. Большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности, зарегистрированной при адъювантной терапии, зарегистрированы у пациентов, которые получали химиотерапию на основе антрациклинов (см. раздел 4.8).

Препарат Перьета® не был исследован у следующих пациентов: с величиной ФВЛЖ <50 % перед лечением; ранее имевшейся застойной сердечной недостаточностью (ЗСН); снижением ФВЛЖ <50 % в период времени перед адъювантной терапией трастузумабом; или состояниями, которые могли ухудшить функцию левого желудочка, такими как неконтролируемая гипертония, недавний инфаркт миокарда, тяжелая сердечная аритмия, требующая лечения, или кумулятивная предшествующая доза антрациклинов >360 мг/м² доксорубицина или его эквивалента.

Оцените ФВЛЖ до начала применения препарата Перьета® и контролируйте уровень ФВЛЖ через определенные промежутки времени во время лечения препаратом Перьета® (например, один раз во время неоадъювантного лечения и каждые 12 недель в период адъювантной терапии или при метастатической болезни), чтобы ФВЛЖ находилась в нормальных пределах. При снижении ФВЛЖ, (см. в разделе 4.2), и отсутствии улучшения или еще большем снижении при последующей оценке, настоятельно рекомендуется прекратить применение препарата Перьета® и трастузумаба, если только преимущества для отдельного пациента не перевешивают риски.

До начала применения препарата Перьета® с антрациклином следует тщательно рассматривать и взвешивать риск для отдельного пациента в отношении сердечно-сосудистых осложнений. Основываясь на фармакологическом действии анти-HER2-агентов и антрациклинов, риск сердечной токсичности может быть выше при одновременном применении препарата Перьета® и антрациклинов, чем при последовательном применении.

Последовательное применение препарата Перьета® (в сочетании с трастузумабом и таксаном) оценивалось после применения эпирубицина или доксорубицина в составе многих схем на основе антрациклинов в исследованиях APHINITY и BERENICE. Однако доступны только ограниченные данные по безопасности одновременного применения препарата Перьета® и антрациклина. В исследовании TRYPHAENA препарат Перьета® применялся одновременно с эпирубицином в рамках режима FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) (см. разделы 4.8 и 5.1). Лечение получали только пациенты, ранее не проходившие курс химиотерапии, при этом они получали низкие кумулятивные дозы эпирубицина (до 300 мг/м²). В этом исследовании кардиологическая безопасность была аналогична той, которая наблюдалась у пациентов с одинаковым режимом, но с последовательным введением препарата Перьета® (после химиотерапии FEC).

Инфузионные реакции

Введение препарата Перьета® ассоциировано с развитием инфузионных реакций (ИР), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время первой инфузии препарата Перьета® и в течение 60 минут после нее, а также во время последующих инфузий и в течение 30-60 минут после них. Если имеет место клинически значимая ИР, инфузию следует замедлить или прервать и предпринять соответствующее лечение. Следует оценить состояние пациента и вести его тщательный мониторинг до полного исчезновения признаков и симптомов. У пациентов с тяжелыми ИР следует рассмотреть вопрос об окончательной отмене терапии. Эта клиническая оценка должна основываться на тяжести предыдущей реакции и ответе на предпринятое лечение нежелательной реакции (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Следует вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет наличия реакций гиперчувствительности. Тяжелые проявления гиперчувствительности, включая анафилаксию и явления с летальным исходом, наблюдались в клинических исследованиях препарата Перьета® (см. раздел 4.8). Лекарственные препараты для терапии возможных реакций гиперчувствительности/анафилаксии, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения. Препарат Перьета® должен быть отменен навсегда в случае реакции гиперчувствительности 4 степени по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. раздел 4.2).

Фебрильная нейтропения

Пациенты, получающие препарат Перьета®, трастузумаб и доцетаксел, являются группой повышенного риска развития фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами, получающими плацебо, трастузумаб и доцетаксел, особенно в течение первых 3 циклов лечения (см. раздел 4.8). В исследовании метастатического рака молочной железы CLEOPATRA уровни нейтрофилов у пациентов в группе препарата Перьета® и группе плацебо были сходными. Более высокая частота фебрильной нейтропении в группе препарата Перьета® была ассоциирована с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов. Следует рассмотреть необходимость симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после прекращения приема доцетаксела не сообщалось.

Диарея

Препарат Перьета® может вызывать тяжелую диарею. Диарея чаще всего встречается при одновременном применении с терапией таксана. Пожилые пациенты (≥ 65 лет) могут быть более подвержены риску диареи по сравнению с более молодыми пациентами (<65 лет). Лечение диареи следует проводить в соответствии со стандартной практикой и рекомендациями. Следует рассмотреть раннее вмешательство лоперамидом, жидкостями и заменой электролитов, особенно у пожилых пациентов, а также при тяжелой или продолжительной диарее. Прерывание лечения пертузумабом следует рассматривать, если состояние пациента не улучшается. После купирования диареи можно возобновить лечение пертузумабом.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не наблюдалось фармакокинетических (ФК) взаимодействий между пертузумабом и трастузумабом или между пертузумабом и доцетакселом в субисследовании 37 пациентов рандомизированного базового исследования метастатического рака молочной железы CLEOPATRA. Помимо этого, в популяционном ФК анализе отсутствовали доказательства взаимодействия типа «лекарство-лекарство» между пертузумабом и трастузумабом или между пертузумабом и доцетакселом. Это отсутствие взаимодействия типа «лекарство-лекарство» было подтверждено фармакокинетическими данными в исследованиях NEOSPHERE и APHINITY.

В рамках пяти исследований оценивалось воздействие пертузумаба на фармакокинетику совместно назначаемых цитотоксических средств — доцетаксела, паклитаксела, гемцитабина, капецитабина, карбоплатина и эрлотиниба. Не было выявлено какого-либо доказательства ФК взаимодействия между пертузумабом и любым из этих средств. Фармакокинетика пертузумаба в этих исследованиях была сопоставимой с таковой в исследованиях монотерапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция

Женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективную контрацепцию при приеме препарата Перьета® и в течение 6 месяцев после получения последней дозы препарата Перьета®.

Беременность

Имеется ограниченное количество данных о применении пертузумаба у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Не рекомендуется применять препарат Перьета® во время беременности и женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Кормление грудью

Поскольку человеческий иммуноглобулин класса G выделяется с грудным молоком и неизвестна возможность абсорбции и вреда для младенца, следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения препаратом Перьета® для женщины (см. раздел 5.2).

Фертильность

Специальные исследования фертильности на млекопитающих с целью оценки эффекта пертузумаба не проводились. Исследования токсичности повторных доз у макак-крабоедов не позволили сделать окончательные выводы о неблагоприятном воздействии на мужские репродуктивные органы. Не наблюдалось неблагоприятных эффектов у половозрелых самок яванских макак, которым вводился пертузумаб (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

На основании сообщений о нежелательных реакциях препарат Перьета® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами. Во время курса лечения препаратом Перьета® может возникнуть головокружение (см. раздел 4.8). Пациентам с инфузионными реакциями не рекомендуется управлять автотранспортом и механизмами до тех пор, пока симптомы не исчезнут.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

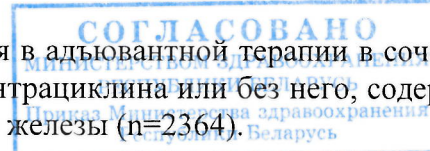
Безопасность препарата Перьета® оценивалась у более 6000 пациентов в исследованиях фазы I, II и фазы III, с разными злокачественными опухолями, которых преимущественно лечили препаратом Перьета® в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Эти исследования включали опорные клинические исследования CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) и APHINITY (n = 4804) [объединены в Таблице 2]. Безопасность препарата Перьета® была в целом последовательной во всех исследованиях, хотя частота и наиболее распространенные нежелательные реакции (НР) варьировали в зависимости от того, применялся ли препарат Перьета® в виде монотерапии или с сопутствующими противоопухолевыми средствами.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

В таблице 2 резюмированы НР в группах, получавших лечение препаратом Перьета®, в следующих базовых клинических испытаниях:

- CLEOPATRA, в котором препарат Перьета® применяли в сочетании с доцетакселом и трастузумабом у пациентов с метастатическим раком молочной железы (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) и TRYPHAENA (n=218), в которых препарат Перьета® применялся в неoadьювантной терапии в сочетании с трастузумабом и химиотерапией у пациентов с местно-распространенным, воспалительным или ранним раком молочной железы

- APHINITY, в котором препарат Перьета® применялся в адъювантной терапии в сочетании с трастузумабом и химиотерапией на основе антрациклина или без него, содержащей таксан, у пациентов с ранним раком молочной железы (n=2364).



Кроме того, в Таблицу 2 включены нежелательные реакции, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях. Поскольку препарат Перьета® в этих испытаниях использовался с трастузумабом и химиотерапией, трудно установить причинную связь нежелательной реакции с конкретным лекарственным препаратом.

Для описания частоты нежелательных реакций используют следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Наиболее часто ($\geq 30\%$) в опорных клинических исследованиях отмечались следующие нежелательные реакции: диарея, алоpecia, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее часто ($\geq 10\%$) наблюдавшимися нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE), были нейтропения и фебрильная нейтропения.

Таблица 2 Краткий перечень нежелательных реакций (НР), которые встречались при применении препарата Перьета® в клинических испытаниях[^], и в постмаркетинговых исследованиях[†].

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Редко</u>
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Паронихия Инфекция верхних дыхательных путей		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения* Нейтропения Лейкопения Анемия			
Нарушения со стороны иммунной системы	Инфузионная реакция ^{oo} , *	Реакция гиперчувствительности ^o , * гиперчувствительность к препарату ^o , *	Анафилактическая реакция ^o , *	Синдром выброса цитокинов ^{oo}
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Снижение аппетита			Синдром лизиса опухоли [†]
Психические нарушения	Бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия Головная боль Дисгевзия Периферическая сенсорная нейропатия Головокружение Парестезия			
Нарушения со стороны органа зрения	Повышенное слезотечение			
Нарушения со стороны сердца		Дисфункция левого желудочка ^{**}	Застойная сердечная недостаточность ^{**}	

Системно-органный класс	<u>Очень часто</u>	<u>Часто</u>	<u>Нечасто</u>	<u>Редко</u>
Нарушения со стороны сосудов	Приливы			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Носовое кровотечение Диспноэ		Интерстициальный легочный процесс Плевральный выпот	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Рвота Стоматит Тошнота Запор Диспепсия Боль в животе			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция Сыпь Поражения ногтей Зуд Сухость кожи			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия Артралгия Боли в конечностях			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Воспаление слизистой оболочки Периферический отек Пирексия Утомление Астения	Озноб Боль Отек		

^ В Таблице 2 показаны обобщенные данные за общий период лечения в исследовании CLEOPATRA (дата среза данных 11 февраля 2014 г.; медиана количества циклов препарата Перьета® была равна 24); и за период неоадьювантного лечения в NEOSPHERE (медиана количества циклов препарата Перьета® — 4, во всех группах лечения) и TRYPHAEANA (медиана количества циклов препарата Перьета® была 3-6 во всех группах лечения) и период лечения в исследовании APHINITY (медиана количества циклов препарата Перьета® была равна 18).

* Были зарегистрированы НР с летальным исходом.

** За общий период лечения на протяжении 4 исследований. Частота возникновения дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражают предпочтительные термины MedDRA, указанные в отдельных исследованиях.

° Реакция гиперчувствительности/анафилактическая реакция базируется на группе терминов.

°° Инфузионная реакция включает диапазон различных терминов в пределах временного окна, см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций».

† Нежелательные реакции, о которых сообщалось в постмаркетинговых исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)

В базовом исследовании метастатического рака молочной железы CLEOPATRA частота ДЛЖ во время лечения была выше в группе плацебо, чем в группе препарата Перьета® (8.6 % и 6.6 %, соответственно). Частота симптоматической ДЛЖ также была ниже в группе препарата Перьета® (1.8 % в группе плацебо по сравнению с 1.5 % в группе препарата Перьета®) (см. раздел 4.4).

В неоадьювантном исследовании NEOSPHERE, в котором пациенты получали 4 цикла препарата Перьета® в качестве неоадьювантного лечения, частота ДЛЖ (за общий период лечения) была выше в группе препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела (7.5 %) по сравнению с группой трастузумаба и доцетаксела (1.9 %). Был лишь один случай симптоматической ДЛЖ в группе препарата Перьета® и трастузумаба.

В неоадьювантном исследовании TRYRNAENA частота ДЛЖ (за общий период лечения) составила 8.3 % в группе препарата Перьета® плюс трастузумаб и FEC (5-фторурацил, эпирубин, циклофосфамид), затем препарат Перьета® плюс трастузумаб и доцетаксел; 9.3 % — в группе препарата Перьета® плюс трастузумаб и доцетаксел, после чего следовал FEC; и 6.6 % — в группе препарата Перьета® в комбинации с ТСН (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Частота симптоматической ДЛЖ (застойной сердечной недостаточности) была 1.3 % в группе препарата Перьета® плюс трастузумаб плюс доцетаксел, после чего следовал FEC (это исключает пациента с симптоматической ДЛЖ во время лечения FEC перед введением препарата Перьета® плюс трастузумаб и доцетаксел), а также 1.3 % в группе препарата Перьета® в комбинации с ТСН. Не было выявлено симптоматической ДЛЖ ни у одного пациента в группе препарата Перьета® плюс трастузумаб и FEC, с последующим применением препарата Перьета® плюс трастузумаб и доцетаксел.

В период неоадьювантной терапии в исследовании BERENICE частота возникновения симптоматической дисфункции левого желудочка класса III/IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (застойная сердечная недостаточность согласно NCI-CTCAE v.4) составляла 1.5 % в группе, получавшей лечение доксорубицином и циклофосфамидом (АС) с укороченными интервалами между введениями доз с последующим приемом препарата Перьета® плюс трастузумаб и паклитаксел, при этом ни у одного из пациентов (0 %) в группе, получавшей лечение FEC с последующим приемом препарата Перьета® в сочетании с трастузумабом и доцетакселом, не было симптоматической дисфункции левого желудочка. Частота возникновения бессимптомной дисфункции левого желудочка (снижение фракции выброса согласно NCI-CTCAE v.4) составляло 7 % в группе, получавшей лечение АС с укороченными интервалами между приемом доз с последующим приемом препарата Перьета® плюс трастузумаб и паклитаксел, и 3.5 % - в группе, получавшей лечение FEC с последующим приемом препарата Перьета® плюс трастузумаб и доцетаксел.

В APHINITY заболеваемость симптоматической сердечной недостаточностью (III или IV степени Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) со снижением ФВЛЖ, по меньшей мере, на 10 % от исходного уровня и до <50 % составила <1 % (0.6 % пациентов, получавших препарат Перьета®, по сравнению с 0.3 % пациентов, получавших плацебо). Из всех пациентов, у которых наблюдалась симптоматическая сердечная недостаточность, 46.7 % пациентов, получавших препарат Перьета®, и 57.1 % пациентов, получавших плацебо, восстановились (определено на основе 2 последовательных измерений ФВЛЖ выше 50 %) на момент окончания сбора данных. Большинство случаев были зарегистрированы у пациентов, получавших антрациклины. Бессимптомные или умеренно симптоматические (II степени NYHA) снижения ФВЛЖ, по меньшей мере, на 10 % от исходного уровня и до <50 % отмечались у 2.7 % пациентов, получавших препарат Перьета®, и у 2.8 % пациентов, получавших плацебо, из которых 79.7 % пациентов, получавших препарат Перьета®, и 80.6 % пациентов, получавших плацебо, восстановились на момент окончания сбора данных.

Инфузионные реакции

ИР в базовых исследованиях была определена как любое явление, о котором сообщается как о гиперчувствительности, анафилактической реакции, острой реакции на инфузию или синдроме выброса цитокинов, случившиеся во время инфузии или в день ее проведения. С целью изучить реакции, связанные с применением препарата Перьета®, в базовом исследовании CLEOPATRA начальная доза препарата Перьета® вводилась за день до приема трастузумаба и доцетаксела. В первый день, когда имело место только введение препарата Перьета®, общая частота ИР составила 9.8 % в группе плацебо и 13.2 % в группе препарата Перьета®, при этом большинство из них были легкими или умеренными. Самыми частыми ИР (≥ 1.0 %) в группе препарата Перьета® были лихорадка, озноб, слабость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.

Во время второго цикла, когда все лекарственные препараты вводили в один и тот же день, наиболее частыми ИР (≥ 1.0 %) в группе препарата Перьета® были слабость, дисгевзия, медикаментозная гиперчувствительность, миалгия и рвота (см. раздел 4.4).

В неоадьювантных и адьювантных исследованиях препарат Перьета® вводили в тот же день, что и другие лекарственные средства в рамках исследования во всех циклах. Инфузионные реакции отмечались у 18.6 %-25.0 % пациентов в первый день введения препарата Перьета® (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией).

Характер и степень тяжести инфузионных реакций соответствовали таковым в исследовании CLEOPATRA во всех циклах, когда препарат Перьета® давали в тот же день, что и трастузумаб и доцетаксел, при этом большинство реакций были легкими или умеренными.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

В базовом исследовании метастазирующего рака молочной железы CLEOPATRA общая частота поступивших от исследователей явлений гиперчувствительности/анафилаксии за весь период лечения составила 9.3 % в группе плацебо и 11.3 % в группе препарата Перьета®, из которых 2.5 % и 2.0 % были реакциями 3-4 степени по NCI-CTCAE, соответственно. В целом, у 2 пациентов в группе плацебо и 4 пациентов в группе препарата Перьета® имели место явления, описанные исследователем как анафилаксия (см. раздел 4.4).

В основном, большинство реакций гиперчувствительности были легкими или умеренными по тяжести и разрешились после лечения. Основываясь на внесенных в лечение изменениях, большинство реакций в исследовании были оценены как вторичные по отношению к инфузиям доцетаксела.

В неоадьювантных и адьювантных исследованиях явления гиперчувствительности/анафилаксии согласовывались с таковыми в исследовании CLEOPATRA. В исследовании NEOSPHERE анафилаксия имела место у двух пациентов в группе препарата Перьета® и доцетаксел. В обоих исследованиях TRYPHAENA и APHINITY общая частота гиперчувствительности/анафилаксии была самой высокой в группе препарата Перьета® и ТСН (13.2 % и 7.6 %, соответственно), из данных явлений 2.6 % и 1.3 %, соответственно, характеризовались 3-й и 4-й степенью тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

В базовом исследовании CLEOPATRA большинство пациентов в обеих группах лечения имели, по меньшей мере, одно явление лейкопении (63.0 % пациентов в группе препарата Перьета® и 58.3 % пациентов группы плацебо), большинством из которых были явления нейтропении (см. раздел 4.4). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 13.7 % пациентов группы препарата Перьета® и 7.6 % пациентов группы плацебо. В обеих группах доля пациентов с фебрильной нейтропенией была самой высокой в первом цикле терапии и постепенно снижалась впоследствии. Фебрильная нейтропения наблюдалась чаще среди пациентов-азиатов в обеих группах по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов. Среди пациентов-азиатов частота фебрильной нейтропении была выше в группе препарата Перьета® (25.8 %) по сравнению с группой плацебо (11.3 %).

В исследовании NEOSPHERE у 8.4 % пациентов, получавших неоадьювантную терапию препаратом Перьета®, трастузумабом и доцетакселом, имела место фебрильная нейтропения по сравнению с 7.5 % пациентов в группе трастузумаба и доцетаксела. В исследовании TRYPHAENA фебрильная нейтропения проявилась у 17.1 % пациентов, получавших неоадьювантную терапию препаратом Перьета® + ТСН, и у 9.3 % пациентов, получавших неоадьювантную терапию препаратом Перьета®, трастузумабом и доцетакселом, после чего следовал FEC. В исследовании TRYPHAENA частота фебрильной нейтропении при лечении препаратом Перьета® была выше при прохождении 6 циклов по сравнению с таковой при получении

3 циклов, независимо от полученной химиотерапии. Как и в исследовании CLEOPATRA, более высокая частота нейтропении и фебрильной нейтропении наблюдалась у пациентов-азиатов по сравнению с другими пациентами в обоих неоадъювантных исследованиях. В исследовании NEOSPHERE 8.3 % пациентов-азиатов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом, имели фебрильную нейтропению по сравнению с 4.0 % пациентов-азиатов, получавших неоадъювантную терапию трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании APHINITY фебрильная нейтропения наблюдалась у 12.1 % пациентов, получавших препарат Перьета[®], и у 11.1 % пациентов, получавших плацебо. Как и в исследованиях CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE, более высокая частота фебрильной нейтропении наблюдалась среди пациентов азиатов, получавших лечение препаратом Перьета[®], по сравнению с другими расами в испытании APHINITY (15.9 % пациентов, получавших препарат Перьета[®], и 9.9 % пациентов, получавших плацебо).

Диарея

В базовом исследовании метастатического рака молочной железы CLEOPATRA диарея отмечалась в 68.4 % случаев терапии препаратом Перьета[®] и в 48.7 % случаев при применении плацебо (см. раздел 4.4). Большинство явлений характеризовались легкой и умеренной степенью тяжести и имели место в первые несколько циклов лечения. Частота диареи 3-4 степени по NCI-CTCAE составила 9.3 % в группе препарата Перьета[®] по сравнению с 5.1 % в группе плацебо. Средняя продолжительность самого длинного эпизода составила 18 дней при использовании препарата Перьета[®] и 8 дней в случае с плацебо. Проявления диареи снижались при профилактическом приеме антидиарейных средств.

В исследовании NEOSPHERE диарея имела место у 45.8 % пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 33.6 % пациентов, при проведении терапии трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании TRYPHAENA диарея была зафиксирована в 72.3 % случаев неоадъювантной терапии препаратом Перьета[®] + TCH, и в 61.4 % - при неоадъювантной терапии препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом, после чего следовал FEC. В обоих исследованиях большинство явлений характеризовались легкой и умеренной степенью тяжести.

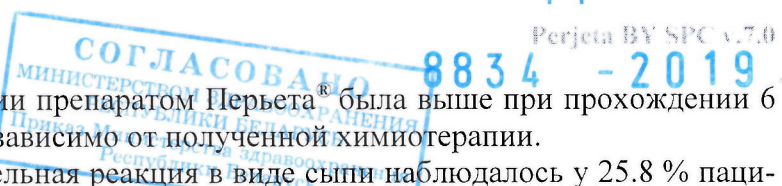
В исследовании APHINITY более высокая заболеваемость диареей была зарегистрирована в группе, получавшей лечение препаратом Перьета[®] (71.2 %), по сравнению с группой плацебо (45.2 %). Уровень диареи ≥ 3 отмечался у 9.8 % пациентов в группе препарата Перьета[®] по сравнению с 3.7 % в группе плацебо. Большинство зарегистрированных явлений были 1 или 2 класса по степени тяжести. Наибольшая частота возникновения диареи (всех степеней) зарегистрирована во время целевой терапии + в период химиотерапии таксаном (61.4 % пациентов в группе препарата Перьета[®] по сравнению с 33.8 % пациентов в группе плацебо). Частота встречаемости диареи была значительно ниже после прекращения химиотерапии, затрагивая 18.1 % пациентов в группе препарата Перьета[®] по сравнению с 9.2 % пациентов в группе плацебо в период целевой терапии после химиотерапии.

Сыпь

В базовом исследовании метастатического рака молочной железы CLEOPATRA сыпь была выявлена у 51.7 % пациентов, получавших препарат Перьета[®], по сравнению с 38.9 % пациентов, получавших плацебо. Большинство явлений имели 1 или 2 степень тяжести, случались в первые два цикла и отвечали на стандартную терапию, такую как терапия местными или пероральными средствами для лечения акне.

В исследовании NEOSPHERE сыпь отмечена у 40.2 % пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 29.0 % пациентов, которые получали трастузумаб и доцетаксел.

В исследовании TRYPHAENA сыпь зафиксирована у 36.8 % пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета[®] + TCH, и у 20.0 % пациентов, которые получали неоадъювантную терапию препаратом Перьета[®], трастузумаб и доцетаксел, после чего следовал FEC.



Частота сыпи при проведении терапии препаратом Перьета® была выше при прохождении 6 циклов, чем в случае с 3 циклами, независимо от полученной химиотерапии. В исследовании APHINITY нежелательная реакция в виде сыпи наблюдалась у 25.8 % пациентов в группе препарата Перьета® по сравнению с 20.3 % пациентов в группе плацебо. Большинство реакций в виде сыпи были 1 или 2 степени.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

В базовом исследовании метастатического рака молочной железы CLEOPATRA частота нейтропении 3-4 степени по NCI-CTCAE v.3 была сопоставимой в обеих группах (86.3 % в группе препарата Перьета® и 86.6 % в группе плацебо, включая 60.7 % и 64.8 % нейтропении 4 степени, соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота нейтропении 3-4 степени по NCI-CTCAE v.3 была отмечена у 74.5 % у пациентов, получавших неоадьювантную терапию препаратом Перьета®, трастузумаб и доцетаксел, по сравнению с 84.5 % у пациентов, которые получали трастузумаб и доцетаксел, включая 50.9 % и 60.2 % нейтропении 4 степени, соответственно.

В исследовании TRYPHAENA частота нейтропении 3-4 степени по NCI-CTCAE v.3 составила 85.3 % в случае неоадьювантной терапии препаратом Перьета® + ТСН, и 77.0 % при проведении неоадьювантной терапии препаратом Перьета®, трастузумабом и доцетакселем, после чего следовал FEC, включая 66.7 % и 59.5 % нейтропении 4 степени.

В исследовании APHINITY частота нейтропении 3-4 степени по NCI-CTCAE v.4 составила 40.6 % у пациентов, получавших препарат Перьета®, трастузумаб и химиотерапию, по сравнению с 39.1 % у пациентов, получавших плацебо, трастузумаб и химиотерапию, в том числе 28.3 % и 26.5 % нейтропении 4 степени, соответственно).

Пациенты пожилого возраста

Частота следующих нежелательных реакций всех степеней была как минимум на 5% выше у пациентов возрастом ≥ 65 лет, по сравнению с пациентами возрастом <65 лет: снижение аппетита, анемия, снижение веса, астения, дисгевзия, периферическая невропатия, гипомagneмия и диарея. Доступны ограниченные данные у пациентов старше 75 лет.

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.

4.9 Передозировка

Максимальная переносимая доза препарата Перьета® в клинических исследованиях установлена не была, однократные дозы свыше 25 мг/кг (1727 мг) не изучались.

В случае передозировки за пациентами должно быть налажено тщательное наблюдение на предмет признаков или симптомов нежелательных реакций и при необходимости назначено соответствующее симптоматическое лечение.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые средства, моноклональные антитела. АТХ-код: L01XC13.

Механизм действия

Пертузумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, специфической мишенью которого является внеклеточный домен димеризации (субдомен II) рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), и, таким образом, блокирующее лиганд-зависимую гетеродимеризацию HER2 с другими членами семейства HER, в том числе EGFR, HER3 и HER4. В результате этого пертузумаб ингибирует иницируемую лигандами внутриклеточную передачу сигнала через два основных сигнальных пути, киназу митоген-активируемого белка (MAP) и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K). Подавление этих сигнальных путей может привести к блокировке клеточной пролиферации и апоптозу, соответственно. Помимо этого, пертузумаб является промежуточным звеном антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

Хотя пертузумаб в режиме монотерапии ингибировал пролиферацию клеток опухоли человека, комбинация пертузумаба и трастузумаба существенным образом усиливала противоопухолевую активность в HER2-сверхэкспрессирующих ксенотрансплантанных моделях.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность препарата Перьета® при HER2-положительном раке молочной железы подтверждается рандомизированным исследованием фазы III и исследованием фазы II при метастатическом раке молочной железы, двумя рандомизированными исследованиями фазы II в неоадьювантной терапии раннего рака молочной железы (одно контролируемое), нерандомизированным исследованием фазы II в неоадьювантной терапии и рандомизированным испытанием фазы III в адьювантной терапии.

Гиперэкспрессия HER2 тестировалась в центральной лаборатории и определялась как оценка 3+ , полученная с помощью ИГХ и/или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH).

Метастатический рак молочной железы

Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

CLEOPATRA (WO20698) — многоцентровое, рандомизированное двойное слепое клиническое исследование фазы III в контролируемых условиях с применением плацебо, проведенное на 808 пациентах с HER2-позитивным метастатическим или местно - рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы. Пациенты с клинически значимыми факторами кардиального риска не были включены (см. раздел 4.4). Из-за исключения пациентов с метастазами в головной мозг отсутствуют данные об активности препарата Перьета® в отношении метастазов в головном мозге. Имеются очень ограниченные данные о пациентах с неоперабельным, локально рецидивирующим заболеванием. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения плацебо + трастузумаб + доцетаксел или препарата Перьета® + трастузумаб + доцетаксел.

Препарат Перьета® и трастузумаб применяли в стандартных дозах по 3-недельной схеме. Пациентов лечили препаратом Перьета® и трастузумабом до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или неуправляемой токсичности. Доцетаксел применяли в качестве начальной дозы 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии каждые три недели в течение не менее 6 циклов. Дозу доцетаксела могли повышать до 100 мг/м² по усмотрению исследователя, если начальная доза хорошо переносилась.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (PFS), оцениваемая независимым комитетом (IRF) и определяемая как время от даты рандомизации до даты прогрессирования заболевания или смерти (от любой причины), если смерть наступила в течение 18 недель после последней оценки опухоли. Вторичными конечными точками эффективности были общая выживаемость (OS), PFS (оцениваемая исследователем), частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа и время до прогрессирования симптомов согласно опросному листу «FACT В Качество жизни».

Примерно половина пациентов в каждой лечебной группе имела рецептор-позитивное заболевание (определяемое как позитивность в отношении рецепторов эстрогенов (ER) и/или позитивность в отношении рецепторов прогестерона (PgR) и примерно половина пациентов в каждой лечебной группе получала ранее адъювантную или неоадъювантную терапию. Большинство этих пациентов ранее получали антрациклиновую терапию, а 11 % всех пациентов ранее получали трастузумаб. В сумме 43 % пациентов в обеих лечебных группах ранее получали радиотерапию. Среднее значение ФВЛЖ составило 65.0 % (от 50 до 88 %) в обеих группах.

Результаты эффективности из исследования CLEOPATRA в обобщенном виде приведены в Таблице 3. Статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS) по оценке независимого комитета (IRF) было продемонстрировано в группе, получавшей препарат Перjeta®, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Результаты PFS по оценке исследователя были сходными с результатами, наблюдаемыми для PFS по оценке IRF.

Таблица 3 Результаты эффективности из исследования CLEOPATRA в обобщенном виде

Параметр	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел n=406	Перjeta® + трастузумаб + доцетаксел n=402	HR (95 % ДИ)	p-значение
Выживаемость без прогрессирования (независимая оценка) — первичная конечная точка*				
Число пациентов с событием	242 (59 %)	191 (47.5 %)	0.62	<0.0001
Медиана (месяцев)	12.4	18.5	[0.51; 0.75]	
Общая выживаемость — вторичная конечная точка**				
Число пациентов с событием	221 (54.4 %)	168 (41.8 %)	0.68	0.0002
Медиана (месяцев)	40.8	56.5	[0.56; 0.84]	
Частота объективного ответа (ORR)^ — вторичная конечная точка				
Число пациентов с измеряемым заболеванием	336	343	Разница в ORR:	0.0011
Ответившие пациенты***	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)	10.8 %	
95 % ДИ для ORR	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	[4.2; 17.5]	
Полный ответ (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
Частичный ответ (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
Стабилизация болезни (SD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
Прогрессирование заболевания (PD)	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
Продолжительность ответа †^				
n=	233	275		
Медиана (недель)	54.1	87.6		
95 % ДИ для медианы	[46; 64]	[71; 106]		

* Первичный анализ выживаемости без прогрессирования, дата среза данных 13 мая 2011 г.

** Заключительный анализ общей выживаемости, дата среза данных 11 февраля 2014 г.

*** Пациенты с наилучшим общим ответом (подтвержденный полный ответ (CR) или частичный ответ (P) по RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей).

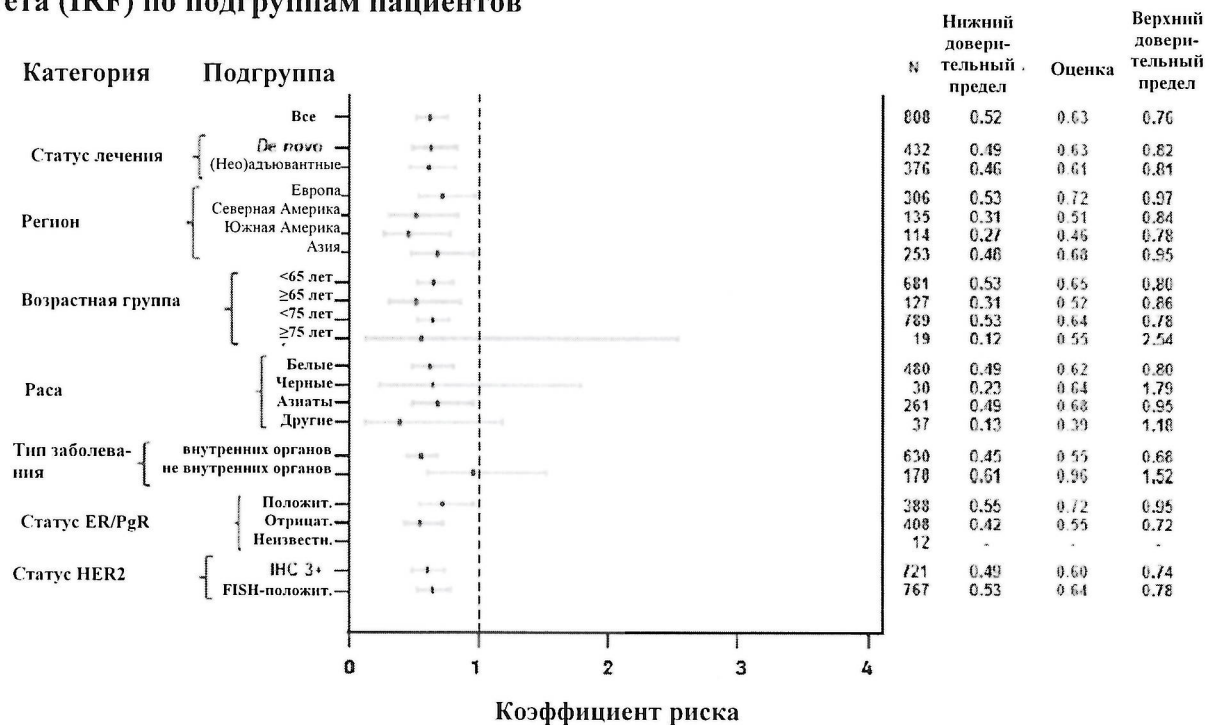
† Оценено у пациентов с наилучшим общим ответом (CR или PR).

^ Частота объективного ответа и продолжительность ответа основываются на оценках опухолей независимым комитетом (IRF).

Согласующиеся результаты наблюдались во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая подгруппы, основывающиеся на факторах стратификации по географическому региону и предыдущей адъювантной/неоадъювантной терапии или исходно метастатическому раку молочной железы (см. Рисунок 1). Анализ после исследования выявил, что у пациентов, которые ранее получали трастузумаб (n=88), коэффициент риска для PFS по оценке

IRF составил 0.62 (95 % ДИ 0.35; 1.07) по сравнению с 0.60 (95 % ДИ 0.43; 0.83) у пациентов, которые ранее получали терапию, не включавшую трастузумаб (n=288).

Рисунок 1 Выживаемость без прогрессирования (PFS) по оценке независимого комитета (IRF) по подгруппам пациентов

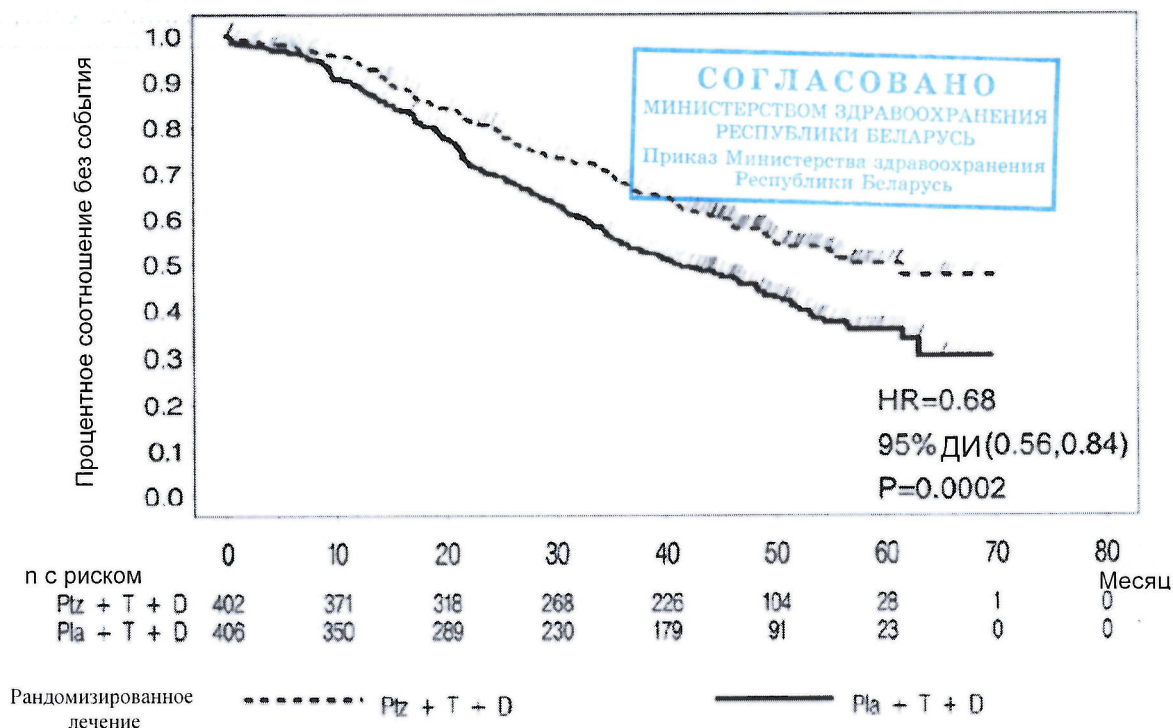


Заключительный анализ общей выживаемости (OS) был выполнен, когда умерли 389 пациентов (221 в группе получавших плацебо, и 168 в группе получавших препарат Перьета®). Сохранилась статистически значимое преимущество в отношении OS в пользу группы, которую лечили препаратом Перьета®, ранее наблюдавшееся в промежуточном анализе OS (выполненном через один год после первичного анализа) (HR=0.68, p=0.0002 log-ранговый 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).

Описывающий анализ общей выживаемости OS, проведенный в конце исследования, когда умерли 515 пациентов (280 в группе, получавшей плацебо, и 235 в группе, получавшей Перьета®), показал, что статистически значимое преимущество OS в пользу группы, получавшей Перьета®, сохраняется с течением времени после медианы наблюдения в течение 99 месяцев (HR 0.69, p < 0.0001 log-ранговый критерий; Медиана времени до смерти составила 40,8 месяцев в группе, получавшей плацебо, и 57,1 месяца в группе, получавшей препарат Перьета®. Ориентирные оценки выживаемости через 8 лет составили 37% в группе, получавшей Перьета®, и 23% в группе, получавшей плацебо.

8834 - 2019

Рисунок 2 Кривая Каплана-Мейера по общей выживаемости



HR = коэффициент риска; ДИ = доверительный интервал; PtZ = пертузумаб (препарат Перьета®); T = трастузумаб (Герцептин); D = доцетаксел, Pla — плацебо.

Не было обнаружено статистически значимых различий между двумя группами лечения в отношении качества жизни, обусловленного здоровьем, которое оценивалось по опроснику FACT-B TOI-PFB.

Дополнительная подтверждающая информация из клинических исследований

BO17929 — несравнительное исследование метастатического рака молочной железы. BO17929 было нерандомизированным исследованием фазы II у пациентов с метастатическим раком молочной железы, опухоли у которых прогрессировали во время лечения трастузумабом. Результатом лечения препаратом Перьета® и трастузумабом явилась частота ответа 24.2 % и еще у 25.8 % пациентов имелась стабилизация болезни, продолжавшаяся не менее 6 месяцев, что указывает на то, что препарат Перьета® является активным после прогрессирования на фоне применения трастузумаба.

Рак молочной железы на ранней стадии

Неoadъювантная терапия

В неoadъювантном режиме местно-прогрессирующий рак и воспалительный рак молочной железы считаются имеющими высокий риск независимо от гормонорецепторного статуса. В раннем раке молочной железы при оценке риска следует принимать во внимание размер опухоли, степень, гормонорецепторный статус и метастазы в лимфатических узлах.

Показание в неoadъювантном лечении рака молочной железы основывается на демонстрации улучшения частоты полного патогистологического ответа и тенденций к улучшению к выживаемости без признаков заболевания, что, тем не менее, не устанавливает или не измеряет точно пользу в отношении долгосрочных исходов, таких как общая выживаемость или выживаемость без признаков заболевания.

NEOSPHERE (WO20697)**8834 - 2019**

NEOSPHERE — многоцентровое многонациональное рандомизированное контролируемое исследование фазы II с использованием препарата Персета®, которое проводилось на 417 взрослых пациентах-женщинах с вновь диагностированным, ранним, воспалительным или местно - распространенным HER2-позитивным раком молочной железы (T2-4d; первичная опухоль >2 см в диаметре), которые ранее не получали трастузумаб, химиотерапии или радиотерапии. Пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически важными факторами кардиального риска (см. раздел 4.4) или ФВЛЖ <55 % включены не были. Большинство пациентов было моложе 65 лет.

Пациенты были рандомизированы для получения 4 циклов неоадьювантной терапии по одной из следующих схем перед операцией:

- Трастузумаб плюс доцетаксел
- препарат Персета® плюс трастузумаб и доцетаксел
- препарат Персета® плюс трастузумаб
- препарат Персета® плюс доцетаксел

Рандомизация стратифицировалась по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или воспалительный) и ER- или PgR-позитивности.

Препарат Персета® применяли внутривенно в начальной дозе 840 мг, после чего следовало 420 мг каждые три недели. Трастузумаб применяли внутривенно в начальной дозе 8 мг/кг, после чего следовало 6 мг/кг каждые три недели. Доцетаксел применяли внутривенно в начальной дозе 75 мг/м², после чего следовало 75 мг/м² или 100 мг/м² (если пациент переносил) каждые 3 недели. После хирургической операции все пациенты получали 3 цикла 5-флуороурацила (600 мг/м²), эпирубицина (90 мг/м²), циклофосфида (600 мг/м²) (FEC) внутривенно каждые три недели и трастузумаб внутривенно каждые три недели до завершения одного года терапии. Пациенты, которые принимали только препарат Персета® плюс трастузумаб перед хирургической операцией, впоследствии получали и FEC, и доцетаксел после хирургической операции.

Первичной конечной точкой исследования была частота полного патогистологического ответа (pCR) в молочной железе (ypT0/is). Вторичными конечными точками были частота клинического ответа, частота хирургической операции, сохраняющей молочную железу (только опухоли T2-3), выживаемость без признаков заболевания (DFS) и выживаемость без прогрессирования (PFS). Дополнительные исследовательские частоты pCR включали состояние лимфоузлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографические данные были сбалансированными (медиана возраста составила 49-50 лет, большинство пациентов европеоидной расы (71 %)) и все пациенты были женского пола. Всего у 7 % пациентов был установлен воспалительный рак молочной железы, у 32 % — местнораспространенный рак молочной железы и у 61 % — операбельный рак молочной железы. Примерно половина пациентов в каждой лечебной группе имела заболевание с позитивным гормонорецепторным статусом (определяемым как ER-позитивность и/или PgR-позитивность).

Результаты эффективности представлены в Таблице 4. Статистически значимое улучшение частоты pCR (ypT0/is) наблюдалось у пациентов, получавших препарат Персета® плюс трастузумаб и доцетаксел, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45.8 % против 29.0 %, p-значение= 0.0141). Согласующийся характер результатов наблюдался независимо от определения pCR. Считается, что разница в частоте pCR, вероятно, преобразуется в клинически значимую разницу в долгосрочных исходах и подтверждается положительными тенденциями в выживаемости без прогрессирования (PFS) (HR 0.69; 95 % ДИ 0.34; 1.40) и выживаемости без признаков заболевания (DFS) (HR 0.60; 95 % ДИ 0.28; 1.27).

Значения частоты pCR, а также значимость пользы от препарата Перьета[®] (препарат Перьета[®] плюс трастузумаб и доцетаксел по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел) были ниже в подгруппе пациентов с опухолями с положительными рецепторами гормонов (разница 6 % в pCR в молочной железе), чем у пациентов с опухолями с отрицательными рецепторами гормонов (разница 26.4 % в pCR в молочной железе).

Значения частоты pCR были сходными у пациентов с операбельным заболеванием по сравнению с местно-распространенным заболеванием. Было слишком мало пациентов с воспалительным раком молочной железы, чтобы составить какое-либо убедительное заключение, но частота pCR была выше у пациентов, которые получали препарат Перьета[®] плюс трастузумаб и доцетаксел.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA — многоцентровое рандомизированное клиническое исследование фазы II, проведенное на 225 взрослых пациентах-женщинах с HER2-позитивным, местно-распространенным, операбельным или воспалительным раком молочной железы (T2-4d; первичная опухоль >2 см в диаметре), которые ранее не получали трастузумаб, химиотерапии или радиотерапии. Пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически значимыми факторами кардиального риска (см. раздел 4.4) или ФВЛЖ <55 % включены не были. Большинство пациентов было младше 65 лет. Пациенты были рандомизированы для получения одного из трех неоадьювантных режимов перед хирургической операцией следующим образом:

- 3 цикла FEC, после чего следовали 3 цикла доцетаксела, все применяли одновременно с препаратом Перьета[®] и трастузумабом;
- 3 цикла только FEC, после чего следовали 3 цикла доцетаксела, с одновременным применением трастузумаба и препарата Перьета[®];
- 6 циклов ТСН в комбинации с препаратом Перьета[®].

Рандомизация стратифицировалась по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или воспалительный) и ER- или PgR-позитивности.

Препарат Перьета[®] применяли внутривенно в начальной дозе 840 мг, после чего следовало 420 мг каждые три недели. Трастузумаб применяли внутривенно в начальной дозе 8 мг/кг, после чего следовало 6 мг/кг каждые три недели. FEC (5-флуороурацил [500 мг/м²], эпирубицин [100 мг/м²], циклофосфамид [600 мг/м²]) применяли внутривенно каждые три недели в течение 3 циклов. Доцетаксел применяли в виде внутривенной инфузии в начальной дозе 75 мг/м², с возможностью повышения до 100 мг/м² по усмотрению исследователя, если начальная доза переносилась хорошо. Однако в группе, которую лечили препаратом Перьета[®] в комбинации с ТСН, доцетаксел применяли внутривенно в дозе 75 мг/м² (повышение не разрешалось) и карбоплатин (AUC 6) применяли внутривенно каждые три недели. После хирургической операции все пациенты получали трастузумаб для завершения одного года терапии.

Первичной конечной точкой исследования была кардиальная безопасность во время неоадьювантного лечебного периода исследования. Вторичными конечными точками эффективности были частота pCR в молочной железе (ypT0/is), выживаемость без признаков заболевания (DFS), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

Демографические данные были сбалансированными между схемами (медиана возраста составила 49-50 лет, большинство относилось к европеоидной расе [77 %]) и все пациенты были женского пола. Всего 6 % пациентов имели воспалительный рак молочной железы, 25 % — местнораспространенный рак молочной железы и 69 % — операбельный рак молочной железы. Примерно половина пациентов в каждой лечебной группе имели ER-позитивное и/или PgR-позитивное заболевание.

По сравнению с опубликованными данными для сходных режимов без препарата Перьета® во всех трех схемах лечения наблюдались высокие значения частоты pCR (см. Таблицу 4). Сопоставляющийся характер результатов наблюдался независимо от используемого определения pCR. Значения частоты pCR были ниже в подгруппе пациентов с опухолями с положительными рецепторами гормонов (в диапазоне от 46.2 % до 50.0 %), чем у пациентов с опухолями с отрицательными рецепторами гормонов (в диапазоне от 65.0 % до 83.8 %).

Значения частоты pCR были сходными у пациентов с операбельным заболеванием по сравнению с местно-распространенным заболеванием. Было слишком мало пациентов с воспалительным раком молочной железы, чтобы прийти к каким-либо убедительным выводам.

**Таблица 4 NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280):
Обзор эффективности (ITT популяция)**

Параметр	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Трастузумаб + доцетаксел N=107	Перьета® + Трастузумаб + доцетаксел N=107	Перьета® + трастузумаб N=107	Перьета® + доцетаксел N=96	Перьета® + Трастузумаб + FEC → Перьета® + трастузумаб + доцетаксел N=73	FEC → Перьета® + трастузумаб + доцетаксел N=75	Перьета® + ТСН N=77
Частота pCR 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]
Разница в значениях частоты pCR ² [95 % ДИ] ³		+16.8 % [3.5; 30.1]	-12.2 % [-23.8; -0.5]	-21.8 % [-35.1; -8.5]	не применимо	не применимо	не применимо
p-величина (с коррекцией Саймса для теста СМН) ⁴		0.0141 (против трастузумаб + доцетаксел)	0.0198 (против трастузумаб + доцетаксел)	0.0030 (против Перьета® + трастузумаб + доцетаксел)	не применимо	не применимо	не применимо
Частота pCR в молочной железе 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 %)

FEC: 5-флуороурацил, эпирубицин, циклофосфамид; ТСН: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб;

СМН: Кохран-Мантель-Ханкель

1. 95 % ДИ для одной выборки с биномиальным распределением, используя метод Пирсона-Клоппера
2. Лечение препаратом Перьета® + трастузумаб + доцетаксел и препаратом Перьета® + трастузумаб сравнивается с трастузумаб + доцетаксел, тогда как препарат Перьета® + доцетаксел сравнивается с препаратом Перьета® + трастузумаб + доцетаксел.
3. Примерные 95 % ДИ для разницы двух значений частоты ответа, используя метод Хока-Андерсона.
4. p-значение из теста Кохрана-Мантеля-Гензеля, с коррекцией кратности Саймса.
5. Клинический ответ представляет пациентов с наилучшим общим ответом (CR или PR) во время неoadьювантного периода (при первичном поражении молочной железы).

8834 - 2019

BERENICE (WO29217)

BERENICE — не рандомизированное, открытое, многоцентровое, многонациональное исследование в фазе II, в которое были включены 401 пациент с местно распространенным, воспалительным раком груди или раком груди на ранней стадии, с положительным статусом HER2 (с размерами первичных опухолей более 2 см или с узловой формой рака).

Исследование BERENICE включало две параллельные группы пациентов. Пациенты, которые были признаны подходящими для неоадьювантной терапии трастузумабом плюс антрациклин/химиотерапия на основе таксанов, были отнесены к одному из двух следующих режимов лечения перед проведением операции, как указано ниже:

- Когорта А — 4 курса лечения доксорубицином и циклофосфамидом с укороченным интервалом между приемом доз раз в две недели с последующими 4 курсами препарата Перьета® в сочетании с трастузумабом и паклитакселом.
- Когорта В — 4 курса FEC с последующими 4 курсами препарата Перьета® в сочетании с трастузумабом и доцетакселом.

После операции все пациенты получали препарат Перьета® и трастузумаб внутривенно раз в 3 недели для завершения 1 года лечения.

Основной конечной точкой исследования BERENICE является кардиологическая безопасность в период неоадьювантного лечения в исследовании. Основная конечная точка кардиологической безопасности, среди прочего, частота возникновения дисфункции левого желудочка класса III/IV по NYHA и снижение ФВ ЛЖ, не противоречила предыдущим данным по неоадьювантной терапии (см. разделы 4.4 и 4.8).

Адьювантная терапия

В исследовании APHINITY, пациенты с HER2-положительным ранним раком молочной железы высоким риском рецидива определяются как пациенты с поражением лимфатических узлов или отрицательным гормон-рецепторным статусом заболевания.

APHINITY (BO25126)

APHINITY — это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III, у 4804 пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы, у которых хирургическое лечение проведено до рандомизации. После проведенного хирургического удаления первичной опухоли пациенты были рандомизированы для получения препарата Перьета® или плацебо в сочетании с трастузумабом и химиотерапией в адьювантном режиме. Исследователи выбрали одну из следующих схем химиотерапии на основе антрациклинов или не-антрациклинов для отдельных пациентов:

- 3 или 4 цикла FEC или 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфида (FAC) с последующими 3 или 4 циклами приема доцетаксела или 12 циклами еженедельного приема паклитаксела
- 4 цикла AC или эпирубина и циклофосфида (EC) с последующими 3 или 4 циклами приема доцетаксела или 12 циклами еженедельного приема паклитаксела
- 6 циклов доцетаксела в сочетании с карбоплатином

Пертузумаб и трастузумаб вводили внутривенно (см. раздел 4.2) каждые 3 недели, начиная с Дня 1 первого цикла, содержащего таксан, в течение в общей сложности 52 недель (до 18 циклов) или до рецидива, отзыва согласия или неуправляемой токсичности. Были введены стандартные дозы 5-фторурацила, эпирубина, доксорубина, циклофосфида, доцетаксела, паклитаксела и карбоплатина. После завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с местным клиническим стандартом.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS), определяемая как время от рандомизации до первого появления локального или регионального инвазивного рецидива рака молочной железы на той же стороне, отдаленного рецидива, инвазивного рака молочной железы на противоположной стороне или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками эффективности были выживаемость без

признаков инвазивного заболевания (IDFS), включая второй первичный рак не молочной железы, общую выживаемость (OS), безрецидивная выживаемость (DFS), интервал без рецидива (RFI) и отдаленный интервал без рецидива (DRFI).

Демографические данные двух групп лечения были достаточно сбалансированы. Средний возраст составлял 51 год, и более 99 % пациентов были женщинами. Большинство пациентов имели поражение лимфатических узлов (63 %) и/или положительный гормон-рецепторный статус заболевания (64 %) и были белой европеоидной расы (71 %).

После медианного наблюдения в течение 45.4 месяцев исследование APHINITY показало снижение на 19 % (отношение риска [HR] = 0.81, 95 % ДИ 0.66, 1.00 р-значение 0.0446) риска рецидива или смерти у пациентов, рандомизированных для получения препарата Перьета® по сравнению с пациентами, рандомизированными для приема плацебо.

Результаты эффективности, полученные в исследовании APHINITY, резюмированы в Таблице 5 и на Рисунке 3.

Таблица 5 Общая эффективность ИТТ популяция

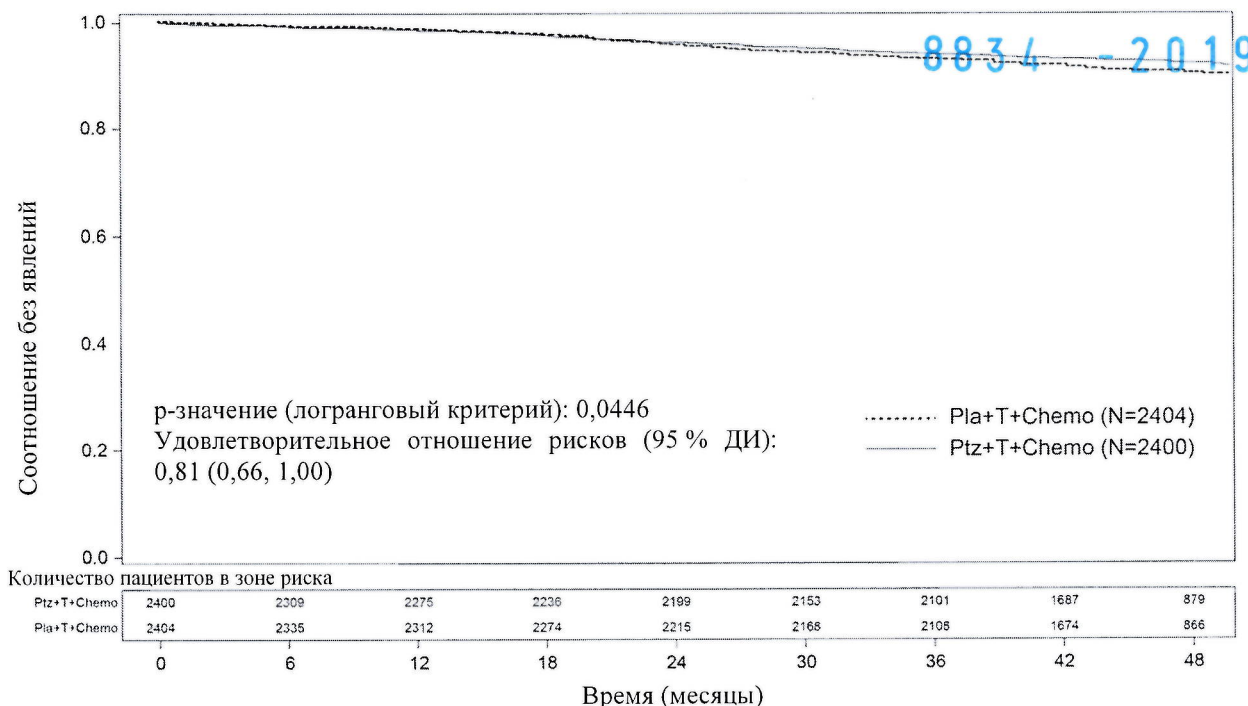
	Препарат Перьета® + трастузумаб + химиотерапия N=2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия N=2404
Первичная конечная точка		
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS)		
Количество (%) пациентов с явлением	171 (7.1%)	210 (8.7%)
Отношение рисков [95 % ДИ]	0.81 [0.66, 1.00]	
р-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹)	0.0446	
показатель 3 лет без явления ³ [95 % ДИ]	94.1 [93.1, 95.0]	93.2 [92.2, 94.3]
Вторичные конечные точки¹		
IDFS, включая второй первичный рак не молочной железы		
Количество (%) пациентов с явлением	189 (7.9%)	230 (9.6%)
Отношение рисков [95 % ДИ]	0.82 [0.68, 0.99]	
р-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹)	0.0430	
показатель 3 лет без явления ² [95 % ДИ]	93.5 [92.5, 94.5]	92.5 [91.4, 93.6]
Безрецидивная выживаемость (DFS)		
Количество (%) пациентов с явлением	192 (8.0%)	236 (9.8%)
Отношение рисков [95 % ДИ]	0.81 [0.67, 0.98]	
р-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹)	0.0327	
показатель 3 лет без явления ² [95 % ДИ]	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]
Общая выживаемость (OS)³		
Количество (%) пациентов с явлением	80 (3.3%)	89 (3.7%)
Отношение рисков [95 % ДИ]	0.89 [0.66, 1.21]	
р-значение (стратифицированный логранговый критерий ¹)	0.4673	
показатель 3 лет без явления ² [95 % ДИ]	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]

Расшифровка аббревиатур (Таблица 5): HR: Отношение рисков; CI: Доверительный интервал (ДИ)

1. Все анализы стратифицированы по статусу поражения лимфатических узлов, версии протокола, гормон-рецепторному статусу и режиму адъювантной химиотерапии.
2. Показатель 3 лет без явления получен из оценок Каплана-Мейера.
3. Данные первого промежуточного анализа.

Рисунок 3 Кривая выживаемости без признаков инвазивного заболевания Каплана-Мейера

График времени Каплана-Мейера для первого явления IDFS (в месяцах) по режиму лечения, с учетом назначенного лечения, общая популяция ITT
Протокол: BIG 4-11/B025126/T0C4939G



IDFS = выживаемости без признаков инвазивного заболевания; CI = доверительный интервал (ДИ); Pla = плацебо; Ptz = пертузумаб (Перьета®); T = трастузумаб.

Оценка IDFS через 4 года составляла 92.3 % в группе, получавшей препарат Перьета®, по сравнению с 90.6 % в группе, получавшей плацебо. На момент оценки медианное наблюдение составляло 45.4 месяца.

Результаты анализа подгрупп

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

Таблица 6 Результаты эффективности в подгруппах по поражению лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Популяция	Количество явлений IDFS/общее количество (%)		Нестратифицированное отношение рисков (95 % ДИ)
	Препарат Перьета® + трастузумаб + химиотерапия	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия	
Статус поражения 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			
Отрицательный	71/864 (8.2 %)	91/858 (10.6 %)	0.76 (0.56, 1.04)
Положительный	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.

8834 - 2019

СОГЛАСОВАНО

Оценки показателей выживаемости без признаков инвазивного заболевания (IDFS) в подгруппе с поражением лимфатических узлов составляли 92.0 % по сравнению с 90.2 % через 3 года и 89.9 % по сравнению с 86.7 % через 4 года у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета[®], по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно. В подгруппе с отсутствием поражения лимфатических узлов оценка показателей IDFS составила 97.5 % по сравнению с 98.4 % через 3 года и 96.2 % по сравнению с 96.7 % через 4 года у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета[®], по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно. В подгруппе с отрицательным гормон-рецепторным статусом оценки показателей IDFS составили 92.8 % по сравнению с 91.2 % через 3 года и 91.0 % по сравнению с 88.7 % через 4 года у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета[®], по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно. В подгруппе с положительным гормон-рецепторным статусом оценки показателей IDFS составили 94.8 % по сравнению с 94.4 % через 3 года и 93.0 % по сравнению с 91.6 % через 4 года у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета[®], по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, соответственно.

Исходы, сообщенные пациентами (PRO)

Вторичные конечные точки включали оценку общего состояния здоровья по сообщениям пациентов, роли и физических функций пациента, а также симптомов с использованием анкет EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. При анализе исходов, сообщенных пациентами, разница в 10 баллов считалась клинически значимой.

Физическая функция пациентов, общее состояние здоровья и баллы диареи показали клинически значимые изменения во время химиотерапии в обеих группах лечения. Среднее снижение физической функции по отношению к исходному уровню в то время 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 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. Изменение симптомов диареи увеличилось 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.

После этого во время целевой терапии физическая функция и баллы общего состояния здоровья вернулись к исходному уровню в обеих группах. Симптомы диареи вернулись к исходному уровню после HER2-терапии в группе препарата Перьета[®]. Добавление препарата Перьета[®] к трастузумабу плюс химиотерапия не повлияло на общую роль пациентов в ходе исследования.

Иммуногенность

Пациенты в базовом исследовании CLEOPATRA подвергались тестированию в различных временных точках на наличие антитерапевтических антител (ADA) к препарату Перьета[®]. 3.3 % (13/389 пациентов) пациентов группы препарата Перьета[®] и 6.7 % (25/372 пациентов) пациентов группы плацебо имели положительные результаты на ADA. В исследовании BERENICE 4.1 % (16/392) пациентов, получавших препарат Перьета, имели положительный результат анализа на ADA.

Ни у одного из этих пациентов не наблюдались анафилактической реакции/ реакции гиперчувствительности, которые были явно связаны с ADA.

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от требований подавать результаты исследований с использованием препарата Перьета[®] в раке молочной железы во всех субпопуляциях у детей (см. подраздел «Дети» раздела 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический популяционный анализ был выполнен с использованием данных о 481 пациенте из разных клинических исследований (фазы I, II и III) с различными типами прогрессирующих злокачественных опухолей, при этом пациенты получали препарат Перьета® в виде монотерапии или в комбинации, в диапазоне доз от 2 до 25 мг/кг, прием - каждые 3 недели в виде 30-60-минутной внутривенной инфузии.

НД РБ

8834 - 2019

Абсорбция

Введение препарата Перьета® осуществляется в виде внутривенной инфузии.

Распределение

Во всех клинических исследованиях объем распределения центральной (V_c) и периферической (V_p) камер у типичного пациента составил 3.11 литра и 2.46 литра, соответственно.

Метаболизм

Метаболизм препарата Перьета® напрямую не изучен. Антитела выводятся, в основном, путем катаболизма.

Выведение

Медиана клиренса (CL) препарата пертузумаб составила 0.235 литров/день, а медиана периода полувыведения — 18 дней.

Линейность/нелинейность

Препарат Перьета® продемонстрировал линейную фармакокинетику в диапазоне рекомендуемых доз.

Пожилые пациенты

Исходя из фармакокинетического популяционного анализа, не наблюдалось существенной разницы в фармакокинетике препарата Перьета® между пациентами <65 лет ($n=306$) и пациентами ≥ 65 лет ($n=175$).

Пациенты с почечной недостаточностью

Целенаправленного исследования по препарату Перьета® при нарушении функции почек не проводилось. Исходя из результатов фармакокинетического популяционного анализа, воздействие препарата Перьета® у пациентов с легкой (клиренс креатинина [КК] от 60 до 90 мл/мин, $N=200$) и умеренной почечной недостаточностью (КК от 30 до 60 мл/мин, $N=71$) было сходным с воздействием у пациентов с нормальной почечной функцией (КК больше 90 мл/мин, $N=200$). Не наблюдалось взаимосвязи между КК и воздействием препарата Перьета® во всем диапазоне КК (от 27 до 244 мл/мин).

Другие особые популяции

ФК популяционный анализ дал основание предполагать, что не существует ФК различий по возрасту, полу и этнической принадлежности (японцы по сравнению с не японцами). Исходный уровень альбумина и малый вес тела были наиболее значимыми ковариатами, оказывающими влияние на клиренс. Отмечалось снижение клиренса у пациентов с более высокими концентрациями исходного альбумина и повышение у пациентов с более высоким весом тела. Однако выполненные анализы чувствительности при использовании рекомендуемых доз и режима приема препарата Перьета®, показали, что при экстремальных значениях этих двух ковариат не было существенного влияния на способность достигать заданных устойчивых концентраций, определенных в доклинических ксенотрансплантантных моделях опухолей. Поэтому нет необходимости корректировать дозировку препарата Перьета® на основе этих ковариат.

ФК результаты пертузумаба в исследованиях NEOSPHERE и APHINITY согласуются с прогнозными данными предыдущей ФК популяционной модели. Не наблюдались фармакокинетические различия при применении пертузумаба у пациентов с ранним раком молочной железы по сравнению с пациентами с метастатическим раком молочной железы.

5.3. Доклинические данные о безопасности

Специальные исследования фертильности на животных для оценки эффекта пертузумаба не проводились. Нельзя сделать однозначное заключение о неблагоприятном воздействии на репродуктивные органы самцов яванских макаков при изучении токсичности многократных доз.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на беременных самках яванских макаков (день беременности (GD) от 19 до GD 50) с начальными дозами от 30 до 150 мг/кг, после чего следовали двухнедельные дозы от 10 до 100 мг/кг. Эти уровни доз привели к клинически значимым воздействиям от 2.5 до 20-кратного превышения рекомендуемой дозы для человека, основываясь на C_{max} . Внутривенное введение пертузумаба в дни от GD19 до GD50 (период органогенеза) оказывало эмбриотоксический эффект, с дозозависимыми повышениями эмбрионально-зародышевой смертности между GD25 до GD70. Частота потери эмбриона-зародыша была 33, 50 и 85 % для беременных обезьян-самок, получавших двухнедельные дозы пертузумаба 10, 30 и 100 мг/кг, соответственно (от 2.5 до 20-кратного превышения рекомендуемой дозы для человека, основываясь на C_{max}). При кесаревом сечении на GD100 во всех группах, получавших дозы пертузумаба, были обнаружены маловодие (снижение количества околоплодных вод), сниженный относительный вес легких и почек и микроскопическое доказательство почечной гипоплазии, соответствующей задержке развития почек. Помимо этого, в связи с ограничениями роста плода, были также отмечены, как следствие маловодия, гипоплазия легких (1 из 6 в группе с 30 мг/кг и 1 из 2 в группе с 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (1 из 6 в группе с 30 мг/кг), истонченная стенка желудочка (1 из 2 в группе с 100 мг/кг) и малые дефекты скелета (внешние — 3 из 6 в группе с 30 мг/кг). Сообщалось также об экспозиции пертузумаба у потомства всех, подвергнутых воздействию групп, на уровнях от 29 % до 40 % от уровней в сыворотке матерей в GD100.

Самки яванских макаков, в целом, хорошо переносили еженедельное внутривенное введение пертузумаба в дозах до 150 мг/кг/доза. В дозах 15 мг/кг и выше была отмечена перемежающаяся легкая диарея, связанная с лечением. В субпопуляции обезьян хроническое дозирование (от 7 до 26 еженедельных доз) привело к эпизодам тяжелой секреторной диареи. Диарею контролировали (за исключением эвтаназии одного животного, 50 мг/кг/доза) поддерживающим уходом, включая внутривенную инфузионную заместительную терапию.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

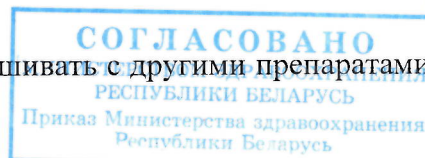
6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная
L-гистидин
Сахароза
Полисорбат 20
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Раствор глюкозы (5 %) не следует использовать для разведения препарата Перьета[®], так как он химически и физически нестабилен в таких растворах.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.



НД РБ

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

8834 - 2019

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Разбавленный раствор

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

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2 °С – 8 °С.

Хранить в оригинальной картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать!

Условия хранения после разведения препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 420 мг/14 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкачука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Препарат Перьета® не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий, готовить раствор должны медицинские специалисты.

Препарат Перьета® предназначен только для однократного использования.

Нельзя трясти флакон с лекарственным препаратом. 14 мл концентрата препарата Перьета® следует извлечь из флакона, используя стерильную иглу и шприц, и разбавить в пакете для инфузий вместимостью 250 мл, изготовленным из поливинилхлорида или неполивинилхлоридного полиолефина, включая полиэтилен, содержащем 9 мг/мл (0.9 %) раствор хлорида натрия для инфузии. После разбавления 1 мл раствора должен содержать примерно 3.02 мг пертузумаба (840 мг/278 мл) для начальной дозы, для которой требуется два флакона, и примерно 1.59 мг пертузумаба (420 мг/264 мл) для поддерживающей дозы, для которой требуется один флакон.

Пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования.

8834-2019
ерить (визуально) на пре

Отпускается по рецепту.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Email: belarus.safety@roche.com

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 01.03.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Перьета® доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».

