

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Пертузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1. Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: пертузумаб.

Каждый флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 420 мг пертузумаба в 14 мл концентрата.

Каждый мл концентрата содержит 30 мг пертузумаба.

После разведения один мл раствора номинально содержит 3 мг пертузумаба для нагрузочной дозы и 1.6 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

Препарат Перьета показан к применению у взрослых пациентов с:

- *Метастатическим раком молочной железы (РМЖ)*

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

- *Неметастатическим РМЖ*

В комбинации с трастузумабом и химиотерапией:

- ✓ в качестве неоадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) РМЖ (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего РМЖ;

- ✓ в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Общие рекомендации

До начала лечения препаратом Перьета необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

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

Режим дозирования

Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ

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

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. Препарат Перьета и трастузумаб можно вводить в любой последовательности.

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

- в виде внутривенной капельной инфузии: **нагрузочная доза** - 8 мг/кг массы тела в течение 90 минут; затем через 3 недели и каждые последующие 3 недели вводится **поддерживающая доза** - 6 мг/кг массы тела в течение 30-90 минут.

ИЛИ

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

Препараты группы таксанов

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

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

Антрациклины

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

Метастатический РМЖ

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

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

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

Неметастатический РМЖ

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

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

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

Паклитаксел

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

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

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

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

Введение препарата 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 (см. раздел 5.1).

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

- 3 или 4 цикла терапии FEC или фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом (FAC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 4 цикла терапии доксорубицином и циклофосфамидом (AC) или эпирубицином и циклофосфамидом (EC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 6 циклов терапии доцетакселом в комбинации с карбоплатином.

Пропуск дозы

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

Таблица 1. Рекомендации в случае задержки или пропуска дозы

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

Коррекция дозы

Препарат Перьета следует отменить в случае отмены трастузумаба.

Не рекомендуется снижение дозы препарата Перьета и трастузумаба (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению).

Указания по коррекции дозы препаратов для химиотерапии приводятся в инструкциях по медицинскому применению указанных препаратов.

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

Нарушение функции левого желудочка

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при нарушении функции левого желудочка

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

° ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

*Необходимым условием начала терапии препаратом Перьета и трастузумабом после предшествующей химиотерапии антрациклинами является значение ФВЛЖ ≥50%.

Инфузионные реакции

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

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Следует немедленно прекратить введение препарата и полностью отменить терапию в случае развития реакции гиперчувствительности 4-й степени тяжести (анафилаксии) по классификации Национального института рака (NCI-CTCAE), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

Препарат Перьета должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Перьета вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

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

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Перьета.

Нарушение функции левого желудочка

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

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

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

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

Последовательное применение пертузумаба (в комбинации с трастузумабом и таксанами) изучалось после применения эпирубицина или доксорубицина в составе различных схем химиотерапии на основе антрациклинов в исследованиях APHINITY и BERENICE. Однако данные по безопасности при одновременном назначении пертузумаба и антрациклинов ограничены. В исследовании TRYRNAENA пертузумаб назначали одновременно с эпирубицином как часть схемы химиотерапии FEC (см. разделы 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

аналогична таковой при последовательном применении пертузумаба после химиотерапии по схеме FEC.

Инфузионные реакции

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

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и явления с летальным исходом, наблюдались на фоне терапии препаратом Перьета (см. раздел 4.8). В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Препарат Перьета противопоказан при наличии у пациента гиперчувствительности к пертузумабу и к любому из вспомогательных веществ (см. раздел 4.3). Терапия препаратом Перьета должна быть полностью прекращена в случае развития реакций гиперчувствительности 4 степени тяжести (анафилаксии) по классификации NCI-CTCAE, бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. раздел 4.2).

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получающих терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении, по сравнению с пациентами, получающими терапию только трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии.

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

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

Диарея

Применение пертузумаба может приводить к развитию тяжелой диареи. Диарея наиболее часто возникает при применении препарата в комбинации с химиотерапией таксанами. У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) риск развития диареи выше по сравнению с пациентами более молодого возраста (<65 лет). Лечение диареи осуществляется в соответствии со стандартной практикой и рекомендациями. Следует рассмотреть возможность

раннего применения лоперамида, восполнения жидкости и электролитов, особенно у пожилых пациентов, а также в случае тяжелой или продолжительной диареи. Если состояние пациента не улучшается, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения пертузумабом. После достижения контроля над диареей лечение пертузумабом может быть возобновлено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, включая женщин с детородным потенциалом, которые являются половыми партнерами пациентов, получающих препарат, должны использовать надежные методы контрацепции во время и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии препаратом Перьета.

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

до полного исчезновения данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Перьета была оценена в исследованиях I, II и III фазы у более чем 6000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, преимущественно получавших лечение препаратом Перьета в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Эти исследования включали опорные исследования CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) и APHINITY (n=4804) (сводные данные – см. таблицу 3). Безопасность препарата Перьета в целом была сопоставима в данных исследованиях, однако частоты и типы наиболее частых нежелательных реакций отличались в зависимости от того, вводился ли препарат Перьета как монотерапия или в сочетании с сопутствующими противоопухолевыми препаратами.

Табличное резюме нежелательных реакций

Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ

В таблице 3 представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при изучении препарата Перьета в следующих опорных клинических исследованиях:

- CLEOPATRA, в котором препарат Перьета применялся в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом РМЖ (n=453);
- NEOSPHERE (n=309) и TRYPHAENA (n=218), в котором препарат Перьета применялся в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами в качестве неоадьювантной терапии местно-распространенного, отечно-инфильтративного или раннего РМЖ;
- APHINITY, в котором препарат Перьета применялся в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него в качестве адьювантной терапии раннего РМЖ (n=2364).

Кроме того, в таблицу 3 включены нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационном периоде. Поскольку препарат Перьета использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между нежелательной реакцией и конкретным препаратом.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA и категорий частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Внутри каждой категории частоты и системно-органного класса нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в соответствии с объединенными данными ($\geq 30\%$) были диарея, алопеция, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения, рвота. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3-4 степени тяжести согласно NCI-CTCAE были нейтропения и фебрильная нейтропения.

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших препарат Перьета, в клинических исследованиях[^] и при пострегистрационном применении[†]

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	Назофарингит	Паронихий, инфекция верхних дыхательных путей		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, анемия			
Нарушения со стороны иммунной системы	Инфузионные реакции ^{°,*}	Гиперчувствительность ^{°,*} , лекарственная гиперчувствительность ^{°,*}	Анафилактическая реакция ^{°,*}	Синдром высвобождения цитокинов ^{°°}
Нарушения 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 слезоотделение			
Нарушения со стороны сердца		Нарушение функции левого желудочка ^{**}	Застойная сердечная недостаточность ^{**}	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»			
Нарушения со стороны дыхательной	Кашель, носовое		Интерстициальная болезнь легких,	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
системы, органов грудной клетки и средостения	кровотечение, одышка		плевральный выпот	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, рвота, стоматит, тошнота, запор, диспепсия, боль в животе			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи			
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия, артралгия, боль в конечностях			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Воспаление слизистых оболочек различной локализации, периферические отеки, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения	Озноб, боль, отек		

[^] В таблице 3 представлены объединенные данные за весь период лечения в исследовании CLEOPATRA (дата среза данных 11 февраля 2014, медиана циклов лечения препаратом Перьета - 24), а также данные за период неоадьювантной терапии в исследованиях NEOSPHERE (медиана циклов лечения препаратом Перьета – 4 во всех группах) и APHINITY (медиана циклов лечения препаратом Перьета – 18).

* В том числе нежелательные реакции с летальным исходом.

** За весь период терапии в 4 исследованиях. Частота нарушения функции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражает предпочтительные термины MedDRA, встречавшиеся в отдельных исследованиях.

[°] Гиперчувствительность/анафилактическая реакция основаны на группе терминов.

[∞] Инфузионные реакции включают ряд различных терминов в рамках временного интервала, см.

«Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

[†] Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции левого желудочка

В опорном исследовании терапии метастатического РМЖ CLEOPATRA была отмечена более высокая частота развития нарушения функции левого желудочка во время исследуемой терапии в группе плацебо в сравнении с группой препарата Перьета (8.6 и 6.6% соответственно). Также наблюдалась более низкая частота развития нарушения функции левого желудочка с клиническими проявлениями в группе лечения препаратом Перьета (1.8% в группе плацебо в сравнении с 1.5% в группе препарата Перьета) (см. раздел 4.4).

В исследовании NEOSPHERE, в котором пациенты получили 4 цикла лечения препаратом Перьета в качестве неоадьювантной терапии, наблюдалась более высокая частота нарушения функции левого желудочка (в течение всего периода лечения) в группе препаратов Перьета, трастузумаб и доцетаксел (7.5%) в сравнении с группой препаратов трастузумаб и доцетаксел (1.9%). Был зарегистрирован один случай симптоматического нарушения функции левого желудочка в группе, получавшей препарат Перьета и трастузумаб.

В исследовании неоадьювантной терапии TRYPHAENA частота нарушения функции левого желудочка в течение всего периода лечения составила 8.3% в группе препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и FEC с последующим применением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом; 9.3% в группе препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом после применения FEC; и 6.6% в группе препарата Перьета в комбинации со схемой TCH (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Частота симптоматического нарушения функции левого желудочка (застойной сердечной недостаточности) составила 1.3% в группе, получавшей препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом с последующим применением FEC (за исключением пациента, у которого симптоматическое нарушение функции левого желудочка развилось во время терапии FEC до начала применения препарата Перьета плюс трастузумаб и доцетаксел) и также 1.3% в группе, получавшей препарат Перьета в комбинации с TCH. Ни у одного пациента в группе лечения препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и FEC с последующим применением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом не развилось симптоматическое нарушение функции левого желудочка.

В исследовании BERENICE на фоне неоадьювантной терапии препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и паклитакселом после предшествующей химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами частота симптоматического нарушения функции левого желудочка III/IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (застойной сердечной недостаточности по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 1.5%. Ни у одного из пациентов (0%) не развилось симптоматическое нарушение функции левого желудочка в группе FEC с последующим применением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Частота бессимптомного нарушения функции левого желудочка (снижение фракции выброса согласно критериям NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% в группе, получавшей терапию антрациклином по схеме с сокращенными интервалами, с последующим применением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3.5% в группе, получавшей терапию FEC с последующим применением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании ARHINITY частота симптоматической сердечной недостаточности (класс III или IV по NYHA) со снижением ФВЛЖ по меньшей мере на 10% от исходного значения и до <50% составляла <1% (0.8% у пациентов, получавших препарат Перьета, и 0.4% у пациентов, получавших плацебо). Из пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью у 62.5% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 66.7% пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано разрешение явления (определяемое как показатель более 50% в 2 последовательных измерениях ФВЛЖ) на дату завершения сбора данных. Большинство явлений было зарегистрировано у пациентов, получавших антрациклины. Бессимптомное

снижение ФВЛЖ или снижение ФВЛЖ со слабо выраженными симптомами (класс II по NYHA) по меньшей мере на 10% относительно исходного значения и до <50% было отмечено у 2.7% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 2.9% пациентов, получавших плацебо, из которых у 84.4% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 87.0% пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано разрешение явления на дату окончания сбора данных.

Инфузионные реакции

Инфузионная реакция определялась в опорных исследованиях как любое явление, о котором сообщалось как о гиперчувствительности, анафилактической реакции, острой инфузионной реакции или синдроме высвобождения цитокинов, возникшее во время инфузии или в день инфузии. В опорном исследовании CLEOPATRA начальную дозу препарата Перьета вводили за день до введения трастузумаба и доцетаксела для обеспечения возможности изучения реакций, связанных с препаратом Перьета. В первый день, когда вводили только препарат Перьета, общая частота развития инфузионных реакций составила 9.8% в группе плацебо и 13.2% в группе препарата Перьета. Большинство инфузионных реакций были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) в группе препарата Перьета были повышение температуры тела, озноб, повышенная утомляемость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.

Во время второго цикла терапии, когда все препараты вводились в один день, наиболее частыми инфузионными реакциями в группе препарата Перьета ($\geq 1.0\%$) были повышенная утомляемость, дисгевзия, лекарственная гиперчувствительность, миалгия и рвота (см. раздел 4.4).

В исследованиях неоадъювантной и адъювантной терапии препарат Перьета вводили в тот же день, что и другие исследуемые препараты, во всех циклах. Инфузионные реакции возникли у 18.6–25.0% пациентов в первый день введения препарата Перьета (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Тип и тяжесть реакций совпадали с таковыми, отмечавшимися в исследовании CLEOPATRA, в тех циклах, в которых препарат Перьета применяли в один и тот же день с трастузумабом и доцетакселом. Большинство реакций были легкой или средней степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

В опорном исследовании терапии метастатического РМЖ CLEOPATRA общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии по оценке исследователя во время всего периода лечения составила 9.3% в группе плацебо и 11.3% в группе препарата Перьета, из которых 2.5 и 2.0% были 3-4 й степени тяжести по NCI-CTCAE соответственно. В общей сложности у 2 пациентов в группе плацебо и у 4 пациентов в группе препарата Перьета отмечались явления, описанные исследователем как анафилаксия (см. раздел 4.4).

В целом большинство реакций гиперчувствительности было легкой или средней степени тяжести и разрешалось после соответствующего лечения. При изменении режимов дозирования препаратов в исследовании установлено, что большинство реакций были связаны с инфузиями доцетаксела.

В исследованиях неоадъювантной и адъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной с таковой, которая наблюдалась в исследовании CLEOPATRA. В исследовании NEOSPHERE у двух пациентов в группах препарата Перьета и доцетаксела развилась анафилаксия. В исследованиях TRYPHAENA и APHINITY общая частота развития явлений гиперчувствительности/анафилаксии была наиболее высока в группе лечения препаратом Перьета и TCH (13.2 и 7.6% соответственно). Из них 2.6% и 1.3% явлений соответственно были 3-4 й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

В опорном исследовании CLEOPATRA у большинства пациентов в обеих группах лечения возникло, по меньшей мере, одно явление лейкопении (у 63.0% пациентов в группе препарата Перьета и у 58.3% пациентов в группе плацебо). В большинстве случаев отмечалось развитие нейтропении (см. раздел 4.4). Фебрильная нейтропения отмечалась у 13.7% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 7.6% пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения доля пациентов с фебрильной нейтропенией была самой высокой в первом цикле терапии и стабильно снижалась в дальнейшем. Среди пациентов монголоидной расы в обеих группах лечения наблюдалась повышенная частота новых случаев развития фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов. Среди представителей монголоидной расы частота возникновения фебрильной нейтропении была выше в группе препарата Перьета (25.8%) в сравнении с группой плацебо (11.3%).

В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения развилась у 8.4% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 7.5% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA фебрильная нейтропения развилась у 17.1% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета + TCH, и у 9.3% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC. В исследовании TRYPHAENA наблюдалась более высокая частота новых случаев фебрильной нейтропении у пациентов, получивших шесть циклов лечения препаратом Перьета, в сравнении с пациентами, получившими три цикла лечения препаратом Перьета, независимо от применения химиотерапии. Как и в исследовании CLEOPATRA, в обоих исследованиях неоадъювантной терапии наблюдалась более высокая частота новых случаев нейтропении и фебрильной нейтропении среди пациентов монголоидной расы по сравнению с другими пациентами. В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения развилась у 8.3% пациентов монголоидной расы, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, и у 4.0% пациентов монголоидной расы, получавших неоадъювантную терапию трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании APHINITY фебрильная нейтропения возникла у 12.1% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 11.1% пациентов, получавших плацебо. Как и в исследованиях CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE, в исследовании APHINITY наиболее высокая частота новых случаев фебрильной нейтропении наблюдалась у пациентов монголоидной расы, получавших препарат Перьета, в сравнении с другими расами (15.9% пациентов, получавших препарат Перьета, и 9.9% пациентов, получавших плацебо).

Диарея

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом РМЖ общая частота явлений диареи составила 68.4% у пациентов, получавших препарат Перьета, и 48.7% у пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4). Большинство явлений были легкой или средней степени тяжести и возникали в первые несколько циклов лечения. Частота диареи 3-4 степени тяжести по шкале NCI-CTCAE составила 9.3% у пациентов, получавших препарат Перьета, по сравнению с 5.1% у пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности самого длительного эпизода составила 18 дней у пациентов, получавших препарат Перьета, и 8 дней у пациентов, получавших плацебо. Диарея хорошо купировалась при проактивном назначении противодиарейных средств.

В исследовании NEOSPHERE диарея возникла у 45.8% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 33.6% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA диарея возникла у 72.3% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета в комбинации с доцетакселом, карбоплатином и трастузумабом, и у 61.4% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом.

по схеме FEC. В обоих исследованиях большинство случаев были легкой или средней степени тяжести.

В исследовании APHINITY диарея чаще отмечалась в группе препарата Перьета (71.2%), по сравнению с группой плацебо (45.2%). Диарея ≥ 3 степени тяжести была зарегистрирована у 9.8% пациентов в группе препарата Перьета, и у 3.7% пациентов в группе плацебо. Большинство зарегистрированных случаев были 1 или 2 степени тяжести. Случаи диареи (всех степеней тяжести) чаще всего отмечались в период таргетной терапии в комбинации с таксан-содержащей химиотерапией (у 61.4% пациентов в группе препарата Перьета, и у 33.8% пациентов в группе плацебо). Частота диареи была намного реже после прекращения химиотерапии (у 18.1% пациентов в группе препарата Перьета, и у 9.2% пациентов в группе плацебо в период после окончания таргетной химиотерапии).

Сыпь

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом РМЖ общая частота явлений сыпи составила 51.7% у пациентов, получавших препарат Перьета, и 38.9% у пациентов, получавших плацебо. Большинство случаев были 1 или 2 степени тяжести, возникали в первые два цикла лечения и купировались стандартным методом терапии, таким как местное или пероральное лечение акне.

В исследовании NEOSPHERE сыпь отмечалась у 40.2% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 29.0% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA сыпь отмечалась у 36.8% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета в комбинации с доцетакселом, карбоплатином и трастузумабом, и у 20.0% пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC. Частота возникновения сыпи была выше у пациентов, которые получили шесть циклов терапии препаратом Перьета, по сравнению с пациентами, которые получили три цикла терапии препаратом Перьета, независимо от проводимой химиотерапии.

В исследовании APHINITY нежелательное явление в виде сыпи отмечалось у 25.8% пациентов, получавших препарат Перьета, по сравнению с 20.3% пациентов, получавших плацебо. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

В опорном исследовании CLEOPATRA у пациентов с метастатическим РМЖ частота новых случаев нейтропении 3-4 й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE версии 3 была сбалансирована в двух группах лечения (у 86.3% пациентов, получавших препарат Перьета, и у 86.6% пациентов, получавших плацебо, в т. ч. случаи нейтропении 4-й степени тяжести у 60.7% и 64.8% пациентов соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота новых случаев нейтропении 3-4 й степени тяжести по NCI CTCAE версии 3 составляла 74.5% у пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом, в сравнении с 84.5 % у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, в том числе нейтропения 4-й степени тяжести у 50.9% и 60.2% пациентов соответственно. В исследовании TRYPHAENA частота новых случаев нейтропении 3-4-й степени тяжести по NCI-CTCAE версии 3 составляла 85.3% у пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета + ТСН, и 77.0% у пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC, в том числе нейтропения 4-й степени тяжести у 66.7% и 59.5% соответственно.

В исследовании APHINITY частота новых случаев нейтропении 3-4-й степени тяжести по NCI CTCAE версии 4, составляла 40.6% у пациентов, получавших препарат Перьета, трастузумаб

и химиотерапию, в сравнении с 39.1% у пациентов, получавших плацебо, трастузумаб и химиотерапию, в том числе нейтропения 4-й степени тяжести у 28.3% и 26.5% пациентов соответственно.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В целом профиль эффективности препарата Перьета у пациентов ≥ 65 и < 65 лет не отличался. Частота развития следующих нежелательных явлений всех степеней тяжести, а именно: снижение аппетита, анемия, уменьшение массы тела, астения, дисгевзия, периферическая нейропатия, гипомagneмия и диарея, была, как минимум, на 5% выше у пациентов ≥ 65 лет по сравнению с пациентами < 65 лет (см. раздел 4.2).

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 (800) 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01FD02

Механизм действия

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

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

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека. Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

Клиническая эффективность и безопасность

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

В описанных ниже исследованиях гиперэкспрессию HER2 определяли в центральной лаборатории. Гиперэкспрессия определялась как 3+ балла по результатам ИНС или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам ISH.

Метастатический РМЖ

Препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

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

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

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

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

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

Медиана исходного показателя ФВЛЖ составляла 65.0% (диапазон 50-88%) у пациентов в обеих группах.

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

Таблица 4. Резюме эффективности по результатам исследования CLEOPATRA

Показатель	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел n = 406	Перьета + трастузумаб + доцетаксел n = 402	ОР (95% ДИ)	р-значение
ВБП (независимая оценка) - первичная конечная точка*				
Количество пациентов с явлением	242 (59%)	191 (47.5%)	0.62	<0.0001
Медиана, месяцы	12.4	18.5	[0.51; 0.75]	
ОВ - вторичная конечная точка**				
Количество пациентов с явлением*	221 (54.4%)	168 (41.8%)	0.68	0.0002
Медиана, месяцы	40.8	56.5	[0.56; 0.84]	
ЧОО – вторичная конечная точка^				
Количество пациентов с явлением	336	343	Разница в ЧОО:	0.0011
Пациенты, у которых был достигнут ответ на терапию***	233 (69.3%)	275 (80.2%)	10.8%	
95% ДИ для ЧОО	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	[4.2; 17.5]	
Полный ответ (ПО)	14 (4.2%)	19 (5.5%)		
Частичный ответ (ЧО)	219 (65.2%)	256 (74.6%)		
Стабилизация заболевания (СЗ)	70 (20.8%)	50 (14.6%)		
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	28 (8.3%)	13 (3.8%)		
Длительность ответа †^				
n=	233	275		
Медиана, недели	54.1	87.6		
95% ДИ для медианы	[46; 64]	[71; 106]		

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

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

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

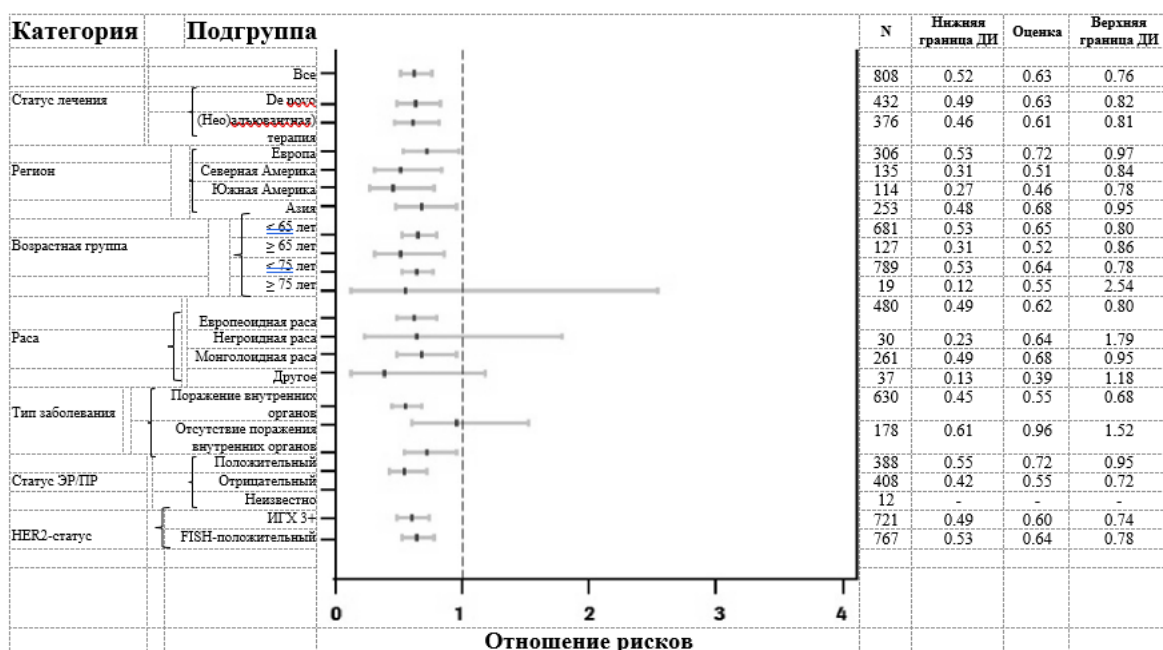
† Оценено у пациентов с наилучшим общим ответом, включая ПО и ЧО.

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

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

В ходе ретроспективного поискового анализа было установлено, что у пациентов, ранее получавших трастузумаб ($n = 88$), отношение рисков для ВБП по оценке НЭУ составляло 0.62 (95% ДИ 0.35, 1.07), в сравнении с 0.60 (95% ДИ 0.43, 0.83) у пациентов, ранее получавших терапию, не включающую трастузумаб ($n = 288$).

Рисунок 1. ВБП по оценке НЭУ по подгруппам пациентов

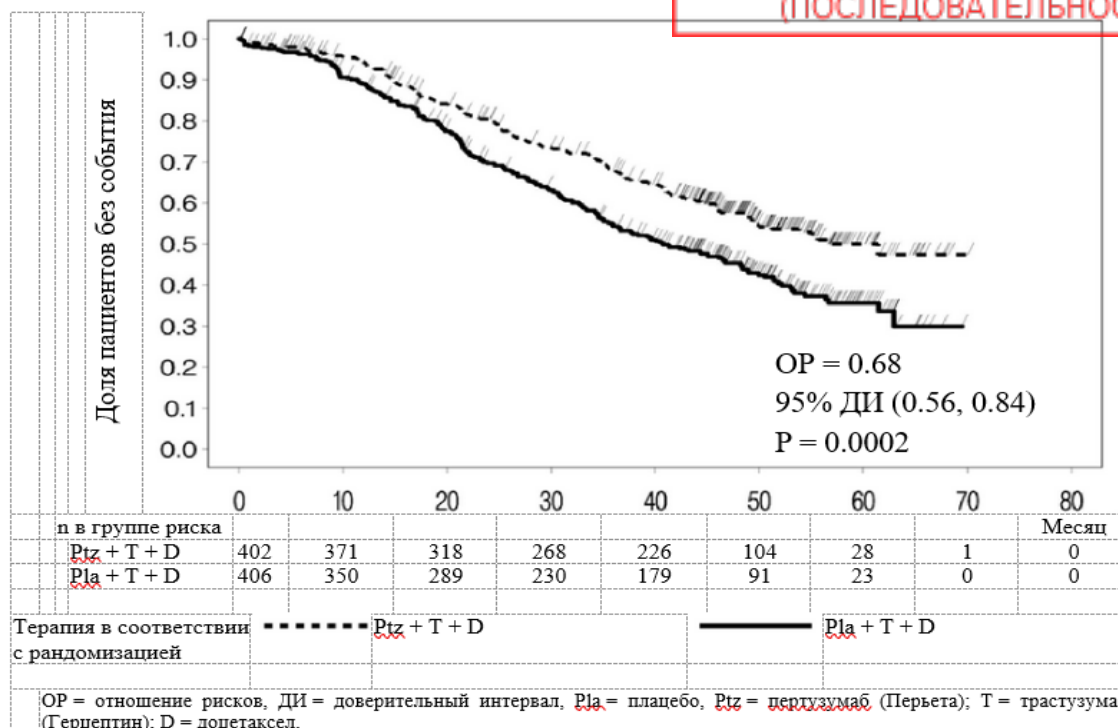


Окончательный анализ ОВ, зависящей от событий, был проведен после смерти 389 пациентов (221 пациент в группе плацебо и 168 пациентов в группе препарата Перьета). Сохранялось статистически значимое улучшение ОВ в группе препарата Перьета, ранее зарегистрированное в ходе промежуточного анализа ОВ (проведенного через один год после первичного анализа) (ОР 0.68, $p = 0.0002$ лог-ранговый критерий). Медиана времени до наступления смерти составляла 40.8 месяца в группе плацебо, и 56.5 месяца в группе препарата Перьета (см. таблицу 4, рисунок 2).

Описательный анализ ОВ, проведенный в конце исследования, когда 515 пациентов умерли (280 пациентов в группе, получавшей лечение плацебо, и 235 пациентов в группе, получавшей лечение препаратом Перьета), продемонстрировал, что у пациентов, получавших лечение препаратом Перьета, отмечалось статистически значимое улучшение ОВ, которое сохранялось в течение длительного периода времени после медианы последующего наблюдения 99 месяцев (ОР = 0.69, $p < 0.0001$, лог-ранговый критерий; медиана времени до наступления смерти 40.8 месяца [группа, получавшая лечение плацебо] по сравнению с 57.1 месяца [группа, получавшая лечение препаратом Перьета]).

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

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



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

Дополнительные подтверждающие данные клинических исследований

Исследование BO17929 – несравнительное исследование у пациентов с метастатическим РМЖ. BO17929 – нерандомизированное исследование II фазы у пациентов с метастатическим РМЖ, у которых опухоли прогрессировали на фоне лечения трастузумабом. В результате лечения препаратом Перьета и трастузумабом частота ответа составила 24.2%. При этом еще у 25.8% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, продлившаяся, по меньшей мере, 6 месяцев, что указывает на активность препарата Перьета после прогрессирования заболевания на фоне лечения трастузумабом.

Ранний РМЖ

Неoadъювантная терапия

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

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

Исследование WO20697 (NEOSPHERE)

Исследование NEOSPHERE – многоцентровое, международное, рандомизированное, контролируемое исследование II фазы с применением препарата Перьета с участием 417

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

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

- трастузумаб плюс доцетаксел;
- препарат Перьета плюс трастузумаб и доцетаксел;
- препарат Перьета плюс трастузумаб;
- препарат Перьета плюс доцетаксел.

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

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

Первичной конечной точкой исследования являлась частота полного патоморфологического ответа (пПО) в молочной железе (ypT0/is). Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись частота клинического ответа, частота операций с сохранением молочной железы (только для опухолей T2-3), ВБПЗ и ВБП. Дополнительным критерием пПО учитывалось состояние лимфатических узлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

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

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5. Статистически и клинически значимое повышение частоты пПО (ypT0/is) наблюдалось у пациентов, получавших препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45.8% и 29.0%, значение $p = 0.0141$). Закономерность результатов наблюдалась независимо от определения пПО. Считается, что различие частоты пПО с большой долей вероятности соответствует клинически значимому различию долгосрочных исходов и подтверждается положительными тенденциями в плане ВБП (ОР 0.69; 95% ДИ 0.34-1.40) и ВБПЗ (ОР 0.60; 95% ДИ 0.28-1.27).

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

рецепторам (различие пПО для молочной железы составляло 26.4%).

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

Исследование TRYRNAENA (BO22280)

TRYRNAENA – многоцентровое, рандомизированное, клиническое исследование II фазы с участием 225 взрослых женщин с HER2-положительным местно-распространенным, операбельным или отечно-инфильтративным РМЖ (T2-4d; диаметр первичной опухоли >2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включали пациентов с метастазами, двусторонним РМЖ или клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4) или ФВЛЖ <55%. Большинство пациентов были младше 65 лет. Пациенты были рандомизированы для лечения согласно одной из следующих трех неоадьювантных схем до проведения операции:

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

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

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

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

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

В сравнении с опубликованными данными по сходным схемам терапии без применения пертузумаба высокая частота пПО наблюдалась во всех 3 группах терапии (см. таблицу 5). Схожие результаты наблюдались независимо от определения пПО. Показатели частоты пПО были ниже в подгруппе пациентов с положительным по гормональным рецепторам статусом заболевания (диапазон составлял 46.2-50.0%), чем у пациентов с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания (диапазон 65.0-83.8%).

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

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

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 пПО в молочной железе (урT0/is) n (%) [95% ДИ] ¹	31 (29.0%) [20.6; 38.5]	49 (45.8%) [36.1; 55.7]	18 (16.8%) [10.3; 25.3]	23 (24.0%) [15.8; 33.7]	45 (61.6%) [49.5; 72.8]	43 (57.3%) [45.4; 68.7]	51 (66.2%) [54.6; 76.6]
Различие частоты пПО ² [95% ДИ] ³		+16.8% [3.5; 30.1]	-12.2% [-23.8; -0.5]	-21.8% [-35.1; -8.5]	Н/П	Н/П	Н/П
Значение p (с поправкой Саймса для критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля) ⁴		0.0141 (в сравнении со схемой трастузумаб + доцетаксел)	0.0198 (в сравнении со схемой трастузумаб + доцетаксел)	0.0030 (в сравнении со схемой Перьета+ трастузумаб + доцетаксел)	Н/П	Н/П	Н/П
Частота пПО в молочной железе и лимфатическом узле (урT0/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]
урT0 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%)

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

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

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

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

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

Исследование BERENICE (WO29217)

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

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

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

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

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

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

Адьювантная терапия

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

Исследование APHINITY (BO25126)

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

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

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

завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с локальными клиническими стандартами.

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

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

Медиана последующего наблюдения составила 45.4 месяца, после чего результаты исследования APHINITY показали снижение риска рецидива или смерти на 19% у пациентов, рандомизированных в группу препарата Перьета по сравнению с группой плацебо (ОР = 0.81; 95% ДИ 0.66, 1.0; значение p 0.0446).

После медианы периода последующего наблюдения 101.2 месяца (8.4 года), к моменту третьего промежуточного анализа ОВ, число случаев смертельного исхода среди пациентов, рандомизированных в группу препарата Перьета, составило 168 (7.0%) по сравнению с 202 случаями (8.4%) в группе плацебо; ОР = 0.83, 95% ДИ [0.68, 1.02].

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

Таблица 6. Общая эффективность (ITT популяция)

	Перьета + трастузумаб + химиотерапия N=2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия N=2404
Первичная конечная точка		
ВБПИЗ*		
Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	171 (7.1%)	210 (8.7 %)
Значение p (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.81 [0.66, 1.00]	
З-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	0.0446	
	94.1 [93.1; 95.0]	93.2 [92.2; 94.3]
Вторичные конечные точки¹		
ВБПИЗ, включая второй первичный рак не связанный с молочной железой*		
Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	189 (7.9%)	230 (9.6%)
Значение p (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.82 [0.68; 0.99]	
З-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	0.0430	
	93.5 [92.5; 94.5]	92.5 [91.4; 93.6]

ВБПЗ*	
Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	192 (8.0%) 236 (9.8%) 0.81 [0.67; 0.98]
Значение р (лог-ранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.0327
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	93.4 [92.4; 94.4] 92.3 [91.2; 93.4]
ОВ**	
Количество (%) пациентов с явлением ОР [95% ДИ]	168 (7.0%) 202 (8.4%) 0.83 [0.68; 1.02]

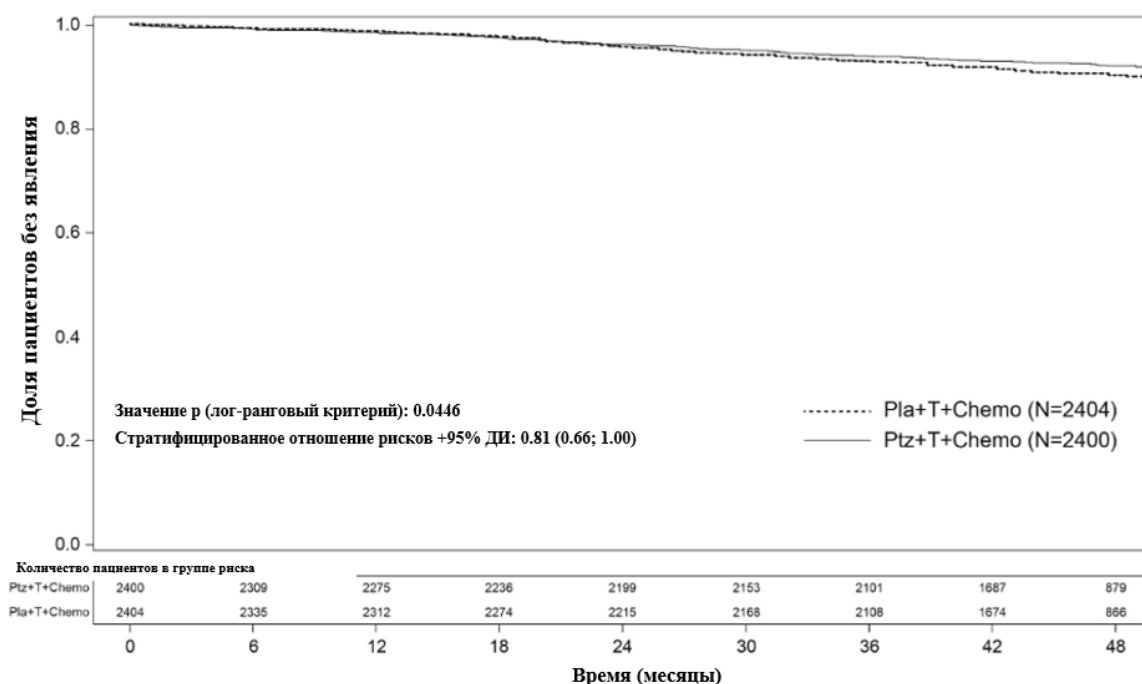
* Анализ первичной конечной точки выживаемости без признаков инвазивного заболевания, дата окончания сбора данных 19 декабря 2016 г.

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

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

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

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера ВБПИЗ



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

Расчетный показатель ВБПИЗ составил 4 года у 92.3% пациентов в группе препарата Перьета и у 90.6% пациентов в группе плацебо. На момент оценки медиана времени наблюдения составила 45.4 месяца.

Результаты анализа в подгруппах

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

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в подгруппах по состоянию лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Группа пациентов	Число явлений ВБПИЗ/Общее число (%)		Нестратифицированное ОР (95% ДИ)
	Перьета + трастузумаб + химиотерапия	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия	
Статус лимфатических узлов			
Положительный	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62; 0.96)
Отрицательный	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68; 1.86)
Гормон-рецепторный статус			
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 Заранее определенные анализы в подгруппах, не скорректированные по множественным сравнениям. Таким образом, результаты считаются описательными.

Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с поражением лимфатических узлов составили 92.0% в сравнении с 90.2% через 3 года и 89.9% в сравнении с 86.7% через 4 года у пациентов, получавших препарат Перьета, и пациентов, получавших плацебо соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе без поражения лимфатических узлов составили 97.5% в сравнении с 98.4% через 3 года и 96.2% в сравнении с 96.7% через 4 года у пациентов, получавших препарат Перьета, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 92.8% в сравнении с 91.2% через 3 года и 91.0% в сравнении с 88.7% через 4 года у пациентов, получавших препарат Перьета, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с положительным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 94.8% в сравнении с 94.4% через 3 года и 93.0% в сравнении с 91.6% через 4 года у пациентов, получавших препарат Перьета, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Исходы, сообщаемые пациентами

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

Во время химиотерапии в обеих группах терапии наблюдались клинически значимые изменения по показателям физического функционирования, общего состояния здоровья и статусу диареи. Среднее снижение показателя физического функционирования по отношению к исходному уровню составляло -10.7 (95% ДИ, -11.4, -10.0) в группе препарата Перьета и -10.6 (95% ДИ, -11.4, -9.9) в группе плацебо, а снижение показателя общего состояния здоровья – -11.2 (95% ДИ, -12.2, -10.2) в группе препарата Перьета и -10.2 (95% ДИ, -11.1, -9.2) в группе плацебо. Увеличились показатели выраженности симптомов диареи до +22.3 (95% ДИ, 21.0, 23.6) в группе препарата Перьета и +9.2 (95% ДИ, 8.2, 10.2) в группе плацебо.

Впоследствии, во время таргетной терапии, в обеих группах наблюдалось возвращение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья к исходным значениям. В группе препарата Перьета наблюдалось возвращение к исходным значениям показателей выраженности диареи после завершения HER2-терапии. Добавление препарата

Перьета к трастузумабу в комбинации с химиотерапией в течение исследования не повлияло на общее ролевое функционирование пациентов.

Иммуногенность

У 6.7% больных метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 3.3% больных, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитела к препарату Перьета.

На фоне терапии раннего рака молочной железы у 4.1% пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, или получавших терапию препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, были обнаружены антитела к препарату Перьета. Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показания.

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

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

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

Абсорбция

Пертузумаб вводится в/в.

Распределение

Согласно данным всех клинических исследований, объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 2.46 л, а в центральной камере (V_c) – 3.11 л у среднестатистического пациента.

Биотрансформация

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

Элиминация

Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0.235 л/сут, период полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равен 18 дням.

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на беременных яванских макаках (с 19-го по 50-й дни гестации (ДГ)). Начальные дозы составляли 30-150 мг/кг. Затем препарат вводили один раз в две недели в дозах 10-100 мг/кг. В результате введения препарата в указанных дозах были достигнуты клинически значимые уровни системной концентрации, в 2.5-20 раз превышающие аналогичный уровень у человека при применении рекомендованной дозы, исходя из значений C_{max} . При в/в введении пертузумаба в период с ДГ 19 по ДГ 50 (период органогенеза) наблюдалось эмбриотоксическое воздействие с дозозависимым увеличением гибели эмбрионов и плодов в период с ДГ 25 по ДГ 70. Частота новых случаев гибели эмбрионов и плодов составляла 33%, 50% и 85% у беременных самок обезьян, получавших пертузумаб один раз в две недели в дозах 10, 30 и 100 мг/кг соответственно (в 2.5-20 раз выше рекомендованной для человека дозы, исходя из значений C_{max}). После выполнения кесарева сечения на 100 ДГ во всех группах доз пертузумаба были обнаружены маловодие, уменьшение относительной массы легких и почек и микроскопические признаки гипоплазии почек, соответствующее задержке развития почек. Помимо этого, вследствие ограничения роста плода на фоне маловодия, также наблюдались гипоплазия легких (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг и в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг), истончение стенки желудочка сердца (в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг) и незначительные дефекты скелета (внешние в 3 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг). Пертузумаб был обнаружен у потомства во всех группах, получавших препарат. Уровни экспозиции составляли от 29% до 40% от уровней в сыворотке крови у матерей на 100 ДГ.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

6.2. Несовместимость

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

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года

Раствор для инфузий

В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8 °С, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

В случае упаковки на АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

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

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Препарат Перьета следует разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Препарат Перьета не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Флакон препарата Перьета предназначен для однократного использования.

Из флакона (флаконов) следует отобрать 14 мл жидкого концентрата, используя стерильную иглу и шприц, и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

Номинальная концентрация готового раствора составляет 3.0 мг/мл для нагрузочной и 1.6 мг/мл для поддерживающей дозы.

Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления (см. раздел 6.3).

Раствор препарата Перьета совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Республика Армения

ООО «4 А»
0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3
тел. +374 (91) 79 66 88
e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»
050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210
тел. +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

В случае упаковки на АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» претензии потребителей направлять в адрес ТОО «Рош Казахстан».

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808
тел. +996 (312) 29 92 92
e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»
107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. +7 (495) 229 29 99
e-mail: moscow.reception@roche.com

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново
тел./факс +7 (4942) 650-806

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002584)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Перьета доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

<https://eec.eaeunion.org>