

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пертузумаб\*.

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

Каждый флакон с 14 мл концентрата содержит 420 мг пертузумаба.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая от бесцветного до светло-желтого или коричневатого цвета жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Персинтия 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);
- с 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 адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Общие рекомендации

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

Терапия препаратом Персинтия должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Препарат вводят 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 и неметастатический РМЖ*

Нагрузочная доза пертузумаба составляет 840 мг и вводится внутривенно (в/в) инфузионно-капельно в течение 60 минут. Далее каждые 3 недели вводится поддерживающая доза пертузумаба (420 мг) в виде 30–60-минутной инфузии.

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

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

При применении в комбинации с пертузумабом рекомендуются следующие способы применения и режимы дозирования трастузумаба:

- внутривенная капельная инфузия: *нагрузочная доза* – 8 мг/кг массы тела в течение 90 минут, затем каждые последующие 3 недели вводится *поддерживающая доза* – 6 мг/кг массы тела в течение 30–90 минут;
- подкожная (п/к) инъекция: *фиксированная доза* – 600 мг каждые 3 недели независимо от массы тела пациента, *нагрузочная доза* не требуется.

### Препараты группы таксанов

Пациентам, получающим таксаны, пертузумаб и трастузумаб следует вводить до введения таксана.

При применении в комбинации с пертузумабом рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>, если пациент одновременно не получает карбоплатин.

### Антрациклины

Пациентам, получающим лечение по схеме на основе антрациклинов, пертузумаб и трастузумаб следует вводить после завершения полного курса антрациклинов.

### *Метастатический РМЖ*

При появлении признаков прогрессирования заболевания или признаков неприемлемой токсичности лечение пертузумабом 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 пертузумабом и трастузумабом можно продолжать и в случае отмены доцетаксела.

### *Неметастатический РМЖ*

В качестве неоадьювантной терапии (предоперационной) препарат Персинтия рекомендуется вводить в течение 3–6 циклов в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в соответствии с выбранной схемой лечения (см. ниже). Применение препарата Персинтия, трастузумаба и химиотерапии в качестве неоадьювантной терапии раннего РМЖ изучено в составе следующих схем лечения:

- 4 цикла терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, затем 3 цикла постоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (FEC);
- 3 или 4 цикла предоперационной терапии FEC, затем 3 или 4 цикла терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом;
- 6 циклов терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом в комбинации с карбоплатином (применение доцетаксела в дозе более 75 мг/м<sup>2</sup> не рекомендовано);
- 4 цикла предоперационной терапии доксорубицином и циклофосфамидом (AC) каждые 2 недели (химиотерапия с сокращенными интервалами между введениями), затем 4 предоперационных цикла терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.

### Паклитаксел

При применении в комбинации с пертузумабом рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю.

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

В качестве адьювантной терапии (постоперационной) пертузумаб 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.

Пертузумаб в комбинации с трастузумабом применяют в составе полной схемы лечения раннего РМЖ, включающей стандартную химиотерапию на основе таксана в сочетании с антрациклинсодержащей терапией или без нее.

Введение пертузумаба в комбинации с трастузумабом следует начинать в 1-й день 1-го цикла таксансодержащей химиотерапии и продолжать даже в случае отмены химиотерапии (см. раздел 5.1).

Применение пертузумаба в комбинации с трастузумабом в качестве адъювантной терапии раннего РМЖ 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 | Персинтия                                                                                                                                                                                                                            | Трастузумаб                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                                                                                                                                                                                                                                      | внутривенно (в/в)                                                                                                                                                                                                                       | подкожно (п/к)                                                                                                        |
| <6 недель                                      | Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 420 мг, не дожидаясь следующего планового введения                                                                                                                              | Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 6 мг/кг, не дожидаясь 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 путем в/в капельной инфузии в течение 60 минут. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели путем в/в капельной инфузии в течение 30–60 минут | Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг путем в/в капельной инфузии в течение ~90 минут. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели путем капельной в/в инфузии в течение 30–90 минут |                                                                                                                       |

#### Коррекция дозы

Пертузумаб следует отменить в случае отмены трастузумаба.

Не рекомендуется снижение дозы пертузумаба и трастузумаба (см. соответствующий листок-вкладыш или 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

|                        | <b>ФВЛЖ<sup>1</sup><br/>до<br/>начала<br/>терапии</b> | <b>Мониторинг<br/>ФВЛЖ каждые:</b>                      | <b>Приостановить<br/>введение пертузумаба<br/>и трастузумаба как<br/>минимум на 3 недели<br/>в случае снижения<br/>ФВЛЖ до следующего<br/>уровня</b> |                                                                         | <b>Возобновить введение<br/>пертузумаба и<br/>трастузумаба после<br/>3 недель в случае<br/>восстановления ФВЛЖ<br/>до следующего уровня</b> |                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Метастатический<br>РМЖ | ≥50%                                                  | ~12 недель                                              | в каждом из случаев ниже                                                                                                                             |                                                                         | в каждом из случаев ниже                                                                                                                    |                                                                           |
|                        |                                                       |                                                         | <40%                                                                                                                                                 | 40–45% при условии, что ФВЛЖ снизилась на 10% и более от начала терапии | >45%                                                                                                                                        | 40–45% при условии, что ФВЛЖ снизилась менее чем на 10% от начала терапии |
| Неметастатический РМЖ  | ≥55% <sup>2</sup>                                     | ~12 недель (однократно во время неоадьювантной терапии) | <50% при условии, что ФВЛЖ снизилась на 10% и более от начала терапии                                                                                |                                                                         | в каждом из случаев ниже                                                                                                                    |                                                                           |
|                        |                                                       |                                                         |                                                                                                                                                      |                                                                         | ≥50%                                                                                                                                        | при условии, что ФВЛЖ снизилась менее чем на 10% от начала терапии        |

<sup>1</sup> ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

<sup>2</sup> Необходимым условием начала терапии пертузумабом 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 и старше не требуется (см. раздел 5.2).

Имеются ограниченные данные о применении препарата у пациентов в возрасте >75 лет. Информация об оценке безопасности препарата Персинтия у пациентов пожилого возраста представлена в разделе 4.8.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы 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 применения пертузумаба у пациентов с нарушениями функции печени не изучались.

#### Дети

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

#### Способ применения

Препарат Персинтия должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Препарат предназначен для введения в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Препарат 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 (Персинтия) и номер серии.



Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Персинтия

### Нарушение функции левого желудочка

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препараты, содержащие в качестве действующего вещества пертузумаб, наблюдалось снижение ФВЛЖ. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) была выше при применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом и препаратом химиотерапии по сравнению с применением только трастузумаба и препарата 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 пертузумаба не исследовалось у пациентов с исходным значением ФВЛЖ  $<50\%$ ; с 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  $>360 \text{ мг/м}^2$ .

ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Персинтия и регулярно определять на фоне лечения (например, однократно в рамках неоадъювантного лечения и каждые 12 недель при адъювантной терапии или при лечении метастатического заболевания) для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений (см. табл. 2 в разделе 4.2). Если ФВЛЖ снижается (см. табл. 2 в разделе 4.2) и не улучшается или после повторной оценки происходит ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Персинтия и трастузумаба, если только не будет принято решение, что польза их применения для конкретного пациента превышает риск. Перед назначением препарата Персинтия в комбинации с антрациклинами следует тщательно оценить и взвесить риск развития сердечно-сосудистых осложнений в каждом индивидуальном случае. Учитывая фармакологическое действие HER2-таргетных агентов и антрациклинов, следует ожидать более высокого риска кардиотоксичности при одновременном назначении препарата Персинтия 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 TRYPHAENA пертузумаб назначали одновременно с эпирубицином в качестве компонента схемы химиотерапии FEC (см. разделы 4.8 и 5.1). Лечение низкими кумулятивными дозами эпирубицина (до  $300 \text{ мг/м}^2$ ) получали только пациенты, ранее не получавшие химиотерапию. В данном исследовании характеристика риска кардиотоксичности комбинированного лечения была сравнима с результатами последовательного применения пертузумаба после химиотерапии по схеме FEC.

### Инфузионные реакции

Развитие инфузионных реакций, в том числе с летальным исходом, было связано с применением пертузумаба (см. раздел 4.8). При введении препарата Персинтия следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 минут после ее окончания, а также

на протяжении последующих инфузий и в течение 30–60 минут после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения признаков и симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной отмены препарата с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенное в связи с нежелательной реакцией (см. раздел 4.2).

#### Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и реакции с летальным исходом, наблюдались на фоне терапии пертузумабом (см. раздел 4.8). В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Терапию препаратом Персинтия следует отменить без дальнейшего возобновления в случае развития реакции гиперчувствительности (анафилаксии), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома 4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (см. раздел 4.2).

#### Фебрильная нейтропения

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

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

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

#### Диарея

Применение пертузумаба может приводить к развитию тяжелой диареи. Диарея наиболее часто возникает при применении препарата в комбинации с химиотерапией препаратами таксанового ряда. Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) имеют более высокий риск развития диареи по сравнению с более молодыми пациентами.

### **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, получающие пертузумаб и мужчины, ведущие половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом и получающие пертузумаб, должны использовать эффективные методы контрацепции на фоне применения препарата и в течение 6 месяцев после введения последней дозы.

### Беременность

В доклинических исследованиях пертузумаба у яванских макак в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода (см. раздел 5.3). Таким образом, применение пертузумаба во время беременности может навредить плоду, 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 пертузумабом, сравнив 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**

Пертузумаб 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

Наиболее часто ( $\geq 30\%$ ) в опорных клинических исследованиях были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: диарея, алопеция, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее часто ( $\geq 10\%$ ) наблюдавшимися нежелательными реакциями 3–4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE были нейтропения и фебрильная нейтропения.

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

### Табличное резюме нежелательных реакций

*Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ*

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

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

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

Нежелательные реакции (НР) сгруппированы по системам и органам в соответствии со словарем MedDRA и классификацией частоты развития НР ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 3.** Табличное резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших пертузумаб в клинических исследованиях<sup>^</sup> и в пострегистрационный период<sup>†</sup>

| Системно-органный класс                                   | Частота     | Нежелательная реакция                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 | Очень часто | Назофарингит                                                                                                |
|                                                           | Часто       | Паронихия<br>Инфекция верхних дыхательных путей                                                             |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> | Очень часто | Фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, анемия                                                    |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>              | Очень часто | Инфузионная реакция <sup>oo</sup> , *                                                                       |
|                                                           | Часто       | Гиперчувствительность <sup>o</sup> , *<br>Гиперчувствительность к лекарственному препарату <sup>o</sup> , * |
|                                                           | Нечасто     | Анафилактическая реакция <sup>o</sup> , *                                                                   |
|                                                           | Редко       | Синдром высвобождения цитокинов <sup>oo</sup>                                                               |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                    | Очень часто | Снижение аппетита                                                                                           |
|                                                           | Редко       | Синдром лизиса опухоли <sup>†</sup>                                                                         |
| <i>Психические нарушения</i>                              | Очень часто | Бессонница                                                                                                  |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>               | Очень часто | Периферическая нейропатия, головная боль, дисгевзия, периферическая                                         |

| Системно-органный класс                                                               | Частота     | Нежелательная реакция                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       |             | сенсорная нейропатия, головокружение, парестезия                                 |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                                             | Очень часто | Гиперсекреторное слезоотделение                                                  |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | Часто       | Нарушение функции левого желудочка**                                             |
|                                                                                       | Нечасто     | Застойная сердечная недостаточность**                                            |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | Очень часто | Прилив жара                                                                      |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Очень часто | Кашель, эпистаксис, одышка                                                       |
|                                                                                       | Нечасто     | Интерстициальная болезнь легких, плевральный выпот                               |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>                                | Очень часто | Диарея, рвота, стоматит, тошнота, запор, диспепсия, боль в животе                |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   | Очень часто | Алоpecia, сыпь, поражения ногтя, зуд, сухость кожи                               |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>                  | Очень часто | Миалгия, артралгия, боль в конечности                                            |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                                     | Очень часто | Воспаление слизистых оболочек, периферический отек, пирексия, усталость, астения |
|                                                                                       | Часто       | Озноб, боль, отек                                                                |

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

\* В том числе с летальным исходом.

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

° Гиперчувствительность/анафилактические реакции выделены на основании терминов группы.

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

† Нежелательные реакции, возникшие при пострегистрационном применении.

## Описание отдельных нежелательных реакций

### *Нарушение функции левого желудочка*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Инфузионные реакции*

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

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

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

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

### *Реакции гиперчувствительности/анафилаксии*

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

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

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

### *Фебрильная нейтропения*

Большинство пациентов с метастатическим РМЖ в обеих группах лечения имели по крайней мере один эпизод лейкопении (у 63,0% пациентов в группе пертузумаба и у 58,3% пациентов в группе плацебо), в большинстве случаев наблюдалась нейтропения (см. раздел 4.4). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 13,7% пациентов, получавших пертузумаб, и у 7,6% пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения доля пациентов, у которых развилась фебрильная



нейтропения, была наиболее высокой на первом цикле терапии и постепенно снижалась в дальнейшем. Повышенная частота фебрильной нейтропении наблюдалась среди пациентов азиатской популяции в обеих группах лечения по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов. Среди пациентов азиатской популяции частота фебрильной нейтропении была выше в группе пертузумаба (25,8%) по сравнению с группой плацебо (11,3%).

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

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

### *Диарея*

При метастатическом РМЖ диарея развивалась у 68,4% пациентов, получавших пертузумаб, и у 48,7% пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4).

Большинство событий были легкой и средней степени тяжести и развились в первые циклы лечения. Частота развития диареи 3–4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE составила 9,3% у пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 5,1% у пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности самого длинного эпизода диареи составила 18 дней у пациентов, получавших пертузумаб, и 8 дней у пациентов, получавших плацебо. Случаи диареи хорошо поддавались профилактическому лечению противодиарейными препаратами.

В исследовании NEOSPHERE диарея развивалась у 45,8% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме, по сравнению с 33,6% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA диарея развивалась у 72,3% пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с химиотерапией по схеме ТСН в неоадьювантном режиме, и у 61,4% пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FEC. В обоих исследованиях большинство случаев были легкой или средней степени тяжести.

На фоне адьювантного лечения диарея чаще наблюдалась у пациентов, получавших пертузумаб (71,2%), по сравнению с группой плацебо (45,2%). Диарея  $\geq 3$ -й степени тяжести была зарегистрирована у 9,8% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 3,7% пациентов из



группы плацебо. Большинство зарегистрированных случаев были 1-й или 2-й степени тяжести. Наиболее высокая частота диареи (всех степеней тяжести) была зарегистрирована в период применения таргетной терапии в комбинации с таксанами (у 61,4% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 33,8% пациентов из группы плацебо). Диарея наблюдалась значительно реже после прекращения химиотерапии: у 18,1% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 9,2% пациентов из группы плацебо после завершения химио- и таргетной терапии.

### *Сыпь*

При метастатическом РМЖ сыпь развилась у 51,7% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 38,9% пациентов, получавших плацебо.

Большинство событий были 1-й или 2-й степени тяжести, развились в течение первых двух циклов терапии и поддавались стандартной терапии (местное или пероральное лечение акне).

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

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

### *Отклонения от нормы лабораторных показателей*

При метастатическом РМЖ частота случаев нейтропении 3–4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) была сравнима в двух группах лечения (у 86,3% пациентов, получавших пертузумаб, и у 86,6% пациентов, получавших плацебо, включая нейтропению 4-й степени тяжести у 60,7% и 64,8% пациентов соответственно).

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

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

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

#### Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

#### Республика Казахстан

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

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

#### Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

#### Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5  
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05  
Электронная почта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am)  
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика  
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения  
Кыргызской Республики  
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25  
Телефон: (996) 312 21-92-86  
Электронная почта: [dlsmi@pharm.kg](mailto:dlsmi@pharm.kg)  
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<http://www.pharm.kg/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Максимальная переносимая доза не установлена.

Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

##### Лечение

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01FD02.

Персинтия является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

##### Механизм действия

Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2. 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-активируемой протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

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

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

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека.

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

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

В описанных ниже исследованиях гиперэкспрессию HER2 определяли в центральной лаборатории. На гиперэкспрессию указывали следующие показатели: 3 балла и более по результатам ИНС или степень амплификации 2,0 и более по результатам ISH.

#### *Метастатический РМЖ*

##### Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

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

Пертузумаб и трастузумаб применяли в стандартной дозе по 3-недельной схеме.

Пациенты получали пертузумаб и трастузумаб до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или возникновения признаков неприемлемой токсичности.

Доцетаксел вводили в начальной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> путем в/в инфузии каждые 3 недели в течение по меньшей мере 6 циклов. Дозу доцетаксела можно было повышать до 100 мг/м<sup>2</sup> 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 EORTC QLQ-C30.

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 пертузумаба 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 +<br>трастузумаб +<br>доцетаксел<br>N=406 | пертузумаб +<br>трастузумаб +<br>доцетаксел<br>N=402 | Отношение<br>рисков (ОР)<br>(95% ДИ) | р-значение |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| <b>ВБП (независимая оценка) –<br/>первичная конечная точка<sup>1</sup>:</b> |                                                   |                                                      |                                      |            |
| Количество пациентов с<br>явлением                                          | 242 (59%)                                         | 191 (47,5%)                                          | 0,62                                 | <0,0001    |
| Медиана, месяцы                                                             | 12,4                                              | 18,5                                                 | [0,51; 0,75]                         |            |
| <b>ОВ – вторичная конечная точка<sup>2</sup>:</b>                           |                                                   |                                                      |                                      |            |
| Количество пациентов с<br>явлением                                          | 221 (54,4%)                                       | 168 (41,8%)                                          | 0,68                                 | 0,0002     |
| Медиана, месяцы                                                             | 40,8                                              | 56,5                                                 | [0,56; 0,84]                         |            |
| <b>ЧОО – вторичная конечная<br/>точка<sup>3</sup>:</b>                      |                                                   |                                                      |                                      |            |
| Количество пациентов с<br>явлением                                          | 336                                               | 343                                                  | разница в<br>ЧОО:                    | 0,0011     |
| Пациенты, у которых был<br>достигнут ответ на терапию <sup>4</sup>          | 233 (69,3%)                                       | 275 (80,2%)                                          | 10,8%                                |            |
| 95% ДИ для ЧОО                                                              | [64,1; 74,2]                                      | [75,6; 84,3]                                         | [4,2; 17,5]                          |            |

| Показатель                                 | плацебо +<br>трастузумаб +<br>доцетаксел<br>N=406 | пертузумаб +<br>трастузумаб +<br>доцетаксел<br>N=402 | Отношение<br>рисков (ОР)<br>(95% ДИ) | р-значение |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 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%)                                            |                                      |            |
| <b>Длительность ответа<sup>3, 5</sup>:</b> |                                                   |                                                      |                                      |            |
| n                                          | 233                                               | 275                                                  |                                      |            |
| Медиана, недели                            | 54,1                                              | 87,6                                                 |                                      |            |
| 95% ДИ для медианы                         | [46; 64]                                          | [71; 106]                                            |                                      |            |

<sup>1</sup> Первичный анализ ВБП, дата среза данных – 13 мая 2011 г.

<sup>2</sup> Анализ ОВ, зависящей от событий, дата среза данных – 11 февраля 2014 г.

<sup>3</sup> ЧОО и длительность ответа определяли с учетом результатов оценок опухоли, проанализированных НЭУ.

<sup>4</sup> 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).

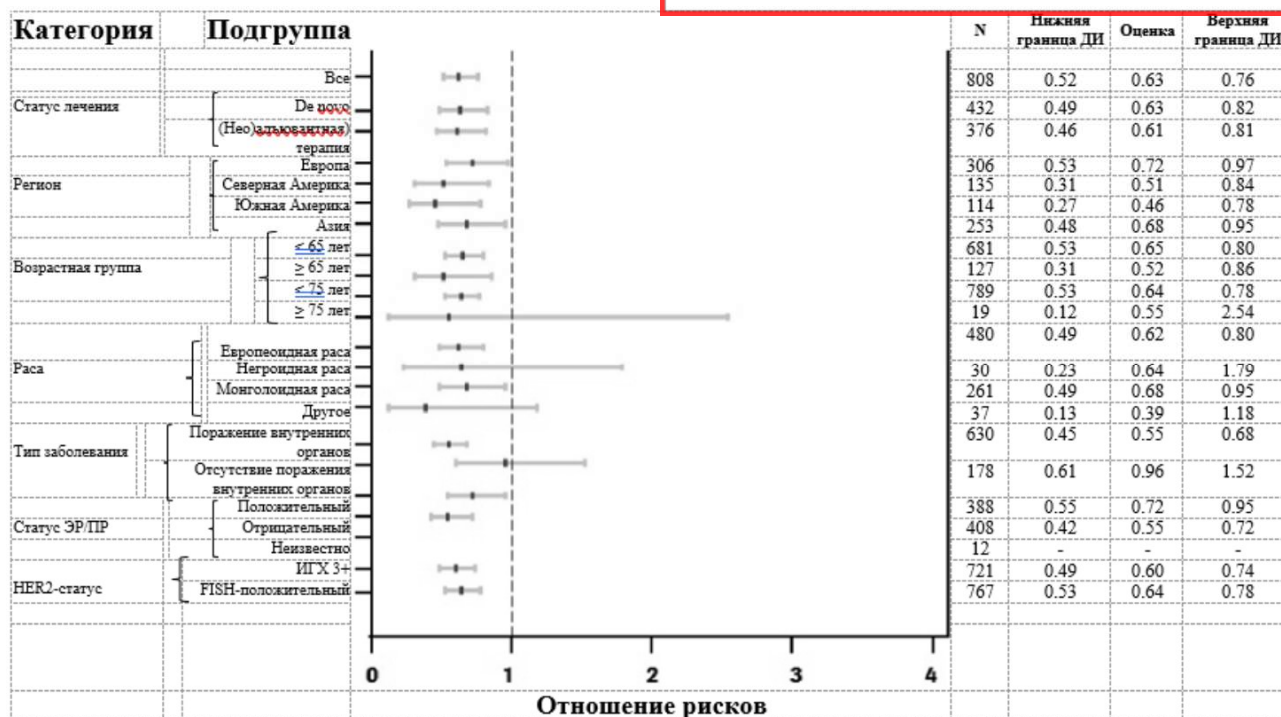
<sup>5</sup> Оценено у пациентов с наилучшим общим ответом, включая ПО и ЧО.

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

В ходе ретроспективного поискового анализа было установлено, что у пациентов, ранее получавших трастузумаб (n=88), ОР 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 включавшую трастузумаб (n=288).



**Рисунок 1. ВБП по оценке НЭУ по подгруппам пациентов**

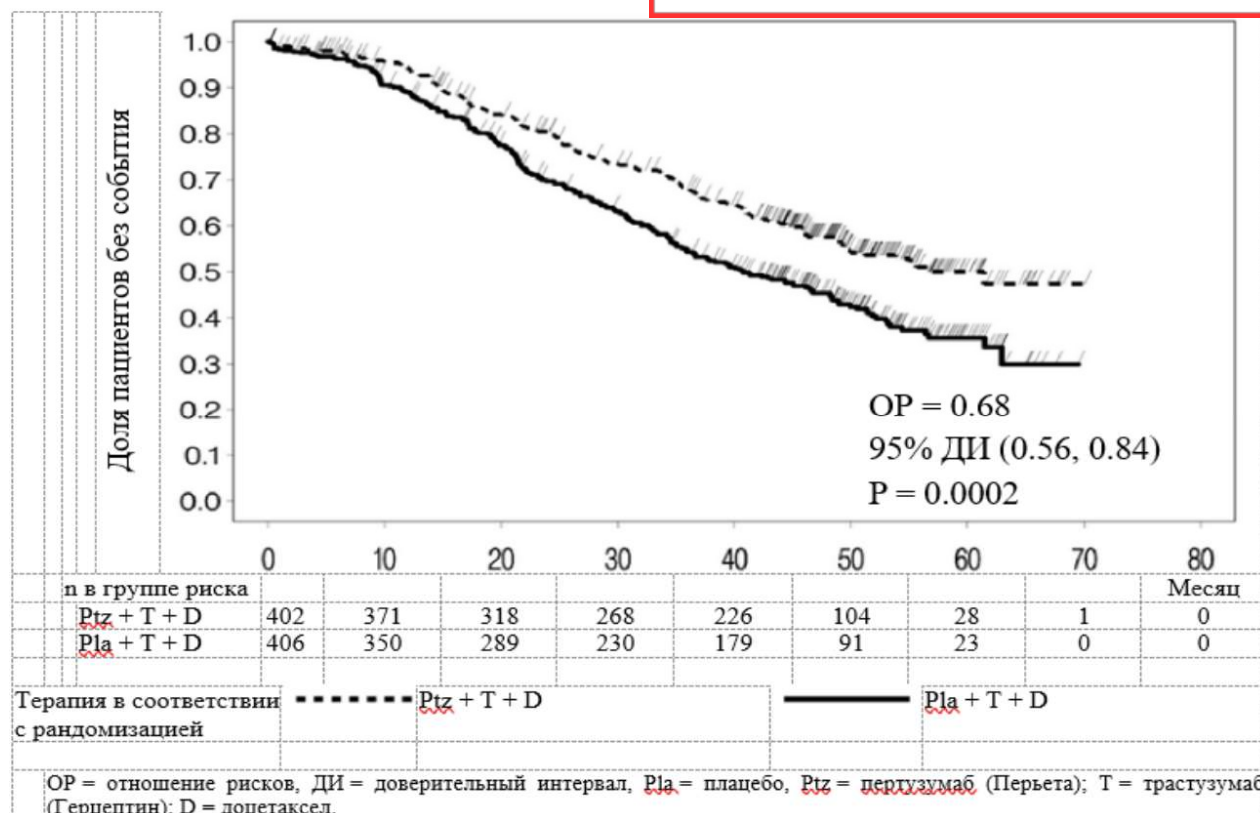


Окончательный анализ ОВ, зависящей от событий, был проведен после смерти 389 пациентов (221 пациент в группе плацебо и 168 пациентов в группе пертузумаба). Сохранялось статистически значимое улучшение ОВ в группе пертузумаба, ранее зарегистрированное в ходе промежуточного анализа ОВ (проведенного через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

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

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

Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера ОВ, зависящей от событий



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

#### Дополнительные подтверждающие данные клинических исследований

Исследование BO17929 – несравнительное исследование у пациентов с метастатическим РМЖ.

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

#### Ранний РМЖ

##### Неоадьювантная терапия

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

Показание к применению в качестве неоадьювантной терапии РМЖ основано на продемонстрированном увеличении частоты полного патоморфологического ответа и на тенденции к увеличению ВВП. Тем не менее эти показатели не указывают на наличие

преимуществ в плане долгосрочных исходов, таких как ОВ или выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ), и не позволяют измерить данные преимущества.

### Исследование WO20697 (NEOSPHERE)

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

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

- трастузумаб + доцетаксел;
- пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- пертузумаб + трастузумаб;
- пертузумаб + 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 3 недели. Доцетаксел вводили в/в в начальной дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, а затем в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> или 100 мг/м<sup>2</sup> (при условии переносимости) каждые 3 недели. После операции все пациенты получали 3 цикла лечения FEC (600 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила, 90 мг/м<sup>2</sup> эпирубина, 600 мг/м<sup>2</sup> циклофосфида) в/в каждые 3 недели и трастузумаб в/в каждые 3 недели до завершения одного года терапии. Пациенты, получавшие до операции только комбинацию пертузумаб + 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 пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45,8% и 29,0%, значение  $p=0,0141$ ). Закономерность результатов

наблюдалась независимо от определения пПО. Считается, что различие частоты пПО с большой долей вероятности соответствует клинически значимому различию долгосрочных исходов и подтверждается положительными тенденциями в плане ВБП (ОР=0,69; 95% ДИ 0,34–1,40) и ВБПЗ (ОР=0,60; 95% ДИ 0,28–1,27).

Наблюдались более низкая частота пПО и менее выраженная польза при применении пертузумаба (пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в сравнении с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел) в подгруппе пациентов с опухолями, положительными по гормональным рецепторам (различие пПО для молочной железы составляло 6%), чем у пациентов с опухолями, отрицательными по гормональным рецепторам (различие пПО для молочной железы составляло 26,4%). Наблюдалась сходная частота пПО у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком. Число пациентов с отечно-инфильтративным РМЖ было слишком мало, чтобы сделать определенные выводы, но наблюдалась более высокая частота пПО у пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

#### Исследование TRYPHAENA (BO22280)

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

Пациенты были рандомизированы для лечения согласно одной из следующих трех неоадьювантных схем до проведения операции:

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

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

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые 3 недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые 3 недели. FEC (500 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила, 100 мг/м<sup>2</sup> эпирубицина, 600 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамида) вводили в/в один раз в 3 недели в течение 3 циклов. Доцетаксел вводили методом в/в инфузии в начальной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> один раз в 3 недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м<sup>2</sup> по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы. Однако в группе пертузумаба в комбинации с ТСН доцетаксел вводили в/в в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> (без возможности увеличения дозы) с в/в введением карбоплатина (AUC 6) каждые 3 недели. После операции все пациенты получали трастузумаб в/в один раз в 3 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), ВВПЗ, ВВП 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 (табл. 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 в подгруппе с отрицательным статусом (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.

В таблице ниже представлены следующие сокращения: Т – трастузумаб, Д – доцетаксел, П – пертузумаб.

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

| Параметр                                                                             | NEOSPHERE (WO20697)              |                                  |                                  |                                  | TRYPHAENA (BO22280)                |                                  |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                      | Т + Д<br>N=107                   | П + Т + Д<br>N=107               | П + Т<br>N=107                   | П + Д<br>N=96                    | П + Т + FEC<br>→ П + Т + Д<br>N=73 | FEC →<br>П + Т + Д<br>N=75       | П + ТCH<br>N=77                  |
| Частота пПО в молочной железе (ypT0/is)<br>n (%)<br>[95% ДИ] <sup>1</sup>            | 31<br>(29,0%)<br>[20,6;<br>38,5] | 49<br>(45,8%)<br>[36,1;<br>55,7] | 18<br>(16,8%)<br>[10,3;<br>25,3] | 23<br>(24,0%)<br>[15,8;<br>33,7] | 45 (61,6%)<br>[49,5; 72,8]         | 43<br>(57,3%)<br>[45,4;<br>68,7] | 51<br>(66,2%)<br>[54,6;<br>76,6] |
| Различие частоты пПО <sup>2</sup><br>[95% ДИ] <sup>3</sup>                           |                                  | +16,8%<br>[3,5;<br>30,1]         | –12,2%<br>[–23,8;<br>–0,5]       | –21,8%<br>[–35,1;<br>–8,5]       | Н/П                                | Н/П                              | Н/П                              |
| Значение p<br>(с поправкой Саймса для критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля) <sup>4</sup> |                                  | 0,0141*                          | 0,0198*                          | 0,0030**                         | Н/П                                | Н/П                              | Н/П                              |



|                                                                                               | NEOSPHERE (WO20697)              |                                  |                                 |                                  | TRYPHAEIA (BO22280)                |                                   |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Параметр                                                                                      | T + Д<br>N=107                   | П + Т + Д<br>N=107               | П + Т<br>N=107                  | П + Д<br>N=96                    | П + Т + FEC<br>→ П + Т + Д<br>N=73 | FEC →<br>П + Т + Д<br>N=75        | П +<br>TCH<br>N=77               |
| Частота пПО в<br>молочной железе и<br>лимфатическом узле<br>(ypT0/is N0)<br>n (%)<br>[95% ДИ] | 23<br>(21,5%)<br>[14,1;<br>30,5] | 42<br>(39,3%)<br>[30,3;<br>49,2] | 12<br>(11,2%)<br>[5,9;<br>18,8] | 17<br>(17,7%)<br>[10,7;<br>26,8] | 41 (56,2%)<br>[44,1; 67,8]         | 41<br>(54,7%)<br>[42,7;<br>66,2]  | 49<br>(63,6%)<br>[51,9;<br>74,3] |
| (ypT0 N0)<br>n (%)<br>[95% ДИ]                                                                | 13<br>(12,1%)<br>[6,6;<br>19,9]  | 35<br>(32,7%)<br>[24,0;<br>42,5] | 6 (5,6%)<br>[2,1;<br>11,8]      | 13<br>(13,2%)<br>[7,4;<br>22,0]  | 37 (50,7%)<br>[38,7; 62,6]         | 34 (<br>45,3%)<br>[33,8;<br>57,3] | 40<br>(51,9%)<br>[40,3;<br>63,5] |
| Клинический ответ <sup>5</sup>                                                                | 79<br>(79,8%)                    | 89<br>(88,1%)                    | 69<br>(67,6%)                   | 65<br>(71,4%)                    | 67 (91,8%)                         | 71<br>(94,7%)                     | 69<br>(89,6%)                    |

<sup>1</sup> 95% ДИ для одного биномиального образца с использованием метода Пирсона–Клоппера.

<sup>2</sup> Терапию по схеме П + Т + Д и П + Т сравнивают со схемой Т + Д, в то время как П + Д сравнивают со схемой П + Т + Д.

<sup>3</sup> Приблизительный 95% ДИ для разницы двух частот ответа с использованием метода Хаука–Андерсона.

<sup>4</sup> Значение р в соответствии с критериями Кохрана–Мантеля–Гензеля с поправкой Саймса на множественность.

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

\* В сравнении со схемой Т + Д.

\*\* В сравнении со схемой П + Т + Д.

### Исследование BERENICE (WO29217)

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

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



- атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

- атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

атов каждые 2 недели (с сокращенным

вторую первичную злокачественную опухоль не молочной железы, ОВ, ВБПЗ, период времени без рецидивов (ВБР) и период времени без отдаленных рецидивов (ВБОР).

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

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

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

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

**Таблица 6.** Общая эффективность (ITT популяция)

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

|             |                                                   |                                                |
|-------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|             | Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия<br>N=2400 | Плацебо + трастузумаб + химиотерапия<br>N=2404 |
| ОР [95% ДИ] | 0,83 [0,68; 1,02]                                 |                                                |

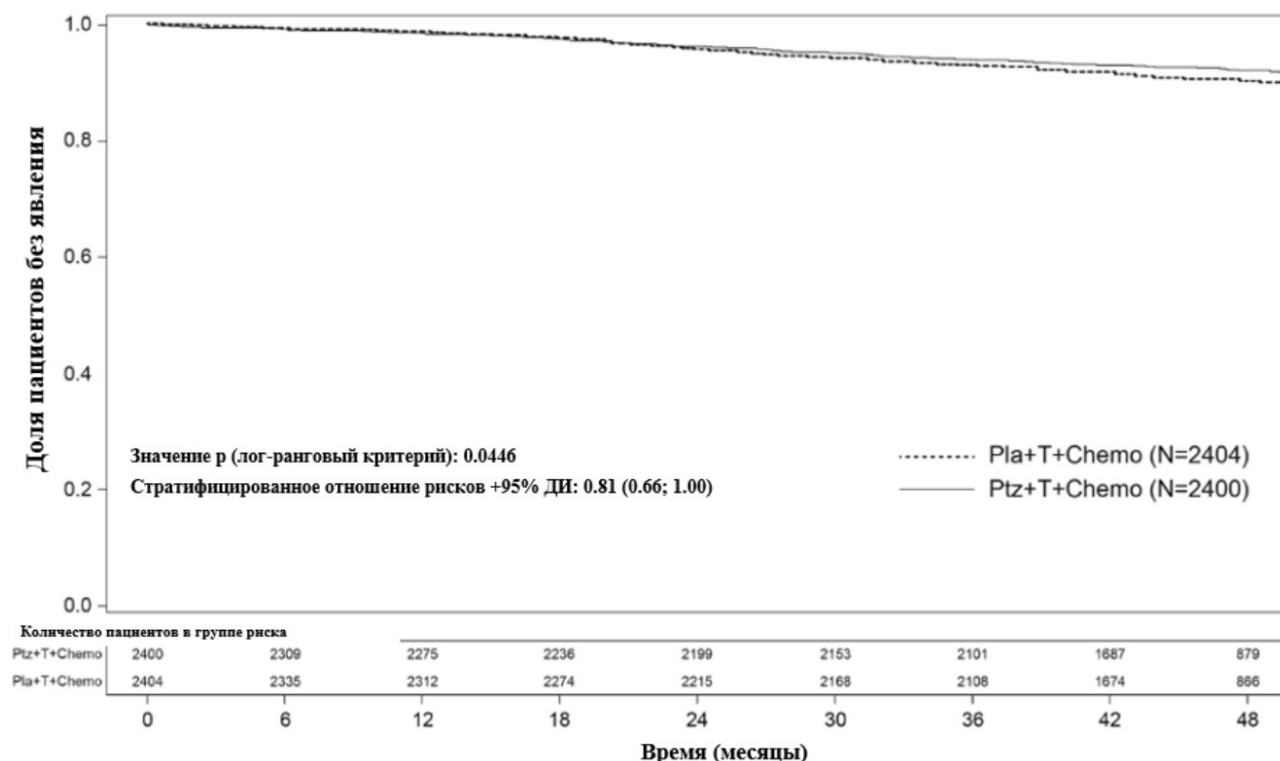
\* Анализ первичной конечной точки ВБПИЗ, дата окончания сбора данных – 19 декабря 2016 г.

\*\* Данные 3-го промежуточного анализа ОВ, дата окончания сбора данных – 10 января 2022 г.

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

<sup>2</sup> 3-летняя бессобытийная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Мейера.

### Рисунок 3. Кривая Каплана–Мейера ВБПИЗ



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

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

### Результаты анализа в подгруппах

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

**Таблица 7.** Результаты оценки эффективности в подгруппах по состоянию лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу<sup>1</sup>

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

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

Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с поражением лимфатических узлов составили 92,0% в сравнении с 90,2% через 3 года и 89,9% в сравнении с 86,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе без поражения лимфатических узлов составили 97,5% в сравнении с 98,4% через 3 года и 96,2% в сравнении с 96,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с отрицательным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 92,8% в сравнении с 91,2% через 3 года и 91,0% в сравнении с 88,7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБПИЗ в подгруппе с положительным по гормональным рецепторам статусом заболевания составили 94,8% в сравнении с 94,4% через 3 года и 93,0% в сравнении с 91,6% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

#### Исходы, сообщаемые пациентами

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

Во время химиотерапии в обеих группах терапии наблюдались клинически значимые изменения по показателям физического функционирования, общего состояния здоровья и статусу диареи. Среднее изменение показателя физического функционирования по отношению к исходному уровню составляло -10,7 (95% ДИ, -11,4, -10,0) в группе пертузумаба и -10,6 (95% ДИ, -11,4, -9,9) в группе плацебо, а изменение показателя общего состояния здоровья - -11,2 (95% ДИ, -12,2, -10,2) в группе пертузумаба и -10,2 (95% ДИ, -11,1, -9,2) в группе плацебо. Изменение показателей выраженности симптомов диареи составило +22,3 (95% ДИ, 21,0, 23,6) в группе пертузумаба и +9,2 (95% ДИ, 8,2, 10,2) в группе плацебо.

Впоследствии, во время таргетной терапии, в обеих группах наблюдалось возвращение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья к исходным значениям. В группе пертузумаба наблюдалось возвращение к исходным значениям показателей выраженности диареи после завершения HER2-терапии. Добавление пертузумаба к трастузумабу в комбинации с химиотерапией в течение исследования не повлияло на общее ролевое функционирование пациентов.

### Иммуногенность

У 6,7% пациентов с метастатическим РМЖ, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 3,3% пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитела к пертузумабу.

На фоне терапии раннего РМЖ у 4,1% пациентов, получавших химиотерапию АС с сокращенными интервалами, а затем пертузумаб в комбинации с трастузумабом и паклитакселом или получавших терапию пертузумабом в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC, были обнаружены антитела к пертузумабу. Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов. Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

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

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показателя.

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

Начальная концентрация альбумина и величина «тощей массы тела» (масса тела за вычетом 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, у среднестатистического пациента объем распределения в периферической камере ( $V_p$ ) составляет 2,46 л, а в центральной камере ( $V_c$ ) – 3,11 л.

#### Биотрансформация

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

#### Элиминация

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

#### Пациенты пожилого возраста

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого ( $\geq 65$  лет) и старческого ( $\geq 75$  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 макаков.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены на беременных яванских макаках в период органогенеза (с 19-го по 50-й день гестации (ДГ)). Начальные дозы составляли 30–150 мг/кг. Затем препарат вводили один раз в 2 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 19-го по 50-й ДГ наблюдалось эмбриотоксическое воздействие с дозозависимым увеличением гибели эмбрионов и плодов в период с 25-го по 70-й ДГ. Частота новых случаев гибели эмбрионов и плодов составляла 33%, 50% и 85% у беременных самок обезьян, получавших пертузумаб один раз в 2 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-й ДГ во всех



группах доз пертузумаба были обнаружены маловодие, уменьшение относительной массы легких и почек и микроскопические признаки гипоплазии почек, соответствующие 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 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 (в группе введения дозы 50 мг/кг), которое было умерщвлено), в том числе 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 несовместим с 5% раствором декстрозы.

Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности пертузумаба.

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

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

#### Невскрытый флакон

2 года.

#### Приготовленный раствор

После разведения лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

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

### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. Не замораживать.

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

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 14 мл лекарственного препарата во флаконы из бесцветного боросиликатного стекла (тип I), укупоренные пробками резиновыми и обжатые колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми отщелкивающимися крышками.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку из картона с вкладышем/держателем или без него.

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

Препарат Персинтия 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 Персинтия.

#### **Инструкция по приготовлению раствора для инфузий**

- Препарат Персинтия следует разводить только в 0,9% растворе натрия хлорида. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.
- Препарат Персинтия не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий.
- Флакон препарата Персинтия 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.
- Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть и перемешать раствор, избегая пенообразования.
- Номинальная концентрация готового раствора составляет 3 мг/мл для нагрузочной дозы и 1,6 мг/мл для поддерживающей.
- Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.
- Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления.
- В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8 °С, если его приготовление происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и его продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

- Раствор препарата Персинтия совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из полиэтилена и полиолефина (не содержат ПВХ), и устройствами для внутривенного введения инфузионных растворов из полипропилена и полиэтилена.
- Препарат Персинтия несовместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Персинтия.

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. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация  
АО «Р-Фарм»  
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37  
Факс: +7 (495) 956-79-38  
Электронная почта: info@rpharm.ru

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика  
АО «Р-Фарм»  
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1  
Телефон: +7 (495) 956-79-37  
Факс: +7 (495) 956-79-38  
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»  
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059  
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)  
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00  
Электронная почта: safety\_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210  
Телефон: +375-17-336-00-81  
Электронная почта: safety\_BY@rpharm.ru

**8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Персинтия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).