

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Герцептин, 600 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G (IgG), продуцируемое в суспензии клеточных культур млекопитающих (яичник китайского хомячка) и очищенное путем аффинной и ионообменной хроматографии, включая процедуры по специфической инактивации и удалению вирусов.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: трастузумаб.

Каждый мл раствора содержит 120 мг трастузумаба.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 600 мг трастузумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Герцептин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет по следующим показаниям, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом.

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;

- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Герцептин является обязательным.

Терапия препаратом Герцептин должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

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

Перед применением препарата Герцептин необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту («раствор для подкожного введения», а не «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий»).

Препарат Герцептин в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для внутривенного введения и должен применяться только подкожно в виде инъекции.

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения и, наоборот, при режиме введения один раз в 3 недели изучался в клиническом исследовании MO22982 (см. раздел 4.8).

Чтобы не допустить ошибочного введения трастузумаба эмтанзина или трастузумаба дерукстекана вместо препарата Герцептин (трастузумаб), перед введением препарата пациенту, необходимо проверить этикетку на флаконе.

Режим дозирования

В фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента), в течение 2-5 минут, каждые 3 недели.

Нагрузочная доза не требуется.

В опорном клиническом исследовании BO22227 препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения применялся у пациентов с ранними стадиями РМЖ в неоадъювантной/адъювантной терапии. Предоперационный режим химиотерапии включал доцетаксел (75 мг/м^2) с последующей схемой FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) в стандартной дозе.

Режимы дозирования схем химиотерапии – см. раздел 5.1.

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Герцептин у пациентов с мРМЖ проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин в течение 1 года или до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что произойдет

быстрее). Лечение препаратом Герцептин пациентов с ранними стадиями РМЖ свыше одного года не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Пропуск дозы

При пропуске фиксированной дозы препарата Герцептин для подкожного введения следует как можно быстрее ввести следующую (т.е. пропущенную) дозу 600 мг. Интервал между последовательными введениями препарата Герцептин для подкожного введения не должен быть менее 3 недель.

Коррекция дозы

В рамках клинических исследований снижение дозы препарата Герцептин не проводилось. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на ≥ 10 единиц от исходной И ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ, или его дальнейшем снижении, или появления симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Снижение дозы препарата Герцептин у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение дозы препарата Герцептин у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек не требуется. В связи с ограниченными данными дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек не представляется возможным.

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с отсутствием данных дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с нарушением функции печени не представляется возможным.

Дети

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

Способ применения

Препарат Герцептин должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом, соблюдая асептические условия.

Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Подкожно (п/к), в фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента), в течение 2-5 минут, каждые 3 недели.

Инъекции следует производить попеременно в левое и правое бедро. Место новой инъекции должно отстоять от предыдущего минимум на 2.5 см, располагаться на здоровом участке кожи и не затрагивать участки покраснения, синяков, болезненности и уплотнений. Для подкожного введения других препаратов следует использовать другие места введения.

Инструкции по применению и обращению с лекарственным препаратом перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к трастузумабу, белку мыши или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие или требующая поддерживающей терапии кислородом (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом.

При отсутствии данных о результатах перевода пациентов с препарата Герцептин на подобный биологический препарат, подтверждающих взаимозаменяемость, следует соблюдать осторожность при замене препарата Герцептин на подобный биологический препарат.

Информация, представленная в данной ОХЛП, относится исключительно к препарату Герцептин.

HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Герцептин должен использоваться у пациентов с мРМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуногистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших Герцептин повторно после применения в адъювантной терапии.

Дисфункция сердца

Общие указания

Пациенты, получающие препарат Герцептин в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), имеют повышенный риск развития ЗСН (II-IV функциональный класс по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов)) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Эти явления могут привести к летальному исходу (см. раздел 4.8). Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким

сердечно-сосудистым риском, например, пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, ЗСН, ФВЛЖ <55%.

Пациенты, которым планируется назначение препарата Герцептин, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Мониторирование может позволить выявить пациентов с возникшими нарушениями функции сердца. Исходно проведенное кардиологическое обследование должно повторяться каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата.

До начала лечения препаратом Герцептин необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, трастузумаб может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии (см. раздел 5.2). У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования после базового скрининга у пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациентов следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, за исключением случаев, когда лечащий врач считает, что польза для конкретного пациента превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, проспективно не изучалась.

При снижении ФВЛЖ (в %) на ≥ 10 единиц от исходной **И** ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ, или его дальнейшем снижении, или при появлении симптомов ЗСН необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию ЗСН. У большинства пациентов с ЗСН или бессимптомной дисфункцией сердца в опорных клинических исследованиях наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ЗСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин большинство пациентов с нежелательными

реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

мРМЖ

Не рекомендуется применять препарат Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами для лечения мРМЖ.

Риск развития дисфункции сердца у пациентов с мРМЖ повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин.

Ранние стадии РМЖ

Пациентам с ранними стадиями РМЖ следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется дальнейший мониторинг после лечения препаратом Герцептин в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин или далее, если наблюдается постоянное снижение ФВЛЖ.

Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей лечения; ЗСН (II-IV функциональный класс по NYHA) в анамнезе или в настоящее время; ФВЛЖ ниже 55%; другими кардиомиопатиями; аритмиями, требующими лечения; клинически значимыми пороками сердца; плохо контролируемой артериальной гипертензией, за исключением артериальной гипертензии, поддающейся стандартной медикаментозной терапии; и гемодинамически значимым перикардialным выпотом не принимали участия в опорных клинических исследованиях при ранних стадиях РМЖ (адьювантная и неоадьювантная терапия), поэтому лечение препаратом Герцептин данным пациентам не рекомендуется.

Адьювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами в составе адьювантной терапии.

У пациентов с ранними стадиями РМЖ, получавших Герцептин (в/в) после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница была больше в случаях совместного применения препарата Герцептин и таксанов, чем при последовательном использовании.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных опорных клинических исследований (BCIRG006, с медианой периода последующего наблюдения 5.5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у до 2.37% пациентов, получавших Герцептин совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациентов в двух группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин).

Идентифицированными в 4 крупных исследованиях, факторами риска развития нежелательных явлений со стороны сердца при адьювантной терапии препаратом Герцептин являются: возраст >50 лет, низкая исходная ФВЛЖ (<55%) перед и после начала лечения

паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 единиц, предшествующий или сопутствующий прием антигипертензивных препаратов.

Риск нарушения сердечной функции у пациентов, получавших препарат Герцептин после завершения адъювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения препаратом Герцептин и с индексом массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$.

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Для пациентов с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неоадъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубина 180 мг/м^2 или эпирубина 360 мг/м^2).

У пациентов, получивших полный курс низкодозовых антрациклинов и препарат Герцептин в составе неоадъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства. Во всех других случаях решение о необходимости дополнительной цитотоксической химиотерапии принимается на основании индивидуальных факторов.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен двумя исследованиями (МО16432 и ВО22227).

При применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубина (суммарная доза 180 мг/м^2), в клиническом опорном исследовании МО16432 частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1.7%.

В опорном клиническом исследовании ВО22227 при применении препарата Герцептин совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей 4 цикла эпирубина (суммарная доза 300 мг/м^2) частота развития сердечной недостаточности/ЗСН составила 0.3% в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и 0.7% в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения при медиане наблюдения >70 месяцев.

У пациентов с более низкой массой тела ($<59 \text{ кг}$, наименьший квартиль массы тела) использование фиксированной дозы препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения не ассоциировалось с повышенным риском кардиальных явлений или значительного снижения показателя ФВЛЖ.

Клинический опыт применения у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен.

Реакции, связанные с введением

При применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения возникали реакции, связанные с введением. Для снижения риска возникновения реакций, связанных с введением, может использоваться премедикация.

Несмотря на то, что серьезных реакций (включающих одышку, артериальную гипотензию, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения гемоглобина кислородом и респираторный дистресс-синдром), связанных с введением, для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в клинических исследованиях не зарегистрировано, необходимо соблюдать осторожность, поскольку данные явления наблюдались при введении внутривенной лекарственной формы препарата Герцептин.

Рекомендуется наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления реакций, связанных с введением препарата.

При развитии реакций, связанных с введением, легкой степени тяжести возможен прием анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин. Серьезные реакции, связанные с внутривенным введением препарата Герцептин, успешно поддавались лечению, заключавшемуся в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов, ингаляции кислорода. В редких случаях данные реакции ассоциировались с летальным исходом. Риск развития летальных реакций, связанных с введением, выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом Герцептин (см. раздел 4.3).

Нарушения со стороны легких

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения, т.к. при использовании препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких (см. раздел 4.8), которые иногда сопровождались летальным исходом. Данные явления могли возникать как при введении препарата как проявление инфузионной реакции, так и отсрочено. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс-синдром, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают ранее проводимую или сопутствующую терапию другими противоопухолевыми препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия). Риск тяжелых реакций со стороны легких может быть выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое, поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось (см. раздел 5.2).

В случаях, когда препарат Герцептин применялся в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика вышеуказанных препаратов не изменялась.

Концентрации паклитаксела и доксорубина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубина (7-дезоксидигидродоксорубинон). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось.

Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба. Однако были

зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Герцептин и вплоть до 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин (см. раздел 5.2).

Беременность

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные у яванских макаков в дозах вплоть до 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу препарата Герцептин во в/в лекарственной форме для человека (2 мг/кг), не выявили доказательств отрицательного влияния на фертильность или вредного воздействия на плод. Трастузумаб проникал через плаценту в раннем (дни гестации 20-50) и позднем (дни гестации 120-150) периоде развития плода. Неизвестно, может ли препарат Герцептин оказывать влияние на репродуктивную способность. Исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда прогнозируют ответ у человека.

Таким образом, следует избегать применения препарата Герцептин при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода.

При пострегистрационном применении отмечались случаи гипоплазии и/или нарушение функции почек плода в связи с олигогидрамнионом, некоторые случаи были связаны с летальной гипоплазией легких у плодов, чьи матери получали препарат Герцептин в период беременности. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если женщина получает терапию препаратом Герцептин во время беременности или беременность у нее наступила в течение 7 месяцев после применения последней дозы препарата, пациентке желательно находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Лактация

Исследования, проведенные у яванских макаков в дни беременности 120-150 в дозах в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу препарата Герцептин во в/в лекарственной форме для человека (2 мг/кг), показали, что трастузумаб выделяется с грудным молоком после родов. Экспозиция трастузумаба in utero и наличие трастузумаба в сыворотке новорожденных макаков не были связаны с какими-либо нежелательными эффектами на их рост и развитие с момента рождения до достижения возраста 1 месяц. Сведения о проникновении трастузумаба в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку IgG у человека выводятся с грудным молоком и возможность негативного влияния на грудного ребенка неизвестна, вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин.

Фертильность

Неизвестно, влияет ли препарат Герцептин на репродуктивную способность. Результаты исследований препарата Герцептин для в/в введения у животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод (см. раздел 5.3).

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

Препарат Герцептин оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). При лечении препаратом Герцептин могут развиваться головокружение и сонливость (см. раздел 4.8). В случае возникновения реакций, связанных с введением препарата (см. раздел 4.4), пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин, являются: дисфункция сердца, реакции, связанные с введением, гематотоксичность (в частности, нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Профиль безопасности препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (оцениваемый у 298 и 297 пациентов, получавших внутривенную и подкожную форму препарата Герцептин, соответственно) в опорном клиническом исследовании при ранних стадиях РМЖ сопоставим с известным профилем безопасности для внутривенной лекарственной формы.

Нежелательные явления тяжелой степени тяжести (≥ 3 в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии (NCI CTCAE), версия 3.0) были одинаково распределены для обеих лекарственных форм (52.3% для внутривенной лекарственной формы, 53.5% – для подкожной).

Некоторые нежелательные явления/реакции чаще развивались при использовании лекарственной формы для подкожного введения:

- Серьезные нежелательные явления (большинство из которых было связано с госпитализацией или продлением госпитализации): 14.1% при внутривенной форме введения в сравнении с 21.5% при подкожной форме введения. Различия по частоте серьезных нежелательных явлений между лекарственными формами наблюдались в основном за счет инфекций с/без нейтропении (4.4% против 8.1%) и кардиологических нарушений (0.7% против 1.7%).
- Инфекции послеоперационной раны (тяжелые и/или серьезные): 1.7% при внутривенной форме в сравнении с 3.0% при подкожной форме введения.
- Реакции, связанные с введением: 37.2% при внутривенной форме в сравнении с 47.8% при подкожной форме введения.
- Артериальная гипертензия: 4.7% для внутривенной формы в сравнении с 9.8% для подкожной формы введения.

Резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в опорных клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в опорных клинических исследованиях. Кроме того, указаны термины, которые использовались и регистрировались при пострегистрационном применении.

Инфекции и инвазии:

очень часто – инфекции, назофарингит; часто – нейтропенический сепсис, цистит, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, фарингит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

частота неизвестна – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; частота неизвестна – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – реакции гиперчувствительности; редко – анафилактические реакции[†], анафилактический шок[†].

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто – снижение массы тела, анорексия; частота неизвестна – синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия.

Психические нарушения:

очень часто – бессонница; часто – тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – тремор¹, головокружение, головные боли, парестезия, дисгевзия; часто – периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто – сухость глаз; частота неизвестна – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердца:

очень часто – снижение и повышение артериального давления (АД)¹, нарушение сердечного ритма¹, трепетание (предсердий или желудочков)¹, снижение ФВЛЖ*; часто – сердечная недостаточность (застойная)[†], суправентрикулярная тахикардия^{†1}, кардиомиопатия, ощущение сердцебиения¹; нечасто – перикардальный выпот; частота неизвестна – кардиогенный шок, ритм «галопа».

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто – «приливы»; часто – артериальная гипотензия^{†1}, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – одышка[†], кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто – пневмония[†], бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот[†]; нечасто – хрипы в легких^{†1}, пневмонит; частота неизвестна – легочный фиброз[†], респираторный дистресс-синдром[†], дыхательная недостаточность[†], инфильтрация легких[†], острый отек легких[†], острый респираторный дистресс-синдром[†], бронхоспазм[†], гипоксия[†], снижение насыщения гемоглобина кислородом[†], отек гортани, ортопноэ, отек легкого, ИБЛ.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ¹, боли в животе, диспепсия, запор, стоматит; часто – геморрой, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, болезненность в области печени; редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – эритема, сыпь, отек лица¹, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенный синдром; часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихолизис, дерматит; нечасто – крапивница; частота неизвестна – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – артралгия, мышечная скованность¹, миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – заболевание почек; частота неизвестна – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

частота неизвестна – олигогидрамнион, летальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – воспаление молочной железы/мастит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – астения, боли в груди, озноб, утомляемость, гриппоподобный синдром, реакции, связанные с введением препарата, боли, пирексия, мукозит, периферические отеки; часто – недомогание, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур:

часто – ушиб.

[†] – нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

¹ – нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с реакциями на введение. Точное процентное количество не установлено.

* – нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

Описание отдельных нежелательных реакций при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения

Дисфункция сердца

ЗСН II-IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин и ассоциировалась с летальным исходом. У пациентов, получавших препарат Герцептин, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галопа» или снижение ФВЛЖ (см. раздел 4.4).

В 3 опорных клинических исследованиях применения препарата Герцептин в/в в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (а именно симптоматическая ЗСН) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин), и получавших препарат Герцептин, последовательно, после терапии таксанами (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших препарат Герцептин совместно с таксанами (2.0%).

Опыт использования препарата Герцептин в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен (см. раздел 4.4).

При применении препарата Герцептин в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6% пациентов при медиане наблюдения 12 месяцев. В исследовании BO16348 после завершения периода наблюдения с медианой 8 лет частота тяжелой сердечной недостаточности (III-IV функционального класса по NYHA) при терапии препаратом Герцептин в течение одного года составила 0.8%. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 4.6%. Тяжелая ЗСН была обратима в 71.4% случаев (обратимость определялась как минимум двумя последовательными повышением показателя ФВЛЖ $\geq 50\%$ после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79.5% случаев. Приблизительно 17% явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин.

В опорных клинических исследованиях при мРМЖ частота сердечной дисфункции при в/в введении препарата Герцептин в сочетании с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% для монотерапии паклитакселом. При монотерапии препаратом Герцептин частота составила 6%-9%. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих Герцептин одновременно с антрациклинами/циклофосфамидом (27%), что значительно выше, чем при терапии антрациклинами/циклофосфамидом (7%-10%).

В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца, частота симптоматической ЗСН составила 2.2% у пациентов, получавших препарат Герцептин и доцетаксел по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79%) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ЗСН.

Реакции, связанные с введением, и реакции гиперчувствительности

Реакции, связанные с введением/реакции гиперчувствительности, такие как озноб и/или пирексия, одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс-синдром, сыпь, тошнота, рвота и головная боль наблюдались при применении препарата Герцептин в клинических исследованиях (см. раздел 4.4).

Частота реакций, связанных с введением, всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того вводился ли препарат Герцептин совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии.

В отдельных случаях наблюдались анафилактикоидные реакции.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникали фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

С применением препарата Герцептин ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в том числе с летальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс-синдром, острый отек легких и дыхательную недостаточность (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения

Реакции, связанные с введением

В опорном клиническом исследовании при сравнении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения с лекарственной формой для подкожного введения частота реакций, связанных с введением, всех степеней тяжести составила 37.2% и 47.8%, соответственно. Среди тяжелых реакций наблюдались только явления 3 степени тяжести у 2.0% и 1.7% пациентов, соответственно.

Реакции 4 и 5 степени тяжести не зарегистрированы. Все тяжелые реакции при применении препарата Герцептин подкожно развивались на фоне совместного применения химиотерапии. Наиболее частой тяжелой реакцией была лекарственная гиперчувствительность.

Системные реакции включали гиперчувствительность, артериальную гипотензию, тахикардию, кашель и одышку. Местные реакции включали покраснение, зуд, отек, сыпь и боль в месте введения.

Инфекции

Частота тяжелых инфекций (≥ 3 степени тяжести в соответствии с NCI CTCAE) составляет 5.0% для препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения по сравнению с 7.1% для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых было связано с госпитализацией или продлением госпитализации) составляет 4.4% при внутривенном применении препарата Герцептин и 8.1% при подкожном. Разница между лекарственными формами наблюдалась в основном в рамках фазы адъювантной терапии (монотерапии) и в основном за счет инфекций послеоперационных ран, хотя имелись различия и по частоте других инфекций, таких как инфекции дыхательных путей, острый пиелонефрит и сепсис. Все явления разрешились в среднем в течение 13 дней при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и в течение 17 дней при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения.

Артериальная гипертензия

В опорном клиническом исследовании BO22227 при неоадьювантной-адьювантной терапии ранних стадий РМЖ частота артериальной гипертензии всех степеней тяжести на фоне применения препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения была в два раза выше по сравнению с применением в лекарственной форме для внутривенного введения (9.8% по сравнению с 4.7%, соответственно). При этом доля пациентов с тяжелыми явлениями (NCI CTCAE ≥ 3 степени) была больше среди пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (2.0%) по сравнению с $<1\%$ в группе пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для внутривенного введения. Все пациенты, сообщившие о тяжелой артериальной гипертензии, кроме одного, имели артериальную гипертензию в анамнезе до включения в исследование. Развитие тяжелых нежелательных явлений артериальной гипертензии возможно как в день инъекции, так и в последующие дни.

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот

В исследовании MO22982 по изучению перехода с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот первичной конечной точкой была оценка предпочтений пациентов в отношении внутривенного и подкожного пути введения трастузумаба. В данном исследовании было 2 когорты (в одной использовали флакон с подкожной лекарственной формой, в другой – систему доставки с подкожной лекарственной формой), их изучение проводилось в рамках двухгруппового перекрестного дизайна. 488 пациентов рандомизировали для получения одной или двух различных последовательностей введения препарата Герцептин каждые 3 недели (в/в [циклы 1-4] $\rightarrow$ п/к [циклы 5-8] или п/к [циклы 1-4] $\rightarrow$ в/в [циклы 5-8]). Пациенты либо ранее не получали препарат Герцептин во в/в лекарственной форме (20.3%), либо ранее получали препарат Герцептин во в/в лекарственной форме (79.7%). Для последовательности в/в введение $\rightarrow$ п/к введение (флакон с п/к лекарственной формой и система доставки с п/к лекарственной формой) частота нежелательных явлений (всех степеней тяжести) до перехода (циклы 1-4) и после перехода (циклы 5-8) составила 53.8% и 56.4%, соответственно; для последовательности п/к введение (флакон с п/к лекарственной формой и система доставки с п/к лекарственной формой) $\rightarrow$ в/в введение, частота нежелательных явлений (всех степеней тяжести) до перехода (циклы 1-4) и после перехода (циклы 5-8) составила 65.4% и 48.7%, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода (циклы 1-4) на другую лекарственную форму была низкой ($<5\%$) и соответствовала таковой после перехода (циклы 5-8) на другую лекарственную форму.

О нежелательных явлениях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am
www.pharm.am

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета
медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики
Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

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

4.9. Передозировка

Введение препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в разовых
дозах до 960 мг не сопровождалось нежелательными явлениями.

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: L01FD01

Механизм действия

Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения содержит
рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (гHuPH20) – фермент, используемый для
увеличения дисперсии и абсорбции совместно применяемых лекарственных средств при
подкожном введении.

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG₁, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного РМЖ у 15-20% пациентов.

Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать («слущиваться») в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови. Исследования показывают, что пациенты с РМЖ, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с пациентами без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 *in vivo* и *in vitro*. *In vitro* антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатический РМЖ

Лекарственная форма для внутривенного введения

В рамках клинических исследований препарат Герцептин назначали в качестве монотерапии для лечения мРМЖ у пациентов с выявленной опухолевой гиперэкспрессией HER2 при неэффективности одного или более режимов химиотерапии по поводу метастатического заболевания (применяли только препарат Герцептин).

Препарат Герцептин также применяли в комбинации с паклитакселом или доцетакселом для лечения пациентов, которые ранее не получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Пациентам, которые ранее получали адъювантную химиотерапию антрациклинами, назначали паклитаксел (инфузия дозы 175 мг/м² в течение 3 часов) с или без препарата Герцептин. В опорном исследовании применения доцетаксела (инфузия дозы 100 мг/м² в течение 1 часа) с или без препарата Герцептин 60% пациентов ранее получали адъювантную химиотерапию антрациклинами. Пациенты получали лечение препаратом Герцептин до прогрессирования заболевания.

Эффективность комбинации препарата Герцептин с паклитакселом у пациентов, ранее не получавших адъювантную терапию антрациклинами, не изучали. Тем не менее, комбинация препарата Герцептин с доцетакселом показала эффективность у пациентов вне зависимости от того, получали они ранее адъювантную химиотерапию антрациклинами или нет.

Выявление гиперэкспрессии HER2 использовалось как критерий для включения пациентов в опорные исследования монотерапии препаратом Герцептин и в клинические исследования комбинации препарата Герцептин с паклитакселом и представляло собой иммуногистохимическое окрашивание фиксированного материала опухолей молочных желез для выявления HER2 с использованием мышиных моноклональных антител CB11 и 4D5. Ткани фиксировали в формалине или в фиксаторе Боуэна. Данный анализ в рамках клинического исследования проводили в центральной лаборатории с использованием шкалы от 0 до 3+ баллов. В исследование включали пациентов с результатами окрашивания 2+ или

3+ балла, а получивших 0 или 1+ балла исключали. Более чем у 70% включенных в исследования пациентов была выявлена гиперэкспрессия с оценкой 3+ балла. Полученные данные свидетельствуют о проявлении большего клинического эффекта у пациентов с более высоким уровнем гиперэкспрессии HER2 (3+).

Основным методом определения статуса HER2 в опорных исследованиях применения доцетаксела с или без препарата Герцептин было иммуногистохимическое исследование. У меньшей части пациентов анализ был проведен методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). 87% включенных в данное исследование пациентов получили ИГХ-оценку 3+, а 95% – ИГХ-оценку 3+ и/или положительный результат FISH-анализа.

Еженедельное введение препарата при метастатическом РМЖ

Результаты оценки эффективности монотерапии и комбинированной терапии приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

Параметр	Монотерапия	Комбинированная терапия			
	Герцептин ¹ N=172	Герцептин + паклитаксел ² N=68	Паклитаксел ² N=77	Герцептин + доцетаксел ³ N=92	Доцетаксел ³ N=94
Частота ответа (95% ДИ)	18% (13–25)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)
Медиана длительности ответа (месяцы) (95% ДИ)	9.1 (5.6–10.3)	8.3 (7.3–8.8)	4.6 (3.7–7.4)	11.7 (9.3–15.0)	5.7 (4.6–7.6)
Медиана ВДП (месяцы) (95% ДИ)	3.2 (2.6–3.5)	7.1 (6.2–12.0)	3.0 (2.0–4.4)	11.7 (9.2–13.5)	6.1 (5.4–7.2)
Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)	16.4 (12.3–НПО)	24.8 (18.6–33.7)	17.9 (11.2–23.8)	31.2 (27.3–40.8)	22.74 (19.1–30.8)

ВДП = время до прогрессирования; «НПО» означает, что значение не поддается определению или пока не достигнуто.

¹ Исследование H0649g: подгруппа пациентов ИГХ3+

² Исследование H0648g: подгруппа пациентов ИГХ3+

³ Исследование M77001: полный набор анализов (в соответствии с назначенным лечением), результаты за 24 месяца

Комбинированная терапия с применением препарата Герцептин и анастрозола

Препарат Герцептин изучался в комбинации с анастрозолом в терапии первой линии мРМЖ у гормон-рецептор (эстроген-рецептор (ЭР) и/или прогестерон-рецептор (ПР))-положительных пациенток в постменопаузе с гиперэкспрессией HER2. Выживаемость без прогрессирования была в два раза выше в группе комбинации препарата Герцептин и анастрозола в сравнении с группой терапии анастрозолом (4.8 месяцев в сравнении с 2.4 месяцев). На фоне комбинированной терапии улучшение отмечалось и по другим показателям: по общему ответу (16.5% в сравнении с 6.7%), частоте клинической эффективности (42.7% в сравнении с 27.9%),

времени до прогрессирования (4.8 месяцев в сравнении с 2.4 месяцев). Различий в показателях времени до ответа и длительности ответа между группами не наблюдалось. В группе комбинированной терапии медиана общей выживаемости увеличилась на 4.6 месяцев. Данное различие не являлось статистически значимым, однако более половины пациентов в группе монотерапии анастрозолом после выявления прогрессирования заболевания перешли на схему лечения, включающую препарат Герцептин.

Схема введения препарата каждые 3 недели при метастатическом РМЖ

Результаты оценки эффективности в несравнительных исследованиях монотерапии и комбинированной терапии приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

Параметр	Монотерапия		Комбинированная терапия	
	Герцептин ¹ N=105	Герцептин ² N=72	Герцептин + паклитаксел ³ N=32	Герцептин + доцетаксел ⁴ N=110
Частота ответа (95% ДИ)	24% (15–35)	27% (14–43)	59% (41–76)	73% (63–81)
Медиана длительности ответа (месяцы) (диапазон)	10.1 (2.8–35.6)	7.9 (2.1–18.8)	10.5 (1.8–21)	13.4 (2.1–55.1)
Медиана ВДП (месяцы) (95% ДИ)	3.4 (2.8–4.1)	7.7 (4.2–8.3)	12.2 (6.2–НПО)	13.6 (11–16)
Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)	НПО	НПО	НПО	47.3 (32–НПО)

ВДП = время до прогрессирования; «НПО» означает, что значение не поддается определению или пока не достигнуто.

¹ Исследование WO16229: нагрузочная доза 8 мг/кг, далее 6 мг/кг по 3-недельной схеме

² Исследование MO16982: нагрузочная доза 6 мг/кг 1 раз в неделю × 3 недели, далее 6 мг/кг по 3-недельной схеме

³ Исследование BO15935

⁴ Исследование MO16419

Очаги прогрессирования

Частота случаев прогрессирования поражения печени значительно снизилась на фоне применения комбинации препарата Герцептин и паклитаксела в сравнении с монотерапией паклитакселом (21.8% в сравнении с 45.7%; $p = 0.004$). При совместном применении препарата Герцептин и паклитаксела прогрессирование поражения центральной нервной системы отмечалось чаще, чем при монотерапии паклитакселом (12.6% в сравнении с 6.5%; $p = 0.377$).

Ранние стадии РМЖ (адъювантный режим)

Лекарственная форма для внутривенного введения

Ранний РМЖ (pРМЖ) определяется как неметастатическая первичная инвазивная карцинома молочной железы.

Применение препарата Герцептин в рамках адъювантной терапии было изучено в 4 крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

- Исследование BO16348 было разработано для сравнения результатов терапии препаратом Герцептин при схеме дозирования каждые 3 недели в течение одного года и в течение двух лет и результатов наблюдения за пациентами с HER2-положительными рPMЖ после оперативного вмешательства, стандартной химиотерапии и лучевой терапии (при наличии показаний). Также было проведено сравнение результатов терапии препаратом Герцептин в течение одного года и в течение двух лет. Пациентам была назначена нагрузочная доза препарата Герцептин 8 мг/кг, далее они получали дозу 6 мг/кг каждые 3 недели в течение одного года или двух лет.

- Исследования NSABP B-31 и NCCTG N9831, включающие проведение объединенного анализа, были разработаны для оценки результатов комбинированной терапии препаратом Герцептин и паклитакселом после химиотерапии с применением доксорубина и циклофосфида (АС), дополнительно в исследовании NCCTG N9831 также изучали последовательное добавление препарата Герцептин к химиотерапии по схеме АС → паклитаксел (Р) у пациентов с HER2-положительным рPMЖ после оперативного вмешательства.

- Исследование BCIRG 006 было направлено на оценку эффективности комбинированной терапии препаратом Герцептин и доцетакселом либо после химиотерапии АС, либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином у пациентов с HER2-положительным рPMЖ после оперативного вмешательства.

рPMЖ в исследовании BO16348 представлял собой операбельную первичную инвазивную аденокарциному молочной железы с поражением подмышечных лимфоузлов или отсутствием такового при диаметре опухоли не менее 1 см.

По данным объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831, рPMЖ был обнаружен у женщин с операбельным PMЖ с высоким риском, который определялся как HER2-положительный с поражением подмышечных лимфоузлов или как HER2-положительный с отсутствием такового с наличием факторов высокого риска (размер опухоли >1 см, отрицательный статус ЭР или размер опухоли >2 см вне зависимости от гормонального статуса).

В исследовании BCIRG 006 HER2-положительный рPMЖ определялся либо как наличие у пациентов поражения подмышечных лимфоузлов, либо как отсутствие поражения лимфатических узлов (pN0) с высоким риском и наличием хотя бы одного из следующих факторов: размер опухоли >2 см, отрицательный статус рецепторов к эстрогену и прогестерону, гистологический и/или ядерный тип 2–3 или возраст <35 лет.

Результаты оценки эффективности в исследовании BO16348 при медиане периода последующего наблюдения 12 месяцев* и 8 лет** представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты по оценке эффективности в исследовании BO16348

Параметр	Медиана наблюдения 12 месяцев		Медиана наблюдения 8 лет**	
	Наблюдение N=1693	Герцептин 1 год N=1693	Наблюдение N=1697***	Герцептин 1 год N=1702***
Выживаемость без признаков заболевания - Число (%) пациентов с событием	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)

- Число (%) пациентов без события	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	<0.0001		<0.0001	
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0.54		0.76	
Выживаемость без рецидивов заболевания				
- Число (%) пациентов с событием	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- Число (%) пациентов без события	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	<0.0001		<0.0001	
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0.51		0.73	
Выживаемость без отдаленных метастазов				
- Число (%) пациентов с событием	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- Число (%) пациентов без события	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	<0.0001		<0.0001	
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0.50		0.76	
Общая выживаемость (летальный исход)				
- Число (%) пациентов с событием	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- Число (%) пациентов без события	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	0.24		0.0005	
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0.75		0.76	

*Комбинированная первичная конечная точка оценки выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) в течение 1 года в сравнении с периодом наблюдения достигла предварительно определенного статистического предела

**Финальный анализ (с учетом перехода 52% пациентов из группы наблюдения в группу лечения препаратом Герцептин)

*** Имеется несоответствие в общем размере выборки из-за небольшого числа пациентов, рандомизированных после даты завершения сбора данных для анализа медианы периода наблюдения 12 месяцев

В ходе промежуточного анализа эффективности при сравнении результатов в группе лечения препаратом Герцептин и в группе наблюдения в течение 1 года было установлено, что определенный протоколом статистический предел оказался превышен. По достижении медианы периода последующего наблюдения 12 месяцев отношение рисков (ОР) по показателю ВБПЗ составило 0.54 (95 % ДИ: 0.44, 0.67), и это демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 2-летней выживаемости без признаков заболевания на 7.6% (85.8% в сравнении с 78.2%) выше в пользу группы препарата Герцептин.

Финальный анализ, проведенный по достижении медианы периода последующего наблюдения 8 лет, показал, что лечение препаратом Герцептин в течение 1 года в сравнении с группой только наблюдения привело к снижению риска на 24% (ОР = 0,76, 95% ДИ: 0.67–0.86). Это демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 8-летней

выживаемости без признаков заболевания и на 6.4% выше в пользу группы 1-летнего лечения препаратом Герцептин.

Данный финальный анализ не выявил дополнительной пользы от продления лечения препаратом Герцептин с 1 года до 2 лет [ОР по показателю ВБПЗ в популяции всех пациентов, получавших назначенное лечение (ITT) в течение 2 лет по сравнению с 1 годом = 0.99 (95% ДИ: 0.87–1.13), значение $p = 0.90$ и ОР по показателю ОВ (общей выживаемости) = 0.98 (0.83–1.15); значение $p = 0.78$]. Частота случаев бессимптомного нарушения функции сердца была выше в группе 2-летнего лечения (8.1% в сравнении с 4.6% в группе 1-летнего лечения). Пациентов как минимум с одним нежелательным явлением 3-й или 4-й степени тяжести было больше в группе 2-летнего (20.4%) по сравнению с группой 1-летнего лечения (16.3%).

В исследованиях NSABP B-31 и NCCTG N9831 препарат Герцептин применялся в комбинации с паклитакселем после химиотерапии по схеме АС.

Доксорубин и циклофосфамид вводились одновременно по следующей схеме:

- доксорубин вводили внутривенно струйно в дозе 60 мг/м^2 каждые 3 недели на протяжении 4 курсов лечения;
- циклофосфамид вводили внутривенно в дозе 600 мг/м^2 в течение 30 минут, каждые 3 недели на протяжении 4 курсов лечения.

Паклитаксел в комбинации с препаратом Герцептин (РН) вводили по следующей схеме:

- паклитаксел вводили внутривенно в дозе 80 мг/м^2 в виде длительной внутривенной инфузии каждую неделю на протяжении 12 недель

или

- паклитаксел вводили внутривенно в дозе 175 мг/м^2 в виде длительной внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (в 1-й день каждого цикла).

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа ВБПЗ*, представлены в Таблице 4. Медиана длительности периода наблюдения составила 1.8 лет у пациентов группы АС→Р и 2.0 года у пациентов группы АС→РН.

Таблица 4. Результаты оценки эффективности, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 на момент проведения окончательного анализа ВБПЗ*

Параметр	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Отношение рисков в сравнении с АС→Р (95% ДИ) Значение p
Выживаемость без признаков заболевания	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) $p < 0.0001$
Число пациентов с событием (%)			
Отдаленный рецидив	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) $p < 0.0001$
Число пациентов с событием			
Летальный исход (событие ОВ):	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) $p = 0.014^{**}$
Число пациентов с событием			

* Медиана длительности периода наблюдения составила 1.8 лет у пациентов группы АС→Р и 2.0 года у пациентов группы АС→РН
** значение р для ОВ для тех случаев, когда не превышала заранее определенного статистического предела при сравнении схем АС→РН и АС→Р

В отношении первичной конечной точки (ВБПЗ) добавление препарата Герцептин к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска развития рецидива заболевания на 52%. Отношение рисков демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней выживаемости без признаков заболевания на 11.8% (87.2% в сравнении с 75.4%) выше в пользу группы лечения препаратом Герцептин по схеме АС→РН.

При обновлении данных по безопасности на момент достижения медианы периода последующего наблюдения 3.5–3.8 лет, анализ ВБПЗ повторно подтверждает величину эффективности, установленную в финальном анализе ВБПЗ. Несмотря на переход пациентов из группы контроля в группу получения препарата Герцептин, его добавление к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска развития рецидива заболевания на 52%. Добавление препарата Герцептин к химиотерапии паклитакселом привело также к снижению риска летального исхода на 37%.

Предварительно запланированный финальный анализ ОВ по результатам объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 проводился в тот момент, когда было зафиксировано 707 летальных исходов (медиана периода последующего наблюдения составила 8.3 года в группе АС→РН). Лечение по схеме АС→РН в сравнении со схемой АС→Р привело к статистически значимому улучшению показателя ОВ (стратифицированное ОР = 0.64; 95% ДИ [0.55, 0.74]; логранговое значение $p < 0.0001$). Через 8 лет расчетный показатель выживаемости составил 86.9% в группе лечения по схеме АС→РН и 79.4% в группе лечения по схеме АС→Р, а абсолютный положительный эффект был равен 7.4% (95% ДИ: 4.9%, 10.0%).

Результаты итогового анализа показателя ОВ, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831, представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Результаты итогового анализа показателя ОВ, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831

Параметр	АС→Р (N=2032)	АС→РН (N=2031)	Значение р в сравнении с АС→Р	Отношение рисков в сравнении с АС→Р (95% ДИ)
Летальный исход (событие ОВ): Число пациентов с событием (%)	418 (20.6%)	289 (14.2 %)	<0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

При финальном анализе ОВ в рамках объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 также была проведена оценка ВБПЗ. Обновленные результаты анализа ВБПЗ (стратифицированное ОР = 0.61; 95% ДИ [0.54–0.69]) указывают на сходный положительный эффект по показателю ВБПЗ в сравнении с данными окончательного первичного анализа ВБПЗ, несмотря на то, что 24.8% пациентов из группы АС→Р перешли в группу лечения препаратом Герцептин. Через 8 лет показатель выживаемости без признаков заболевания составил 77.2% (95% ДИ: 75.4–79.1%) в группе лечения по схеме АС→РН, а

абсолютный положительный эффект был равен 11.8% в сравнении с группой лечения по схеме AC→P.

В исследовании BCIRG 006 препарат Герцептин применяли либо в комбинации с доцетакселом после химиотерапии по схеме AC (AC→DH), либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили по следующей схеме:

- доцетаксел вводили внутривенно в дозе 100 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (во 2-й день первого цикла доцетаксела, далее в 1-й день каждого последующего цикла)

или

- доцетаксел вводили внутривенно в дозе 75 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 6 циклов (во 2-й день цикла 1, далее в 1-й день каждого последующего цикла).

Далее лечение проводили по следующей схеме:

- карбоплатин – целевая AUC (площадь под кривой «концентрация-время») = 6 мг/мл/мин – вводили в виде внутривенной инфузии на протяжении 30-60 мин каждые 3 недели в рамках в общей сложности 6 курсов лечения.

Препарат Герцептин применяли один раз в неделю вместе с химиотерапией, далее – один раз в 3 недели на протяжении в общей сложности 52 недель.

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе исследования BCIRG 006, представлены в Таблицах 6 и 7. Медиана продолжительности периода наблюдения составила 2.9 лет у пациентов группы AC→D и 3.0 года в каждой из групп AC→DH и DCarbH.

Таблица 6. Обзор данных анализов эффективности со сравнением схем лечения AC→D и AC→DH в рамках исследования BCIRG 006

Параметр	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Отношение рисков в сравнении с AC→D (95% ДИ) Значение p
Выживаемость без признаков заболевания Число пациентов с событием	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p<0.0001
Отдаленный рецидив Число пациентов с событием	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p<0.0001
Летальный исход (событие ОВ) Число пациентов с событием	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p=0.0024

Таблица 7. Обзор данных анализов эффективности со сравнением схем лечения AC→D и DCarbH в рамках исследования BCIRG 006

Параметр	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Отношение рисков в
----------	------------------	--------------------	-----------------------

			сравнений с AC→D (95% ДИ)
Выживаемость без признаков заболевания Число пациентов с событием	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Отдаленный рецидив Число пациентов с событием	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Летальный исход (событие ОВ) Число пациентов с событием	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p=0.0182

В исследовании BCIRG 006 по первичной конечной точке, ВБПЗ, отношение рисков транслитерируется в абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней выживаемости без признаков заболевания, на 5.8% (86.7% в сравнении с 80.9%) выше в пользу группы AC→DH (Герцептин) и на 4.6% (85.5% в сравнении с 80.9%) в пользу группы DCarbH (Герцептин) в сравнении со схемой AC→D.

В исследовании BCIRG 006 у 213/1075 пациентов в группе DCarbH (TCH), у 221/1074 пациентов в группе AC→DH (AC→TH) и у 217/1073 пациентов в группе AC→D (AC→T)) показатель общего состояния по шкале Карновского составил ≤90 (80 или 90). В данной подгруппе пациентов положительного эффекта по ВБПЗ не наблюдалось (отношение рисков = 1.16; 95% ДИ [0.73–1.83] для схемы DCarbH (TCH) в сравнении со схемой AC→D (AC→T); отношение рисков= 0.97; 95% ДИ [0.60–1.55] для схемы AC→DH (AC→TH) в сравнении со схемой AC→D).

Дополнительно был выполнен ретроспективный поисковый анализ на массивах данных, полученных в ходе объединенного анализа (ОА) клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, где были объединены события ВБПЗ и явления симптоматических нарушений функции сердца. Результаты анализа приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Результаты ретроспективного поискового анализа, выполненного в ходе объединенного анализа данных клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, где были объединены события ВБПЗ и явления симптоматических нарушений функции сердца

	Схема AC→PH (в сравнении со схемой с AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	AC→DH (в сравнении со схемой AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (в сравнении со схемой AC→D) (BCIRG 006)
Первичный анализ эффективности ВБПЗ Отношение рисков (95% ДИ) Значение p	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001	0.61 (0.49, 0.77) p<0.0001	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Данные анализа эффективности за период длительного последующего наблюдения** ВБПЗ Отношение рисков	0.61 (0.54, 0.69) p<0.0001	0.72 (0.61, 0.85) p<0.0001	0.77 (0.65, 0.90) p=0.0011

(95% ДИ) Значение p			
Данные ретроспективного поискового анализа с событиями ВБПЗ и явлениями симптоматических нарушений функции сердца Долгосрочное последующее наблюдение** Отношения рисков (95% ДИ)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

* На момент проведения окончательного анализа ВБПЗ. Медиана продолжительности периода наблюдения составила 1.8 лет у пациентов группы АС→Р и 2.0 года у пациентов группы АС→РН

** Медиана продолжительности долгосрочного периода наблюдения по результатам объединенного анализа данных клинических исследований составила 8.3 лет (диапазон: 0.1–12.1) в группе АС→РН и 7.9 лет (диапазон: 0.0–12.2) в группе АС→Р. Медиана продолжительности долгосрочного периода наблюдения- в рамках исследования BCIRG 006 составила 10.3 лет и в группе АС→D (диапазон: 0.0–12.6), и в группе DCarbH (диапазон: 0.0–13.1); в группе АС→DH она составила 10.4 лет (диапазон: 0.0–12.7).

Ранние стадии РМЖ (режим неоадъювантной-адъювантной терапии)

Лекарственная форма для внутривенного введения

В настоящее время результаты сравнения эффективности применения препарата Герцептин и химиотерапии в адъювантном режиме и его применения неоадъювантном-адъювантном режиме отсутствуют.

В режиме неоадъювантной-адъювантной терапии было проведено многоцентровое рандомизированное исследование MO16432, разработанное для изучения клинической эффективности одновременного применения препарата Герцептин и неоадъювантной химиотерапии, включающей антрациклин и таксан, с последующей терапией препаратом Герцептин в адъювантном режиме общей продолжительностью 1 год. В исследование были включены пациенты, у которых была впервые диагностирована местно-распространенная (стадия III) или воспалительная форма рРМЖ. Пациенты с HER2+ опухолями были рандомизированы либо в группу получения неоадъювантной химиотерапии в комбинации с неоадъювантной-адъювантной терапией препаратом Герцептин, либо в группу получения только неоадъювантной химиотерапии.

В исследовании MO16432 препарат Герцептин (нагрузочная доза 8 мг/кг, далее поддерживающая доза 6 мг/кг каждые 3 недели) применяли вместе с 10 циклами неоадъювантной химиотерапии следующим образом:

- Доксорубицин в дозе 60 мг/м² и паклитаксел 150 мг/м² применяли один раз в 3 недели на протяжении 3 циклов,

далее лечение проводили по следующей схеме:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м² один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов.

Далее лечение проводили по следующей схеме:

- циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (CMF) в 1-й и 8-й день цикла каждые 4 недели на протяжении 3 циклов.

Далее после оперативного вмешательства:

- дополнительные циклы терапии препаратом Герцептин в адъювантном режиме (продолжительность лечения – 1 год).

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе исследования MO16432, представлены в Таблице 9. Медиана продолжительности периода наблюдения в группе препарата Герцептин составила 3.8 года.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании MO16432

Параметр	Химиотерапия + Герцептин (n=115)	Только химиотерапия (n=116)	
Бессобытийная выживаемость			Отношение рисков (95% ДИ)
Число пациентов с событием	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Общий патологический полный ответ* (95% ДИ)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	P=0.0014
Общая выживаемость			Отношение рисков (95% ДИ)
Число пациентов с событием	22	33	0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

* Определяется как отсутствие остаточной инвазивной опухоли как в молочной железе, так и в подмышечных лимфатических узлах

Абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней бессобытийной выживаемости был на 13% выше в пользу группы лечения препаратом Герцептин (65% в сравнении с 52%).

Лекарственная форма для подкожного введения

Исследование BO22227 было разработано для демонстрации не меньшей эффективности препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения на основе комбинированных первичных конечных точек оценки фармакокинетики и эффективности (C_{trough} трастузумаба перед началом введения препарата в Цикле 8 и частота достижения пПО при проведении радикального хирургического вмешательства, соответственно). В общей сложности 595 пациентов с HER2-положительным, операбельным или местно-распространенным РМЖ, включая воспалительный РМЖ, получили восемь циклов препарата Герцептин для внутривенного введения или препарата Герцептин для подкожного введения одновременно с химиотерапией (4 цикла доцетаксела, 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии, затем 4 цикла FEC (5-фторурацил, 500 мг/м²; эпирубицин, 75 мг/м²; циклофосфамид, 500 мг/м² каждый внутривенно болюсно или в виде инфузии), с последующим хирургическим вмешательством и продолжением терапии препаратом Герцептин для внутривенного введения или препаратом Герцептин для подкожного введения, согласно первоначальной рандомизации, в течение 10 дополнительных циклов, в общей сложности в течение одного года лечения.

Анализ комбинированной первичной конечной точки эффективности, пПО, определяемой как отсутствие инвазивных неопластических клеток в молочной железе, показал значения 40.7% (95% ДИ: 34.7, 46.9) в группе внутривенного введения препарата Герцептин и 45.4% (95% ДИ: 39.2%, 51.7%) в группе подкожного введения препарата Герцептин. Разница в пользу подкожного введения составила 4.7%. Нижняя граница одностороннего 97.5% ДИ для разницы в показателях пПО составила -4.0, что свидетельствует о не меньшей эффективности

препарата Герцептин для подкожного введения с точки зрения комбинированной первичной конечной точки.

Таблица 10: Краткий обзор патоморфологического полного ответа (пПО)

	Герцептин в/в (N=263)	Герцептин п/к (N=260)
пПО (отсутствие инвазивных неопластических клеток в молочной железе)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Пациенты с отсутствием ответа	156 (59.3%)	142 (54.6%)
Точный 95 % ДИ для показателя пПО*	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
Различие в пПО (п/к минус в/в группа)	4.70	
Нижняя граница одностороннего 97.5% ДИ для различия в пПО**	-4.0	

* Доверительный интервал для одной биномиальной выборки, рассчитанный по методу Пирсона-Клоппера.

**Для данного вычисления использовали поправку на непрерывность Anderson и Hauck (1986).

Анализ при более длительном периоде наблюдения, который в медиане превышал 40 месяцев, подтверждал не меньшую эффективность препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в сравнении с препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения с сопоставимыми результатами по выживаемости без событий (ВБС) и общая выживаемость (ОВ) (показатели 3-летней ВБС 73% в группе препарата Герцептин в/в и 76% в группе препарата Герцептин п/к, и показатели 3-летней ОВ 90% в группе препарата Герцептин в/в и 92% в группе препарата Герцептин п/к).

Оценку не меньшей эффективности по комбинированной первичной конечной точке фармакокинетики, C_{trough} трастузумаба в равновесном состоянии в конце 7 цикла терапии - см. раздел 5.2. Сравнительный профиль безопасности см в разделе 4.8.

Заключительный анализ при медиане длительности последующего наблюдения более 70 месяцев показал сходные показатели ВБС и ОВ между пациентами, получавшими препарат Герцептин внутривенно и подкожно.

Показатель 6-летней ВБС составил 65% в обеих группах (популяция ИТТ: ОР=0.98 [95% ДИ: 0.74; 1.29]), а показатель ОВ – 84% в обеих группах (популяция ИТТ: ОР=0.94 [95% ДИ: 0.61; 1.45]).

В исследовании MO28048, направленном на изучение безопасности и переносимости препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в качестве адъювантной терапии у пациентов с HER2-положительным рРМЖ, пациенты были включены либо в когорту применения препарата Герцептин во флаконах (N = 1868 пациентов, включая 20 пациентов, получающих неоадъювантную терапию), либо в когорту применения препарата Герцептин в системе доставки (N = 710 пациентов, в том числе 21 пациент, получавший неоадъювантную терапию). Новых сигналов безопасности выявлено не было. Результаты соответствовали известному профилю безопасности препаратов Герцептин во внутривенной и подкожной лекарственных формах. Кроме того, лечение пациентов с низкой массой тела препаратом Герцептин в подкожной лекарственной форме в фиксированной дозе в рамках адъювантной терапии раннего РМЖ не ассоциировалось с повышенным риском в отношении безопасности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений по сравнению с пациентами с более высокой массой тела. Результаты заключительного анализа исследования BO22227 при медиане длительности последующего наблюдения, превышающей 70 месяцев, также соответствовали известному профилю безопасности препаратов Герцептин в лекарственных формах для внутривенного и подкожного введения. Новых сигналов по безопасности выявлено не было.

Иммуногенность

В исследовании неоадьювантной и адьювантной терапии раннего РМЖ препаратом Герцептин (ВО22227, медиана последующего наблюдения >70 месяцев) у 15.9% (47/295) пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для подкожного введения, образовывались антитела к трастузумабу. По сравнению с исходным уровнем нейтрализующие антитела к трастузумабу обнаруживались у 3 из 47 пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для подкожного введения. У 21% пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для подкожного введения, образовывались антитела к гиалуронидазе.

Клиническая значимость наличия антител к трастузумабу неизвестна. Данные антитела не оказывали влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патоморфологическому ответу и выживаемости без событий) и безопасность (определяемую по частоте реакций, связанных с введением) препарата Герцептин.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика трастузумаба, вводимого п/к в фиксированной дозе 600 мг каждые 3 недели, сравнивалась с таковой при в/в введении в дозе, скорректированной по массе тела (8 мг/кг нагрузочная доза, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели), в исследовании фазы III ВО22227. Показатели минимальной концентрации трастузумаба (C_{trough} , совместная первичная фармакокинетическая конечная точка) перед введением следующей дозы 8 цикла свидетельствуют о достижении не меньшей экспозиции трастузумаба при п/к введении фиксированной дозы препарата Герцептин 600 мг каждые 3 недели при сравнении с таковой при в/в введении препарата Герцептин в дозе, скорректированной по массе тела, каждые 3 недели. Анализ значений C_{trough} трастузумаба в сыворотке крови в цикле 1 подтвердил отсутствие необходимости использования нагрузочной дозы при п/к введении фиксированной дозы препарата Герцептин 600 мг в отличие от применения препарата Герцептин в/в в дозе, скорректированной по массе тела.

В течение периода неоадьювантной терапии среднее значение C_{trough} перед введением следующей дозы 8 цикла было выше при п/к введении трастузумаба (78.7 мкг/мл, стандартное отклонение (СО) 43.9 мкг/мл) по сравнению с таковой при в/в введении (57.8 мкг/мл, СО 30.3 мкг/мл). Во время адьювантной терапии средние значения C_{trough} перед введением следующей дозы 13 цикла составили 90.4 мкг/мл (СО 41.9 мкг/мл) при п/к введении и 62.1 мкг/мл (СО 37.1 мкг/мл) при в/в введении трастузумаба.

В то время как приблизительно равновесное состояние при внутривенном введении препарата Герцептин достигается в 8 цикле, при подкожном введении препарата Герцептин концентрации достигали приблизительно равновесного состояния после 7 цикла (до введения в цикле 8) с небольшим увеличением концентрации (<15%) вплоть до 13 цикла. Среднее значение C_{trough} перед п/к введением следующей дозы в цикле 18 составило 90.7 мкг/мл, что соответствовало таковому показателю в цикле 13, свидетельствуя об отсутствии нарастания концентрации после цикла 13.

Медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) после подкожного введения препарата Герцептин составила приблизительно 3 дня с высокой индивидуальной вариабельностью (в диапазоне 1-14 дней). Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) было, как и ожидалось, более низким при введении препарата Герцептин подкожно (149 мкг/мл), чем при внутривенном введении препарата Герцептин (значение на момент окончания инфузии 221 мкг/мл).

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-21} дней) после 7 цикла было приблизительно на 10% выше при подкожном введении препарата Герцептин по

сравнению с внутривенным введением препарата (AUC 2268 мкг/мл x день и 2056 мкг/мл x день, соответственно).

В связи с выраженным влиянием массы тела на клиренс трастузумаба и с использованием фиксированной дозы для подкожного введения, разница в экспозициях между подкожной и внутривенной лекарственной формой зависит от массы тела: у пациентов с массой тела <51 кг (10^й перцентиль) среднее равновесное значение AUC трастузумаба примерно на 80% выше при подкожном введении, чем при внутривенном введении, тогда как при массе тела >90 кг значение AUC на 20% ниже после подкожного введения по сравнению с внутривенным.

В подгруппах пациентов с различной массой тела, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения, наблюдались сравнимые или повышенные показатели концентрации трастузумаба перед следующим введением и AUC_{0-21 дней} по сравнению с пациентами, получавшими препарат Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения. Анализ множественной логистической регрессии показал отсутствие корреляции между фармакокинетическими показателями трастузумаба и показателями эффективности (полный патоморфологический ответ) или безопасности (нежелательные явления); коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется.

Модель популяционного фармакокинетического анализа с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры была построена с использованием объединенных данных фармакокинетики трастузумаба из исследования BO22227 фазы III по сравнению подкожной и внутривенной лекарственных форм, для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций после введения препарата Герцептин внутривенно или подкожно у пациентов с ранними стадиями РМЖ. Расчетная биодоступность при подкожном введении составила 77.1%, константа скорости всасывания первого порядка – 0.4 день⁻¹, линейный клиренс (CL) – 0.111 л/день и объем распределения в центральной камере (V_c) – 2.91 л. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментена составили 11.9 мг/день для максимальной скорости (V_{max}) и 33.9 мг/л для константы (K_m). Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции (5^й – 95^й перцентили) для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с ранними стадиями РМЖ представлены в таблице 11.

Таблица 11. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (5^й – 95^й перцентили) для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с ранними стадиями РМЖ.

Тип первичной опухоли и режим введения	Цикл	N	C _{min} (мкг/мл)	C _{max} (мкг/мл)	AUC (мкг x день/мл)
Ранние стадии РМЖ Герцептин п/к в дозе 600 мг каждые 3 недели	Цикл 1	297	28.2 (14.8–40.9)	79.3 (56.1–109)	1065 (718–1504)
	Цикл 7 (равновесное состояние)	297	75.0 (35.1–123)	149 (86.1–214)	2337 (1258–3478)

Отмывочный период (washout period)

Отмывочный период трастузумаба после введения препарата Герцептин подкожно оценивался с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. По крайней мере, у 95% пациентов концентрация трастузумаба в сыворотке крови достигает значения <1 мкг/мл (что составляет около 3% от рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии).

($C_{min,ss}$) или соответствует выведению 97% препарата) через 7 месяцев после введения последней дозы.

Почечная недостаточность

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. По данным популяционного фармакокинетического анализа почечная недостаточность не влияет на распределение трастузумаба.

Печеночная недостаточность

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Лица пожилого возраста

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста не проводились. Возраст не влияет на распределение трастузумаба (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Было проведено исследование с однократным введением препарата кроликам и 13-недельное исследование токсичности многократных доз у яванских макаков. Исследование у кроликов было проведено непосредственно для изучения проявлений местной переносимости. 13-недельное исследование проводилось с целью подтвердить, что переход на другой способ введения и использование нового вспомогательного вещества — рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (rHuPH20) — не оказывает влияния на профиль безопасности препарата Герцептин. Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения хорошо переносился как местно, так и системно.

Гиалуронидаза обнаружена в большинстве тканей человеческого организма. Доклинические данные по rHuPH20 не выявили особых рисков для людей в результате обычных исследований токсичности многократных доз, включая конечные точки оценки фармакологической безопасности. Исследования репродуктивной токсичности rHuPH20 выявили эмбриофетальную токсичность у мышей при системном воздействии в высоких дозах, но не показали проявления тератогенных свойств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Герцептин в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» является готовым к использованию раствором для инъекции, который нельзя растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

1 год 9 месяцев.

После забора в шприц

После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 48 часов при температуре 2-8 °С и в течение 6 часов при комнатной температуре (максимально 30 °С) при рассеянном дневном освещении, при условии, что набор препарата в шприц проводится в контролируемых, валидированных асептических условиях. Так как раствор препарата Герцептин для подкожного введения не содержит антимикробного консерванта, с микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после вскрытия флакона и забора в шприц.

Если препарат во флаконе уже хранился какое-то время при комнатной температуре, то хранить препарат, набранный в шприц, при комнатной температуре нельзя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Условия хранения после забора в шприц лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 600 мг/5 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

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

Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

Флакон с препаратом используется только однократно.

Следует использовать стерильные иглу и шприц для забора препарата Герцептин из флакона и введения его пациенту.

После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу-переходник на закрывающий колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением с корректировкой объема раствора до 5 мл.

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин для подкожного введения и следующими материалами не наблюдалось:

- шприцы из пропилена или поликарбоната;
- иглы для переноса из нержавеющей стали;
- инъекционные иглы;

- комби-стопперы заглушки из полиэтилена.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

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

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003600)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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

<https://eec.eaeunion.org>