

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявлять 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.

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показанию «Другие нерезектабельные или метастатические солидные опухоли» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭНХЕРТУ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трастузумаб дерукстекан*.

Каждый флакон содержит 100 мг трастузумаба дерукстекана.

Каждый мл содержит 20 мг трастузумаба дерукстекана.

* Трастузумаб дерукстекан является конъюгатом антитела с лекарственным средством, состоящим из трех компонентов:

- гуманизированного моноклонального антитела иммуноглобулина G1 (IgG1) к рецептору HER2 с такой же аминокислотной последовательностью, как и у трастузумаба;
- ингибитора топоизомеразы I, производного экзатекана;
- расщепляемого линкера на основе тетрапептида.

IgG1 ковалентно связан с ингибитором топоизомеразы I посредством расщепляемого линкера. Друкстекан состоит из линкера и ингибитора топоизомеразы I. Антитело получено из клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК. Ингибитор топоизомеразы I и линкер получены путем химического синтеза. С каждой молекулой антитела связаны порядка 8 молекул дерукстекана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

От белого до желтовато-белого цвета спрессованная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак молочной железы

HER2-положительный неоперабельный или метастатический рак молочной железы

Монотерапия лекарственным препаратом ЭНХЕРТУ показана для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших ранее режим лекарственной терапии, содержащий анти-HER2 таргетные препараты.

HER2-слабоположительный неоперабельный или метастатический рак молочной железы

Монотерапия лекарственным препаратом ЭНХЕРТУ показана для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным раком молочной железы (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), получивших ранее системную терапию по поводу метастатического заболевания, или у которых возник рецидив во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Пациенты с гормон-рецептор-положительным (ГР+) раком молочной железы должны ранее получить гормональную терапию или иметь к ней противопоказания.

Нерезектабельный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с мутациями в гене HER2

Монотерапия лекарственным препаратом ЭНХЕРТУ показана в качестве системной терапии у взрослых пациентов с нерезектабельным или метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями в гене HER2 (ERBB2), получивших ранее химиотерапию на основе препаратов платины с иммунотерапией или без нее.

Местнораспространенный или метастатический рак желудка

Монотерапия лекарственным препаратом ЭНХЕРТУ показана для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода (ГЭП), получивших ранее режим анти-HER2 терапии, включавший трастузумаб.

Другие нерезектабельные или метастатические солидные опухоли

Препарат ЭНХЕРТУ показан для лечения взрослых пациентов с нерезектабельными или метастатическими HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями, получивших ранее терапию, или для которых отсутствуют удовлетворительные альтернативные варианты лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ЭНХЕРТУ должен назначаться врачом и применяться под наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Чтобы исключить ошибочное применение лекарственного средства, важно проверить

этикетки на флаконах и убедиться, что приготовленное и применяемое лекарственное средство является препаратом ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумабом или трастузумабом эмтанзином. Препарат ЭНХЕРТУ не следует заменять на трастузумаб или трастузумаб эмтанзин.

Отбор пациентов

Отбор пациентов с HER2-слабоположительным метастатическим или неоперабельным раком молочной железы (РМЖ)

Отбор пациентов с метастатическим или неоперабельным HER2-слабоположительным РМЖ для проведения терапии должен проводиться на основании статуса опухоли по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) 1+ или ИГХ 2+ / гибридизации *in situ* (ISH)-.

Отбор пациентов с нерезектабельным или метастатическим НМРЛ с мутациями в гене HER2

Отбор пациентов с нерезектабельным или метастатическим НМРЛ для проведения терапии препаратом ЭНХЕРТУ должен проводиться на основании наличия активирующих мутаций HER2 (ERBB2), выявленных с помощью валидированного теста.

Отбор пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-положительным раком желудка

Отбор пациентов с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП для проведения терапии должен проводиться на основании статуса опухоли по данным ИГХ 3+ или ИГХ 2+ / ISH-положительный.

Отбор пациентов с другими нерезектабельными или метастатическими HER2-положительными солидными опухолями

Отбор пациентов с нерезектабельными или метастатическими HER2-положительными солидными опухолями для проведения терапии должен проводиться на основании статуса опухоли по данным ИГХ 3+.

Премедикация

Препарат ЭНХЕРТУ является эметогенным (см. раздел 4.8.) и способен вызывать отсроченную тошноту и/или рвоту. Перед каждым введением препарата ЭНХЕРТУ пациентам следует проводить премедикацию комбинацией 2 или 3 лекарственных препаратов (например, дексаметазоном в комбинации с антагонистом 5-HT₃ рецепторов и/или антагонистом NK1 рецепторов, а также с другими необходимыми лекарственными препаратами) для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

Режим дозирования

Первое введение препарата должно осуществляться в виде внутривенной инфузии продолжительностью 90 минут. Если предыдущая инфузия переносилась хорошо, продолжительность последующих инфузий лекарственного препарата ЭНХЕРТУ можно сократить до 30 минут.

Если у пациента развиваются симптомы, связанные с инфузией, необходимо уменьшить скорость инфузии или прервать введение лекарственного препарата ЭНХЕРТУ. В случае развития тяжелых реакций, связанных с инфузией, введение лекарственного препарата ЭНХЕРТУ следует полностью прекратить.

Рекомендуемая доза при РМЖ, нерезектабельном или метастатическом НМРЛ с мутациями в гене HER2 и других нерезектабельных или метастатических солидных опухолях

Рекомендуемая доза препарата ЭНХЕРТУ составляет 5,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (циклы лечения продолжительностью 21 день) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Рекомендуемая доза при местнораспространенном или метастатическом раке желудка

Рекомендуемая доза препарата ЭНХЕРТУ составляет 6,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (циклы лечения продолжительностью 21 день) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Коррекция дозы

Лечение нежелательных реакций может потребовать приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии препаратом ЭНХЕРТУ в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах 1 и 2.

В случае снижения дозы лекарственного препарата ЭНХЕРТУ при последующих введениях увеличивать ее не следует.

Таблица 1. Схема снижения дозы

Схема снижения дозы	РМЖ, НМРЛ и другие солидные опухоли	Рак желудка
Рекомендуемая начальная доза	5,4 мг/кг	6,4 мг/кг
Первое снижение дозы	4,4 мг/кг	5,4 мг/кг
Второе снижение дозы	3,2 мг/кг	4,4 мг/кг
Потребность в дальнейшем снижении дозы	Прекращение лечения	Прекращение лечения

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы и режима терапии по причине развития нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит	Бессимптомная ИБЛ / пневмонит (1 степень тяжести)	Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до степени тяжести 0, затем: в случае разрешения нежелательной реакции в течение ≤ 28 дней от ее

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
		начала возобновить терапию в прежней дозе; • в случае разрешения нежелательной реакции в течение > 28 дней от ее начала снизить дозу на один уровень (см. таблицу 1); • в случае подозрения на ИБЛ / пневмонит рассмотреть возможность назначения глюкокортикостероидов (см. раздел 4.4.).
	ИБЛ / пневмонит с симптомами (≥ 2 степени тяжести)	• Прекратить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. • Незамедлительно назначить глюкокортикостероиды при подозрении на ИБЛ/пневмонит (см. раздел 4.4.).
Нейтропения	3 степень тяжести (снижение абсолютного количества нейтрофилов до $1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$)	• Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 2 степени тяжести, затем возобновить терапию в прежней дозе.
	4 степень тяжести (абсолютное количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$)	• Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 2 степени тяжести. • Снизить дозу на один уровень (см. таблицу 1).
Фебрильная нейтропения	Снижение абсолютного количества нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и повышение температуры тела выше $38,3^\circ\text{C}$ либо повышенная температура тела на уровне 38°C или выше	• Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ до разрешения нежелательной реакции. • Снизить дозу на один уровень (см. таблицу 1).

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹		Изменение режима терапии
	в течение более одного часа		
Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)	ФВЛЖ > 45 % и абсолютное снижение показателя на 10–20 % от исходного значения		Продолжить терапию препаратом ЭНХЕРТУ.
	ФВЛЖ = 40–45 %	И абсолютное снижение показателя на < 10 % от исходного значения	- Продолжить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. - Провести повторную оценку ФВЛЖ в течение 3 недель.
		И абсолютное снижение показателя на 10–20 % от исходного значения	- Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. - Провести повторную оценку ФВЛЖ в течение 3 недель. - Если показатель ФВЛЖ не восстанавливается до значений в пределах 10 % по сравнению с исходным значением, прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ. - Если показатель ФВЛЖ восстанавливается до значений в пределах 10 % по сравнению с исходным значением, возобновить терапию препаратом ЭНХЕРТУ в прежней дозе.
	ФВЛЖ < 40 % или абсолютное снижение показателя на > 20 % от исходного значения		- Приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. - Провести повторную оценку ФВЛЖ в течение 3 недель. - В случае подтверждения ФВЛЖ на уровне < 40 % или абсолютного снижения показателя на > 20 % от исходного значения прекратить терапию препаратом ЭНХЕРТУ.

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
	Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) с симптомами	Прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ.

¹ Степень тяжести указана в соответствии с Унифицированными терминологическими критериями оценки тяжести нежелательных явлений (СТСЭ), рекомендованными Национальным институтом по изучению рака (NCI), редакция 5.0.

Задержка или пропуск планового введения

Если доза препарата не была введена в запланированную дату или пропущена, ее следует ввести как можно скорее, не дожидаясь следующего запланированного введения. График последующих введений следует скорректировать таким образом, чтобы интервал между ними составлял 3 недели. Препарат следует вводить в той же дозе и с той же скоростью, при которых пациент хорошо перенес предыдущую инфузию лекарственного препарата ЭНХЕРТУ.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы препарата ЭНХЕРТУ не требуется. Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику трастузумаба дерукстекана.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) ≥ 60 и < 90 мл/мин) или средней степени тяжести (КК ≥ 30 и < 60 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Данные о применении у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ограничены. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести более часто отмечалось возникновение ИБЛ / пневмонита 1 или 2 степени тяжести, что приводило к увеличению количества случаев прекращения терапии. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести на исходном уровне, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг, более часто отмечалось развитие серьезных нежелательных реакций по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Пациенты с нарушением функции почек средней или тяжелой степени должны находиться под пристальным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация общего билирубина (ОБ) $\leq$ верхняя граница нормы (ВГН) и повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) $> \text{ВГН}$, либо повышение концентрации ОБ > 1 и до $1,5 \times \text{ВГН}$ при любой активности АСТ) коррекции дозы не требуется. Данные для предоставления рекомендаций в отношении коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (повышение концентрации ОБ $> 1,5$ и до $3 \times \text{ВГН}$ при любой активности АСТ) ограничены. Данные о применении у пациентов с нарушением

функции печени тяжелой степени (повышение концентрации ОБ $> 3 \times \text{ВГН}$ при любой активности АСТ) отсутствуют.

Дети

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

Способ применения

Препарат ЭНХЕРТУ предназначен для внутривенного введения. Приготовление концентрата, приготовление раствора для инфузий и введение данного препарата в виде внутривенной инфузии должен выполнять специалист здравоохранения. Препарат ЭНХЕРТУ нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы исключить ошибочное применение лекарственного средства, важно проверить этикетки на флаконах и убедиться, что приготовленное и применяемое лекарственное средство является препаратом ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумабом или трастузумабом эмтанзином.

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

ИБЛ / пневмонит

При применении препарата ЭНХЕРТУ были зарегистрированы нежелательные явления в виде ИБЛ и/или пневмонита (см. раздел 4.8.). При развитии ИБЛ / пневмонита были зарегистрированы летальные исходы.

Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о кашле, одышке, лихорадке и/или о любых новых или усилении существующих симптомов со стороны дыхательной системы. Пациентов необходимо наблюдать на предмет признаков и симптомов ИБЛ / пневмонита. При клинических проявлениях пациентов следует немедленно обследовать в целях исключения ИБЛ / пневмонита. Пациентам с подозрением на ИБЛ / пневмонит назначают рентгенологическое исследование. Следует рассмотреть возможность консультации пульмонолога. При бессимптомном течении ИБЛ / пневмонита (1 степени

тяжести) следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов (например, преднизолон в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/сутки или другой препарат в эквивалентной дозе). Введение препарата ЭНХЕРТУ следует отложить до тех пор, пока тяжесть нежелательной реакции не снизится до степени тяжести 0, и тогда можно возобновить лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2 (см. раздел 4.2.). При ИБЛ / пневмоните с наличием симптомов (≥ 2 степени тяжести) следует незамедлительно начать системную терапию глюкокортикостероидами (например, преднизолон в дозе ≥ 1 мг/кг/сутки или другой препарат в эквивалентной дозе) и продолжать ее в течение не менее 14 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение не менее 4 недель. В случае подтверждения диагноза ИБЛ / пневмонита с наличием симптомов (≥ 2 степени тяжести) следует прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2.). Пациенты с наличием в анамнезе ИБЛ / пневмонита или пациенты с нарушением функции почек средней или тяжелой степени могут иметь повышенный риск развития данной нежелательной реакции и должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2.).

Нейтропения

В клинических исследованиях при применении препарата ЭНХЕРТУ были зарегистрированы случаи нейтропении, включая фебрильную нейтропению.

Перед началом применения лекарственного препарата ЭНХЕРТУ и перед введением каждой следующей дозы, а также по клиническим показаниям следует контролировать параметры общего анализа крови. В зависимости от степени тяжести нейтропении может потребоваться приостановка терапии или снижение дозы препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2.).

Снижение ФВЛЖ

При применении анти-HER2 лекарственных препаратов наблюдали снижение ФВЛЖ.

ФВЛЖ следует оценивать до начала применения препарата ЭНХЕРТУ и регулярно во время лечения в соответствии с клиническими показаниями. Терапию препаратом ЭНХЕРТУ следует прекратить при подтверждении снижения ФВЛЖ менее 40 % или абсолютного снижения показателя более чем на 20 % от исходного уровня. Также следует прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ у пациентов с симптомами ЗСН (см. раздел 4.2.).

Эмбриофетальная токсичность

Применение препарата ЭНХЕРТУ во время беременности может нанести вред плоду. Согласно сообщениям, полученным в пострегистрационном периоде, использование трастузумаба, ингибитора рецепторов HER2, во время беременности вызывало маловодие, которое приводило к фатальной гипоплазии легких, аномалиям скелета и смерти новорожденных. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, и имеющихся знаний о механизме действия препарата ЭНХЕРТУ предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I также может нанести вред эмбриону и плоду при введении препарата беременной женщине (см. раздел 4.6.).

До начала применения препарата ЭНХЕРТУ у пациенток с детородным потенциалом следует исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода. Пациенткам с детородным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение, как минимум, 7 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ. Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом, следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.6.).

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о пациентах с нарушением функции печени средней степени тяжести ограничены, о пациентах с нарушением функции печени тяжелой степени – отсутствуют. Поскольку метаболизм и выведение с желчью являются основными путями выведения ингибитора топоизомеразы I (DXd), препарат ЭНХЕРТУ следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (см. разделы 4.2. и 5.2.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику трастузумаба дерукстекана

Результаты исследований *in vitro* показывают, что ингибитор топоизомеразы I метаболизируется в основном с участием изофермента CYP3A4 и является субстратом для следующих транспортеров: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 и BCRP.

Одновременное применение ритонавира (по 200 мг 2 раза в сутки с 17-го дня второго цикла по 21-й день третьего цикла), двойного ингибитора OATP1B/CYP3A, приводило к увеличению степени воздействия (по значениям AUC (площадь под кривой зависимости плазменных концентраций от времени)) трастузумаба дерукстекана на 19 % и высвобожденного ингибитора топоизомеразы I на 22 %. Коррекция дозы препарата ЭНХЕРТУ не требуется при одновременном применении с ингибиторами OATP1B или изофермента CYP3A.

Одновременное применение итраконазола (по 200 мг 2 раза в сутки с 17-го дня второго цикла по 21-й день третьего цикла), мощного ингибитора изофермента CYP3A, приводило к увеличению степени воздействия (по значениям AUC) трастузумаба дерукстекана на 11 % и высвобожденного ингибитора топоизомеразы I на 18 %. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия трастузумаба дерукстекана с другими лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами транспортеров P-gp, MATE2-K, MRP1 или BCRP.

Влияние трастузумаба дерукстекана на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Результаты исследований *in vitro* показывают, что ингибитор топоизомеразы I не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты CYP450, включая CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A, а также не ингибирует транспортеры OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP или BSEP, но оказывает ингибирующее действие на транспортеры OAT1 и OATP1B1 со значениями IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) 12,7 и 14,4 мкмоль/л соответственно, которые значительно выше уровня C_{max} (максимальная концентрация лекарственного препарата в плазме крови) ингибитора топоизомеразы I, достигнутой в равновесном состоянии (0,02 мкмоль/л) при введении препарата в дозе 5,4 мг/кг каждые 3 недели. Не ожидается клинически значимого взаимодействия трастузумаба дерукстекана с другими лекарственными препаратами, которые являются субстратами транспортеров OAT1 или OATP1B1.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

До начала применения препарата ЭНХЕРТУ у пациенток с детородным потенциалом следует исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 7 месяцев после завершения терапии препаратом ЭНХЕРТУ.

Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом, следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после завершения терапии препаратом ЭНХЕРТУ.

Беременность

Применение препарата ЭНХЕРТУ во время беременности может нанести вред плоду. Отсутствуют доступные данные об использовании препарата ЭНХЕРТУ у беременных женщин. Однако согласно сообщениям, полученным в пострегистрационном периоде, использование трастузумаба, ингибитора рецепторов HER2, во время беременности вызывало маловодие, которое приводило к фатальной гипоплазии легких, аномалиям скелета и смерти новорожденных. На основании полученных на животных данных и имеющихся знаний о механизме действия препарата ЭНХЕРТУ предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I также может нанести вред эмбриону и плоду при введении беременной женщине (см. раздел 5.3.).

Препарат ЭНХЕРТУ не рекомендуется назначать беременным женщинам, пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода перед планированием беременности. В случае наступления беременности женщина должна немедленно обратиться

к врачу. Если пациентка забеременела во время лечения или в течение 7 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ, рекомендовано тщательное наблюдение.

Лактация

Сведения о проникновении действующего вещества и метаболитов препарата ЭНХЕРТУ в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, а также в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей, женщинам следует прекратить грудное вскармливание до начала применения препарата ЭНХЕРТУ. Грудное вскармливание разрешено начинать не ранее чем через 7 месяцев после окончания лечения.

Фертильность

Специальных исследований влияния препарата ЭНХЕРТУ на фертильность не проводилось. Согласно результатам исследований токсичности на животных, препарат ЭНХЕРТУ может нарушать репродуктивную функцию и фертильность у самцов.

Неизвестно, попадает ли трастузумаб дерукстекан или его метаболиты в семенную жидкость. Перед началом лечения пациентам мужского пола рекомендуется проконсультироваться со специалистом по вопросу криоконсервации спермы. Пациенты мужского пола не должны сдавать сперму для криоконсервации или выступать ее донорами в течение всего периода лечения и не менее 4 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ.

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

Препарат ЭНХЕРТУ способен оказывать слабое влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность во время вождения автотранспорта и управления механизмами в тех случаях, когда они испытывают утомляемость, головную боль или головокружение во время терапии препаратом ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ была оценена по данным объединенного анализа 1901 пациента с различными типами опухолей, которые получили, как минимум, одну дозу (5,4 мг/кг) препарата ЭНХЕРТУ в клинических исследованиях. Медиана продолжительности экспозиции препаратом ЭНХЕРТУ составила 8,5 месяцев (диапазон: 0,2–45,1 месяцев).

Препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ была оценена по данным объединенного анализа 1133 пациентов с различными типами опухолей, которые получили, как минимум, одну дозу

(6,4 мг/кг) препарата ЭНХЕРТУ в клинических исследованиях. Медиана продолжительности экспозиции препаратом ЭНХЕРТУ составила 5,1 месяцев (диапазон: 0,4–41 месяца).

РМЖ

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг была оценена по данным объединенного анализа 1287 пациентов с неоперабельным или метастатическим РМЖ в исследованиях DS8201-A-J101 (когорта пациентов с РМЖ, n=71), DESTINY-Breast01 (n=184), DESTINY-Breast02 (n=404), DESTINY-Breast03 (n=257) и DESTINY-Breast04 (n=371). Медиана продолжительности лечения составила 10 месяцев (диапазон: 0,2–45,1 месяцев).

Характеристики популяции пациентов, участвовавших в объединенном анализе, были следующие: медиана возраста составила 55,5 лет (диапазон: 22–96 лет); 99,5 % пациентов были женского пола; 49,2 % – представители европеоидной расы, 40,8 % – представители монголоидной расы, 2,6 % – представители негроидной расы или афроамериканцы; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 56,6 % пациентов и 1 балл у 43,3 % пациентов. В исследования не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения по поводу ИБЛ или с наличием ИБЛ при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца.

В объединенных данных исследований наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 20 %) были тошнота (75,8 %), утомляемость (58,3 %), рвота (43,7 %), алопеция (39,9 %), нейтропения (35,7 %), запор (35,3 %), анемия (34,7 %), снижение аппетита (32 %), диарея (29,2 %), увеличение активности трансаминаз (27,5%), мышечно-скелетная боль (27,2%), тромбоцитопения (24,7 %), лейкопения (23,9 %), боль в животе (20,6 %). В объединенных данных исследований наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями (частота > 1 %) были ИБЛ (3,7 %), рвота (1,5 %), анемия (1,1 %) и тошнота (1,1 %). У 14 (1,1 %) пациентов были зарегистрированы нежелательные реакции, приведшие к смертельному исходу: у 13 пациентов – ИБЛ (1,0 %), у 1 пациента – фебрильная нейтропения (0,1 %).

Приостановка терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалась 32,7 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к приостановке терапии, были нейтропения (14 %), утомляемость (5,1 %), анемия (4,8 %), лейкопения (4,1 %), тромбоцитопения (3,2 %), инфекции верхних дыхательных путей (2,8 %) и ИБЛ (2,5 %).

Снижение дозы потребовалось 20,9 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к снижению дозы, были тошнота (5,2 %), утомляемость (5,1 %), нейтропения (3,6 %) и тромбоцитопения (2,2 %). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось 12,4 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией (> 2 %), приводившей к полному прекращению терапии, была ИБЛ (9,5 %).

Нерезектабельный или метастатический НМРЛ с мутациями в гене HER2, препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ была оценена по данным анализа 101 пациента с нерезектабельным или метастатическим раком легкого с мутациями в гене HER2, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в исследовании DESTINY-Lung02 (см. раздел 5.1). Медиана продолжительности лечения составила 7,7 месяцев (диапазон: 0,7–20,8 месяцев).

Среди пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ (n=101), медиана возраста составила 59 лет (диапазон: 30–83 лет); 64,4 % пациентов были женского пола; 63,4 % были представителями монголоидной расы, 22,8 % – представителями европеоидной расы; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 29,7 % пациентов и 1 балл у 70,3 % пациентов. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения по поводу ИБЛ или с наличием ИБЛ при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 20 %) были тошнота (67,3 %), утомляемость (44,6 %), нейтропения (42,6 %), снижение аппетита (39,6 %), анемия (36,6 %), запор (36,6 %), рвота (31,7 %), лейкопения (28,7 %), тромбоцитопения (27,7 %), диарея (22,8 %), увеличение активности трансаминаз (21,8 %) и алоpecia (21,8 %). Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями (частота возникновения > 1 %) были ИБЛ/пневмонит (4,0 %), тромбоцитопения (3,0 %), тошнота (2,0 %), рвота (2,0 %) и одышка (2,0 %).

Приостановка терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалась у 28,7 % пациентов. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к приостановке терапии, были нейтропения (11,9 %), ИБЛ/пневмонит (5,0 %), утомляемость (5,0 %) и анемия (4,0 %). Снижение дозы потребовалось у 13,9 % пациентов. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к снижению дозы, были нейтропения (4,0 %), утомляемость (3,0 %) и снижение аппетита (3,0 %). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось 10,9 % пациентов. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к полному прекращению терапии, были ИБЛ/пневмонит (9,9 %).

Местнораспространенный или метастатический рак желудка

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг была оценена по данным объединенного анализа 546 пациентов с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП в исследованиях DESTINY-Gastric01 (n=125), DESTINY-Gastric02 (n=79), DESTINY-Gastric04 (n=244), DESTINY-Gastric06 (n=73) и DS8201-A-J101 (когорты пациентов с раком желудка, n=25). Медиана продолжительности лечения составила 4,7 месяцев (диапазон: 0,4–30,3 месяцев).

Характеристики популяции пациентов, участвовавших в объединенном анализе, были следующие: медиана возраста составила 63,8 лет (диапазон: 20–84 лет); 75,6 % пациентов

были мужского пола; 60,1 % – представители монголоидной расы, функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 42,7 % пациентов и 1 балл у 57,1 % пациентов. В исследования не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца.

В объединенных исследованиях наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг (частота возникновения ≥ 20 %), были тошнота (57,1 %), утомляемость (54,4 %), анемия (53,7 %), нейтропения (51,6 %), снижение аппетита (46,2 %), лейкопения (35,5%), тромбоцитопения (35,5 %), диарея (31,5 %), рвота (30,6 %), повышение активности трансаминаз (27,1 %), запор (26,0 %) и алоpecia (21,1 %). Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями (частота возникновения > 1 %) были пневмония (4,4 %), снижение аппетита (3,7 %), ИБЛ (2,7 %), рвота (2,6%), тромбоцитопения (1,8 %), боль в животе (1,6 %), фебрильная нейтропения (1,5 %), тошнота (1,5 %), утомляемость (1,5 %) и лихорадка (1,3 %). У 6 (1,1 %) пациентов зарегистрированы нежелательные реакции, приведшие к смертельному исходу: 3 (0,5 %) случая вследствие развития пневмонии, 2 (0,4 %) случая вследствие ИБЛ и 1 (0,2 %) случай вследствие развития одышки.

Приостановка терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалась 41,9 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к приостановке терапии, были нейтропения (14,7 %), анемия (9,9 %), утомляемость (6,2 %), ИБЛ (4,6 %), лейкопения (4,6 %), снижение аппетита (3,8 %), пневмония (3,5 %) и тромбоцитопения (3,1 %). Снижение дозы потребовалось 28,2 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к снижению дозы, были нейтропения (7,7 %), тошнота (6,0 %), утомляемость (5,7 %), снижение аппетита (4,9 %) и тромбоцитопения (4,2 %). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось 9,7 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией (> 2 %), приводившей к полному прекращению терапии, была ИБЛ (6,4 %).

Среди пациентов с раком желудка, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг (n=546), 19,2 % пациентов получили трансфузию в течение 28 дней после развития анемии или тромбоцитопении. Трансфузии проводились в основном в связи с анемией.

Другие нерезектабельные или метастатические солидные опухоли

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ была оценена по данным объединенного подгруппового анализа 311 пациентов с нерезектабельными или метастатическими HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в исследованиях DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Breast01, DESTINY-Lung01 и

DESTINY-CRC02. Медиана продолжительности лечения составила 8,4 месяца (диапазон: 0,7-29,5 месяцев).

Демографические и исходные характеристики в объединенном подгрупповом анализе были следующими: медиана возраста составила 59 лет (диапазон: 25–96 лет); 76,8 % пациентов были женского пола; 50,2 % были представителями европеоидной расы, 41,8% – представителями монголоидной расы, 2,9 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 53,4 % пациентов и 1 балл у 46,3 % пациентов. В исследования не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца.

В объединенных исследованиях наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 20 %) были тошнота (70,4 %), утомляемость (60,1 %), нейтропения (38,3 %), рвота (35,7 %), алоpecia (35,4 %), снижение аппетита (34,7 %), анемия (32,8 %), диарея (32,2 %), запор (29,9 %), тромбоцитопения (23,2 %), инфекция верхних дыхательных путей (20,9 %) и мышечно-скелетная боль (20,6 %). Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными реакциями (частота возникновения > 1 %) были ИБЛ (4,8 %), рвота (2,6 %), тошнота (2,3 %), пневмония (1,9 %) и боль в животе (1,3 %). У 10 (3,2 %) пациентов зарегистрированы нежелательные реакции, приведшие к смертельному исходу: 9 случаев (2,9 %) вследствие развития ИБЛ и 1 случай (0,3 %) вследствие развития пневмонии.

Приостановка терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалась 32,5 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к приостановке терапии, были нейтропения (14,1 %), анемия (4,8 %), инфекция верхних дыхательных путей (4,8 %), утомляемость (3,9 %), ИБЛ (3,5 %), лейкопения (3,5 %) и тромбоцитопения (2,6 %). Снижение дозы потребовалось 24,8 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к снижению дозы, были утомляемость (5,8 %), тошнота (5,1 %), нейтропения (4,8 %) и ИБЛ (2,6 %). Прекращение терапии из-за развития нежелательных реакций потребовалось 11,9 % пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ. Наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией (> 2 %), приводившей к полному прекращению терапии, была ИБЛ (10 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) и по категориям частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: 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

каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с неоперабельным или метастатическим РМЖ, которые получали трастузумаб дерукстекан в дозе 5,4 мг/кг

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения ²	Очень часто
Анемия ³	Очень часто
Тромбоцитопения ⁴	Очень часто
Лейкопения ⁵	Очень часто
Лимфопения ⁶	Очень часто
Панцитопения	Часто
Фебрильная нейтропения	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	
Гипокалиемия ⁷	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто
Обезвоживание	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль ⁸	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Дисгевзия	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Ощущение сухости в глазах	Часто
Нечеткость зрения ⁹	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
ИБЛ ¹⁰	Очень часто
Кашель	Очень часто
Носовое кровотечение	Очень часто
Одышка	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Запор	Очень часто
Диарея	Очень часто

Системно-органный класс/предпочтительный групповой термин	Частота
Боль в животе ¹¹	Очень часто
Стоматит ¹²	Очень часто
Диспепсия	Очень часто
Вздутие живота	Часто
Гастрит	Часто
Метеоризм	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Увеличение активности трансаминаз ¹³	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
Сыпь ¹⁴	Очень часто
Зуд	Часто
Гиперпигментация кожи ¹⁵	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Мышечно-скелетная боль ¹⁶	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость ¹⁷	Очень часто
Лихорадка	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение массы тела	Очень часто
Снижение фракции выброса ¹⁸	Часто
Увеличение активности щелочной фосфатазы	Часто
Увеличение концентрации билирубина в крови ¹⁹	Часто
Увеличение концентрации креатинина в крови	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Реакция, связанная с инфузией ²⁰	Часто

- ¹ Групповой термин «инфекция верхних дыхательных путей» включает следующие предпочтительные термины (ПТ): грипп, гриппоподобное заболевание, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, синусит, ринит и ларингит.
- ² Групповой термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения и снижение количества нейтрофилов.
- ³ Групповой термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и снижение количества эритроцитов.
- ⁴ Групповой термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.
- ⁵ Групповой термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.
- ⁶ Групповой термин «лимфопения» включает следующие ПТ: лимфопения и снижение количества лимфоцитов.
- ⁷ Групповой термин «гипокалиемия» включает следующие ПТ: гипокалиемия и снижение концентрации калия в крови.

- 8 Групповой термин «головная боль» включает следующие ПТ: головная боль, синусовая головная боль и мигрень.
- 9 Групповой термин «нечеткость зрения» включает следующие ПТ: нечеткость зрения и нарушение зрения.
- 10 Термин «ИБЛ» включает явления, которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата, в группе препарата ЭНХЕРТУ: пневмонит, ИБЛ, идиопатическая интерстициальная пневмония, нарушение со стороны легких, легочная токсичность, острая дыхательная недостаточность, альвеолит, гиперчувствительный пневмонит, инфильтративное поражение легкого, поражение легких по типу матового стекла, лимфангит, организуемая пневмония, пневмония, грибковая пневмония, легочный фиброз, лучевой пневмонит, дыхательная недостаточность, объемное образование легкого. Явления, которые были расценены как ИБЛ 5 степени тяжести, связанная с применением препарата: дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, легочный фиброз, лимфангит, ИБЛ и пневмонит.
- 11 Групповой термин «боль в животе» включает следующие ПТ: боль в животе, дискомфорт в животе, боль по ходу желудочно-кишечного тракта, боль в нижней части живота и боль в верхней части живота.
- 12 Групповой термин «стоматит» включает следующие ПТ: стоматит, афтозная язва, изъязвление слизистой оболочки полости рта, эрозия слизистой оболочки полости рта, высыпания на слизистой оболочке полости рта.
- 13 Групповой термин «увеличение активности трансаминаз» включает следующие ПТ: увеличение активности трансаминаз, увеличение активности АСТ, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы, отклонение от нормы функциональных проб печени, нарушение функции печени, повышение показателей функциональных проб печени и гипертрансаминаземия.
- 14 Групповой термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, макулезная сыпь и зудящая сыпь.
- 15 Групповой термин «гиперпигментация кожи» включает следующие ПТ: гиперпигментация кожи, изменение цвета кожи и нарушение пигментации.
- 16 Групповой термин «мышечно-скелетная боль» включает следующие ПТ: боль в спине, миалгия, боль в конечности, мышечно-скелетная боль, мышечные спазмы, боль в костях, боль в шее, мышечно-скелетная боль в грудной клетке и дискомфорт в конечностях.
- 17 Групповой термин «утомляемость» включает следующие ПТ: утомляемость, астения и недомогание, вялость.
- 18 Групповой термин «снижение фракции выброса» включает следующие ПТ: снижение фракции выброса, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность и ЗСН.
- 19 Групповой термин «увеличение концентрации билирубина в крови» включает следующие ПТ: увеличение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия, увеличение концентрации связанного билирубина и увеличение концентрации свободного билирубина.
- 20 Групповой термин «реакция, связанная с инфузией» включает следующие ПТ: реакция гиперчувствительности (n=2) и реакция, связанная с инфузией (n=15).

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с нерезектабельным или метастатическим НМРЛ с мутациями в гене HER2, которые получали трастузумаб дерукстекан в дозе 5,4 мг/кг в исследовании DESTINY-Lung02

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения ²	Очень часто
Анемия	Очень часто

Системно-органный класс/предпочтительный групповой термин	Частота
Лейкопения ³	Очень часто
Тромбоцитопения ⁴	Очень часто
Лимфопения ⁵	Часто
Панцитопения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Гипокалиемиа	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль ⁶	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
ИБЛ ⁷	Очень часто
Одышка	Часто
Носовое кровотечение	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто
Запор	Очень часто
Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Стоматит ⁸	Очень часто
Боль в животе ⁹	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция	Очень часто
Сыпь ¹⁰	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость ¹¹	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Увеличение активности трансаминаз ¹²	Очень часто
Снижение фракции выброса	Нечасто

¹ Групповой термин «инфекция верхних дыхательных путей» включает следующие ПТ: инфекция верхних дыхательных путей, ринит, назофарингит, грипп, гриппоподобное заболевание, фарингит и ларингит.

² Групповой термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

³ Групповой термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.

⁴ Групповой термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.

⁵ Групповой термин «лимфопения» включает следующие ПТ: лимфопения и снижение количества лимфоцитов.

⁶ Групповой термин «головная боль» включает следующие ПТ: головная боль и мигрень.

- ⁷ Термин «ИБЛ» включает явления, которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата: пневмонит, ИБЛ, легочная токсичность и дыхательная недостаточность. Было зарегистрировано одно явление 5 степени тяжести, которое расценили как ИБЛ, связанную с применением препарата.
- ⁸ Групповой термин «стоматит» включает следующие ПТ: стоматит и изъязвление слизистой оболочки полости рта.
- ⁹ Групповой термин «боль в животе» включает следующие ПТ: дискомфорт в животе, боль в животе и боль в верхней части живота.
- ¹⁰ Групповой термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь и макулопапулезная сыпь.
- ¹¹ Групповой термин «утомляемость» включает следующие ПТ: утомляемость, астения и недомогание.
- ¹² Групповой термин «увеличение активности трансаминаз» включает следующие ПТ: увеличение активности АЛТ, увеличение активности АСТ, увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы и нарушение функции печени.

Таблица 5. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП, которые получали трастузумаб дерукстекал в дозе 6,4 мг/кг*

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Часто
Пневмония	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Анемия ²	Очень часто
Нейтропения ³	Очень часто
Тромбоцитопения ⁴	Очень часто
Лейкопения ⁵	Очень часто
Лимфопения ⁶	Очень часто
Фебрильная нейтропения	Часто
Панцитопения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Снижение аппетита	Очень часто
Гипокалиемия ⁷	Очень часто
Обезвоживание	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль ⁸	Часто
Дисгевзия	Часто
Головокружение	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Ощущение сухости в глазах	Часто
Нечеткость зрения ⁹	Часто

Системно-органный класс/предпочтительный групповой термин или термин или	Частота
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
ИБЛ ¹⁰	Очень часто
Кашель	Часто
Одышка	Часто
Носовое кровотечение	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Рвота	Очень часто
Запор	Очень часто
Боль в животе ¹¹	Очень часто
Стоматит ¹²	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Увеличение активности трансаминаз ¹³	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция	Очень часто
Зуд	Часто
Сыпь ¹⁴	Часто
Гиперпигментация кожи	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Мышечно-скелетная боль ¹⁵	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость ¹⁶	Очень часто
Лихорадка	Очень часто
Периферический отек	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение массы тела	Очень часто
Увеличение активности щелочной фосфатазы	Очень часто
Увеличение концентрации билирубина в крови ¹⁷	Часто
Увеличение концентрации креатинина в крови	Часто
Снижение фракции выброса	Нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Реакция, связанная с инфузией ¹⁸	Нечасто

* Даты среза данных: 1 августа 2019 г. (исследование J101), 3 июня 2020 г. (исследование DESTINY-Gastric01), 8 ноября 2021 г. (исследование DESTINY-Gastric02), 24 октября 2024 г. (исследование DESTINY-Gastric04), 28 февраля 2024 г. (исследование DESTINY-Gastric06).

- ¹ Групповой термин «инфекция верхних дыхательных путей» включает следующие ПТ: инфекция верхних дыхательных путей, грипп, гриппоподобное заболевание, назофарингит, фарингит, синусит и ринит.
- ² Групповой термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение уровня гемоглобина и снижение количества эритроцитов.
- ³ Групповой термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения и снижение количества нейтрофилов.
- ⁴ Групповой термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.
- ⁵ Групповой термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.
- ⁶ Групповой термин «лимфопения» включает следующие ПТ: лимфопения и снижение количества лимфоцитов.
- ⁷ Групповой термин «гипокалиемия» включает следующие ПТ: гипокалиемия и снижение уровня калия в крови.
- ⁸ Групповой термин «головная боль» включает следующие ПТ: головная боль и мигрень.
- ⁹ Групповой термин «нечеткость зрения» включает следующие ПТ: нечеткость зрения и нарушение зрения.
- ¹⁰ Термин «ИБЛ» включает явления, которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата: альвеолит, пневмонит, ИБЛ, пневмония и легочная токсичность.
- ¹¹ Групповой термин «боль в животе» включает следующие ПТ: боль в животе, дискомфорт в животе, боль по ходу желудочно-кишечного тракта, боль в нижней части живота и боль в верхней части живота.
- ¹² Групповой термин «стоматит» включает следующие ПТ: стоматит, афтозная язва и изъязвление слизистой оболочки полости рта.
- ¹³ Групповой термин «увеличение активности трансаминаз» включает следующие ПТ: увеличение активности трансаминаз, увеличение активности АСТ, увеличение активности АЛТ, увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы, отклонение от нормы функциональных проб печени, нарушение функции печени и гипертрансаминаземия.
- ¹⁴ Групповой термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.
- ¹⁵ Групповой термин «мышечно-скелетная боль» включает следующие ПТ: боль в спине, миалгия, боль в конечностях, мышечно-скелетная боль, мышечные спазмы, боль в шее, мышечно-скелетная боль в грудной клетке и дискомфорт в конечностях.
- ¹⁶ Групповой термин «утомляемость» включает следующие ПТ: утомляемость, астения, недомогание и вялость.
- ¹⁷ Групповой термин «увеличение концентрации билирубина в крови» включает следующие ПТ: увеличение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия и повышение концентрации конъюгированного билирубина.
- ¹⁸ Случаи включают ПТ «реакция, связанная с инфузией».

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с нерезектабельными или метастатическими HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями, которые получали трастузумаб дерукстекан в дозе 5,4 мг/кг

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекция верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
Пневмония	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения ²	Очень часто

Системно-органный класс/предпочтительный групповой термин	Частота
Анемия ³	Очень часто
Тромбоцитопения ⁴	Очень часто
Лейкопения ⁵	Очень часто
Лимфопения ⁶	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто
Панцитопения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Гипокалиеми ⁷	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто
Обезвоживание	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль ⁸	Очень часто
Дисгевзия	Часто
Головокружение	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечеткость зрения ⁹	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
ИБЛ ¹⁰	Очень часто
Кашель	Очень часто
Одышка	Очень часто
Носовое кровотечение	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Запор	Очень часто
Боль в животе ¹¹	Очень часто
Стоматит ¹²	Очень часто
Диспепсия	Очень часто
Вздутие живота	Часто
Метеоризм	Часто
Гастрит	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Увеличение активности трансаминаз ¹³	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алопеция	Очень часто

Системно-органный класс/предпочтительный групповой термин	Частота
Сыпь ¹⁴	Очень часто
Зуд	Часто
Гиперпигментация кожи ¹⁵	Часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Мышечно-скелетная боль ¹⁶	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Утомляемость ¹⁷	Очень часто
Лихорадка	Очень часто
Периферический отек	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Снижение массы тела	Часто
Увеличение концентрации билирубина в крови ¹⁸	Часто
Увеличение активности щелочной фосфатазы	Часто
Увеличение концентрации креатинина в крови	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Реакция, связанная с инфузией ¹⁹	Часто

- ¹ Групповой термин «инфекция верхних дыхательных путей» включает следующие ПТ: грипп, гриппоподобное заболевание, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, синусит, ринит и ларингит.
- ² Групповой термин «нейтропения» включает следующие ПТ: снижение количества нейтрофилов и нейтропения.
- ³ Групповой термин «анемия» включает следующие ПТ: снижение уровня гемоглобина, снижение количества эритроцитов, анемия и снижение гематокрита.
- ⁴ Групповой термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопения.
- ⁵ Групповой термин «лейкопения» включает следующие ПТ: снижение количества лейкоцитов и лейкопения.
- ⁶ Групповой термин «лимфопения» включает следующие ПТ: снижение количества лимфоцитов и лимфопения.
- ⁷ Групповой термин «гипокалиемия» включает следующие ПТ: гипокалиемия и снижение концентрации калия в крови.
- ⁸ Групповой термин «головная боль» включает следующие ПТ: мигрень, головная боль и синусовая головная боль.
- ⁹ Групповой термин «нечеткость зрения» включает следующие ПТ: нечеткость зрения и нарушение зрения.
- ¹⁰ Термин «ИБЛ» включает явления, которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата: пневмонит, ИБЛ, организуемая пневмония, дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, альвеолит, поражение легких по типу матового стекла, лимфангит, пневмония, бактериальная пневмония, легочный фиброз и лучевой пневмонит. Явления, которые были расценены как ИБЛ 5 степени тяжести, связанная с применением препарата: пневмонит, дыхательная недостаточность, организуемая пневмония, острая дыхательная недостаточность, лимфангит и легочный фиброз.
- ¹¹ Групповой термин «боль в животе» включает следующие ПТ: дискомфорт в животе, боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль по ходу желудочно-кишечного тракта.

- ¹² Групповой термин «стоматит» включает следующие ПТ: стоматит, афтозная язва, изъязвление слизистой оболочки полости рта, эрозия слизистой оболочки полости рта, образование волдырей на слизистой оболочке полости рта и высыпания на слизистой оболочке полости рта.
- ¹³ Групповой термин «увеличение активности трансаминаз» включает следующие ПТ: увеличение активности трансаминаз, увеличение активности АСТ, увеличение активности АЛТ, увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы, отклонение от нормы функциональных проб печени, нарушение функции печени и повышение показателей функциональных проб печени.
- ¹⁴ Групповой термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, макулезная сыпь и зудящая сыпь.
- ¹⁵ Групповой термин «гиперпигментация кожи» включает следующие ПТ: гиперпигментация кожи, изменение цвета кожи и нарушение пигментации.
- ¹⁶ Групповой термин «мышечно-скелетная боль» включает следующие ПТ: боль в спине, миалгия, боль в конечности, мышечно-скелетная боль, мышечные спазмы, боль в костях, боль в шее, мышечно-скелетная боль в грудной клетке и дискомфорт в конечностях.
- ¹⁷ Групповой термин «утомляемость» включает следующие ПТ: утомляемость, астения, недомогание и вялость.
- ¹⁸ Групповой термин «увеличение концентрации билирубина в крови» включает следующие ПТ: увеличение концентрации билирубина в крови, гипербилирубинемия, увеличение концентрации связанного билирубина и увеличение концентрации свободного билирубина.
- ¹⁹ Групповой термин «реакция, связанная с инфузией» включает следующие ПТ: реакция, связанная с введением, анафилактическая реакция, гиперчувствительность, реакция, связанная с инфузией, и реакция гиперчувствительности, связанная с инфузией.

Описание отдельных нежелательных реакций

ИБЛ / пневмонит

Среди пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1901), ИБЛ была зарегистрирована у 11,9 % пациентов на основании независимой оценки. Медиана времени до начала первого эпизода составила 5,5 месяца (диапазон: 0,9–31,5 месяцев). Большинство случаев ИБЛ были 1 степени (3,1 %) и 2 степени (7,1 %) тяжести. Случаи ИБЛ 3 степени тяжести были отмечены у 0,7 % пациентов, а 4 степени тяжести – не отмечались. Случаи ИБЛ 5 степени тяжести были зарегистрированы у 1,1 % пациентов (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Среди пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1133), ИБЛ была зарегистрирована у 15,0 % пациентов на основании независимой оценки. Медиана времени до начала первого эпизода составила 4,1 месяца (диапазон: -0,5–21,0 месяцев). Большинство случаев ИБЛ были 1 степени (3,9 %) и 2 степени (8,5 %) тяжести. Случаи ИБЛ 3 степени тяжести были отмечены у 1,0 % пациентов, а 4 степени тяжести – у 0,1 % пациентов. Случаи ИБЛ 5 степени тяжести были зарегистрированы у 1,6 % пациентов. У одного пациента ИБЛ была диагностирована до начала исследования, после начала терапии течение заболевания ухудшилось с прогрессированием до 5 степени тяжести (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Нейтропения

У пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1901), нейтропения была зарегистрирована у 34,2 %

пациентов, а у 17,0 % пациентов были зарегистрированы реакции 3 или 4 степени тяжести. Медиана времени до развития реакции составила 43 дня (диапазон: от 1 дня до 31,9 месяцев), а медиана продолжительности первого эпизода – 22 дня (диапазон: от 1 дня до 17,1 месяцев). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 1 % пациентов (см. раздел 4.2.).

У пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1133), нейтропения была зарегистрирована у 45,9 % пациентов, а у 28,4 % пациентов были зарегистрированы реакции 3 или 4 степени тяжести. Медиана времени до развития реакции составила 16 дней (диапазон: от 1 дня до 24,8 месяцев), а медиана продолжительности первого эпизода – 9 дней (диапазон: от 1 дня до 17,2 месяцев). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 2,6 % пациентов (см. раздел 4.2.).

Снижение ФВЛЖ

Среди пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1901), снижение ФВЛЖ было зарегистрировано у 73 (3,8 %) пациентов.

Среди пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1133), снижение ФВЛЖ было зарегистрировано у 23 (2,0 %) пациентов.

Исследования препарата ЭНХЕРТУ у пациентов с ФВЛЖ менее 50 % до начала лечения не проводились.

Реакция, связанная с инфузией

У пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1901), реакции, связанные с инфузией, были зарегистрированы у 19 (1,0 %) пациентов, все явления были 1 или 2 степени тяжести. О явлениях 3 степени тяжести не сообщалось. В трех случаях (0,2 %) реакции, связанные с инфузией, привели к приостановке терапии, и ни одно явление не привело к прекращению терапии.

У пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей (n=1133), реакции, связанные с инфузией, были зарегистрированы у 7 (0,6 %) пациентов, все явления были 1 или 2 степени тяжести. О явлениях 3 степени тяжести не сообщалось. В одном случае (0,1 %) реакция, связанная с инфузией, привела к приостановке терапии, и ни одно явление не привело к прекращению терапии.

Иммуногенность

Как и все белковые препараты, данный препарат обладает потенциалом иммуногенности. В диапазоне доз 5,4 мг/кг и 6,4 мг/кг, оцененных в клинических исследованиях, у 1,8 % (48/2691) пациентов с поддающимися оценке результатами после применения препарата ЭНХЕРТУ вырабатывались антитела к трастузумабу дерукстекану. Частота появления нейтрализующих

антител к трастузумабу дерукстекану составила 0,04 % (1/2691). Не было выявлено явного влияния образования антител на фармакокинетику, безопасность и/или эффективность препарата ЭНХЕРТУ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 1901 пациента, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей, 28,5 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 5,8 % – в возрасте 75 лет и старше. Частота возникновения нежелательных реакций 3-4 степени тяжести у пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 48,0 %, а у более молодых пациентов – 42,6 %.

Из 1133 пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 6,4 мг/кг в клинических исследованиях при различных типах опухолей, 39,6 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, 7,9 % – в возрасте 75 лет и старше. Частота возникновения нежелательных реакций 3-4 степени тяжести у пациентов в возрасте 65 лет и старше составила 60,4 %, а у более молодых пациентов – 59,5 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242 00 29

Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке трастузумаба дерукстекана отсутствуют. Максимальная переносимая доза трастузумаба дерукстекана не установлена. В клинических исследованиях однократная доза не превышала 8 мг/кг. В случае передозировки следует наблюдать за пациентами и оказывать соответствующую симптоматическую терапию.

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: L01FD04.

Механизм действия

Препарат ЭНХЕРТУ, трастузумаб дерукстекан, является конъюгатом антитела к рецептору HER2 с лекарственным препаратом. Антитело представляет собой гуманизированный IgG1 к рецептору HER2, который связан с дерукстеканом – ингибитором топоизомеразы I с помощью расщепляемого линкера на основе тетрапептида. В плазме крови конъюгат остается стабильным. После связывания с HER2 рецепторами на опухолевых клетках трастузумаб дерукстекан подвергается интернализации и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, которые активируются в опухолевых клетках. После высвобождения проникающий через мембрану ингибитор топоизомеразы I вызывает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и апоптоз клеток опухоли. Ингибитор топоизомеразы I, производное экзатекана, примерно в 10 раз эффективнее SN-38, активного метаболита иринотекана.

Фармакодинамические эффекты

Введение повторных доз трастузумаба дерукстекана (6,4 мг/кг каждые 3 недели) не оказывало клинически значимого эффекта на скорректированный интервал QT (QTc) в открытом

исследовании в одной группе с участием 51 пациента с HER2-положительным метастатическим РМЖ.

Клиническая эффективность и безопасность

РМЖ

Исследование DESTINY-Breast03

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались в исследовании DESTINY-Breast03, многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем, проводившемся в двух группах. В исследовании принимали участие пациенты с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим РМЖ, ранее уже получившие терапию трастузумабом и таксанами для лечения метастатического заболевания или с рецидивом заболевания во время адъювантной терапии или в течение 6 месяцев после ее завершения.

Критерием включения было наличие архивных образцов опухолевой ткани молочной железы для подтверждения HER2-положительного статуса, определенного по результатам ИГХ анализа как 3+ балла или положительный статус по результатам анализа ISH. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, пациентов с нелечеными метастазами в головной мозг и с метастазами в головной мозг с наличием клинических симптомов, пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца и пациентов, ранее получивших лечение анти-HER2 конъюгатом антитело-лекарственный препарат по поводу метастатического заболевания. Пациенты проходили рандомизацию в соотношении 1:1 с назначением препарата ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг (n=261) или трастузумаба эмтанзина в дозе 3,6 мг/кг (n=263), применяемых в виде внутривенной инфузии один раз в 3 недели. Рандомизация проводилась со стратификацией по статусу гормональных рецепторов, предшествующему лечению пертузумабом и наличию висцеральных метастазов в анамнезе. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, летального исхода, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности.

Первичным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), которая оценивалась посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. Ключевой вторичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками были ВБП по оценке исследователя, подтвержденная частота объективного ответа (ЧОО) и продолжительность ответа (ПрО).

Демографические данные и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения. Исходные демографические данные и характеристики заболевания 524 рандомизированных пациентов были следующими: медиана возраста – 54 года (диапазон: 20–83 лет); пациенты в возрасте 65 лет и старше – 20,2 %; женский пол – 99,6 %; представители монголоидной расы – 59,9 %; представители

европеоидной расы – 27,3 %; представители негроидной расы или афроамериканцы – 3,6 %; функциональный статус 0 баллов (62,8 %) или 1 балл (36,8 %) по классификации Восточной объединенной группы онкологов (ECOG); положительный статус гормональных рецепторов – у 51,9 %; наличие висцеральных метастазов – у 73,3 %; наличие метастазов в головной мозг до начала исследования – у 15,6 % пациентов. 48,3 % пациентов получили одну линию предшествующей системной терапии по поводу метастатического заболевания, и 9,5 % пациентов такого лечения не проходили. 61,1 % пациентов ранее получали пертузумаб.

После проведения заранее определенного промежуточного анализа ВБП, основанного на 245 событиях (73 % от общего числа событий, запланированных для окончательного анализа), исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП на основании независимой централизованной оценки в заслепленном режиме (blinded independent central review, BICR) у пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб эмтанзин. При анализе ОВ (дата среза данных – 25 июля 2022 г.) исследование также продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ. Обновленные данные по ВБП на основании BICR представлены на момент проведения данного анализа ОВ.

Краткий обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 7 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast03

Параметр эффективности	Препарат ЭНХЕРТУ n=261	Трастузумаб эмтанзин n=263
ВБП на основании BICR ²		
Количество событий (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	Н/Д (18,5, Н/О)	6,8 (5,6, 8,2)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,28 (0,22, 0,37)	
Значение p	p < 0,000001 ¹	
ОВ ³		
Количество событий (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	Н/Д (40,5, Н/О)	Н/Д (34,0, Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,64 (0,47, 0,87)	
Значение p ⁴	p = 0,0037	
Выживаемость через 12 месяцев (95 % ДИ)	94,1 % (90,4, 96,4)	86,0 % (81,1, 89,8)
Выживаемость через 24 месяца (95 % ДИ)	77,4 % (71,7, 82,1)	69,9 % (63,7, 75,2)
ВБП на основании BICR (обновленные данные) ³		
Количество событий (%)	117 (44,8)	171 (65,0)

Параметр эффективности	Препарат	Трастузумаб
	ЭНХЕРТУ n=261	ЭМТАНЗИН n=263
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	28,8 (22,4, 37,9)	6,8 (5,6, 8,2)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,33 (0,26, 0,43)	
ВБП по оценке исследователя ³		
Количество событий (%)	116 (44,4)	190 (72,2)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	29,1 (23,7, Н/О)	7,2 (6,8, 8,3)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,30 (0,24, 0,38)	
ЧОО, подтвержденная BICR ³		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95 % ДИ	(73,1, 83,4)	(29,2, 41,1)
Полный ответ, n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Частичный ответ, n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
ПрО на основании BICR ³		
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	36,6 (22,4, Н/О)	23,8 (12,6, 34,7)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке, Н/Д – не достигнуто

¹ Представлено в виде значения с 6 знаками после запятой.

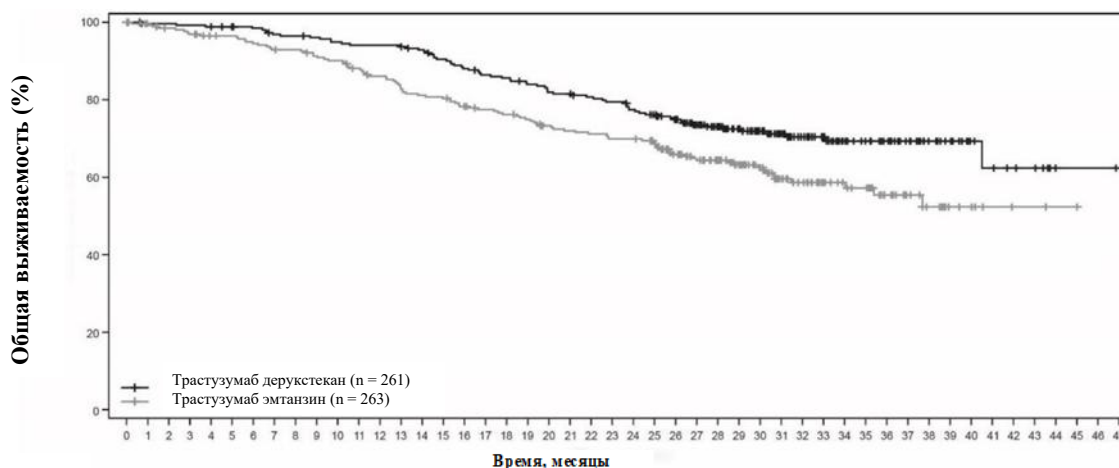
² Дата среза данных: 21 мая 2021 г.

³ Дата среза данных: 25 июля 2022 г. для проведения запланированного промежуточного анализа ОВ.

⁴ Значение р основано на стратифицированном логранговом критерии; преодолена граница эффективности, равная 0,013.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера для общей выживаемости

Дата среза данных: 25 июля 2022 г.

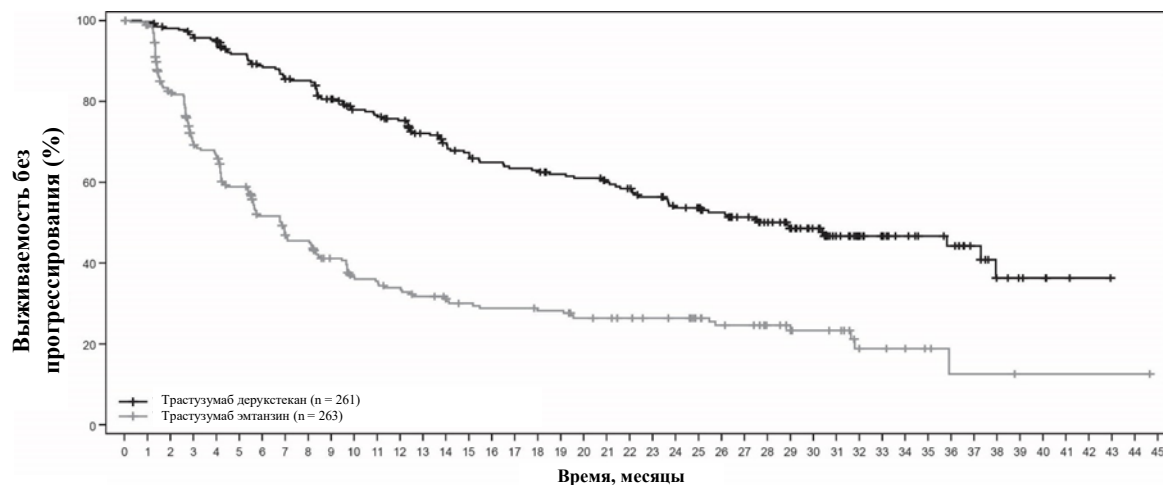


Количество пациентов с риском
Трастузумаб дерукстекан (261)
Трастузумаб эмтанзин (263)

261 256 256 255 254 251 249 244 243 241 238 236 236 231 224 218 213 211 208 201 200 196 193 187 182 173 156 142 124 109 91 73 64 51 44 38 30 22 18 11 9 7 6 1 1 1 0
263 257 252 248 243 242 237 233 232 227 224 217 211 203 199 197 191 186 183 179 172 169 167 164 164 158 140 129 117 106 90 70 59 45 41 38 27 20 15 8 7 4 3 3 1 1 0

Рисунок 2. График Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования на основании BICR

Дата среза данных: 25 июля 2022 г.



Количество пациентов с риском	261	256	250	244	240	225	216	207	205	191	176	173	167	154	146	140	134	131	130	125	123	117	113	107	99	96	90	82	73	64	55	41	32	28	23	20	18	13	7	5	4	2	1	0			
Трастузумаб деруктекан (261)	263	253	201	164	156	134	111	99	96	81	69	67	63	58	54	51	49	49	47	47	42	41	39	37	36	32	28	27	22	19	15	14	8	7	6	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	
Трастузумаб эмтанзин (263)																																															

В заранее определенных подгруппах пациентов, включая предшествующую терапию пертузумабом, статус гормональных рецепторов и наличие висцерального заболевания, были получены схожие результаты оценки ВБП.

Исследование DESTINY-Breast02

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались в исследовании DESTINY-Breast02, рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании III фазы, с активным контролем, включавшем пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ.

В исследование включали взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, резистентным или рефрактерным к предшествующей терапии трастузумабом эмтанзином. Критерием включения было наличие архивных образцов опухолевой ткани молочной железы для подтверждения HER2-положительного статуса, определенного по результатам ИГХ анализа как 3+ балла или положительный статус по результатам анализа ISH. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, пациентов с нелечеными метастазами в головной мозг и с метастазами в головной мозг с наличием клинических симптомов, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы препарата ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг (n=406) в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели или терапии по выбору врача (n=202, трастузумаб плюс капецитабин или лапатиниб плюс капецитабин). Рандомизация проводилась со стратификацией по статусу гормональных рецепторов, предшествующему лечению пертузумабом и наличию в анамнезе висцеральных метастазов. Терапию проводили

до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности.

Первичным показателем эффективности была ВБП, которая оценивалась посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. ОВ была ключевым вторичным показателем эффективности. Вторичными конечными точками были: ВБП по оценке исследователя, подтвержденная ЧОО, ПрО, исходы, сообщаемые пациентом, и время до госпитализации.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были сходными в группах лечения. Среди 608 рандомизированных пациентов медиана возраста составила 54 года (диапазон: 22–88 лет); 99,2 % пациентов были женского пола; 63,2 % пациентов были представителями европеоидной расы, 29,3 % – представителями монголоидной расы, 2,8 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 57,4 % или 1 балл у 42,4 % пациентов; статус гормональных рецепторов был положительным у 58,6 % пациентов; висцеральные метастазы имели 78,3 % пациентов; метастазы в головной мозг на исходном уровне имели 18,1 % пациентов; 4,9 % пациентов получили одну предшествующую линию системной терапии по поводу метастатического заболевания.

В исследовании было продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБП на основании BICR и ОВ у пациентов, рандомизированных в группу препарата ЭНХЕРТУ, по сравнению с пациентами, получавшими терапию по выбору врача.

Краткий обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 8 и на рисунках 3 и 4.

Таблица 8. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast02

Параметр эффективности	Препарат ЭНХЕРТУ n=406	Терапия по выбору врача n=202
ВБП на основании BICR		
Количество событий (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	17,8 (14,3, 20,8)	6,9 (5,5, 8,4)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,36 (0,28, 0,45)	
Значение p	p < 0,000001 ¹	
ОВ		
Количество событий (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	39,2 (32,7, Н/О)	26,5 (21,0, Н/О)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,66 (0,50, 0,86)	
Значение p ²	p=0,0021	
Выживаемость через 12 месяцев (95 % ДИ)	89,4 % (85,9, 92,1)	74,7 % (67,6, 80,4)

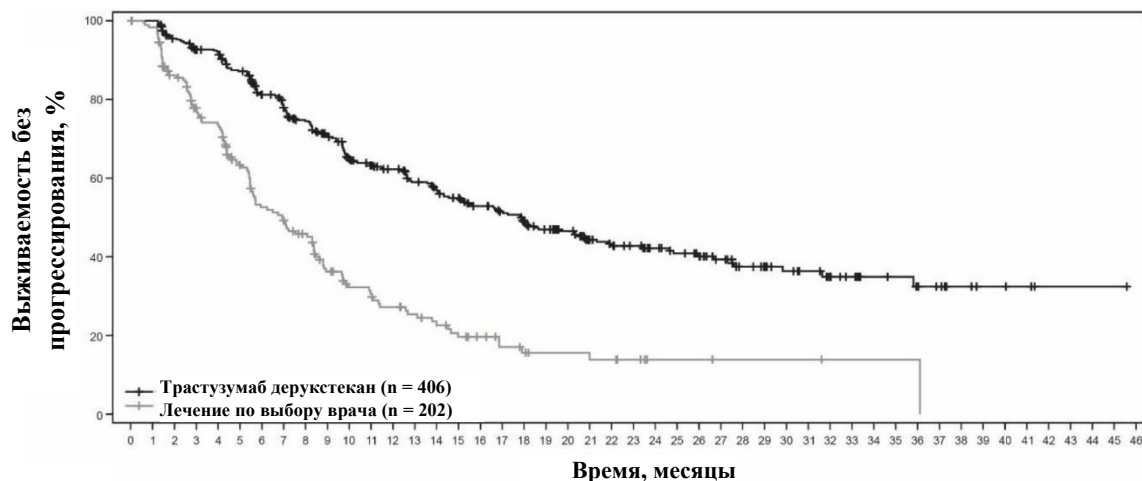
Параметр эффективности	Препарат	Терапия по выбору
	ЭНХЕРТУ n=406	врача n=202
Выживаемость через 24 месяца (95 % ДИ)	65,9 % (60,7, 70,7)	54,3 % (46,3, 61,6)
ВБП по оценке исследователя		
Количество событий (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	16,7 (14,3, 19,6)	5,5 (4,4, 7,0)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,28 (0,23, 0,35)	
ЧОО, подтвержденная BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95 % ДИ	(65,0, 74,1)	(23,0, 36,0)
Полный ответ, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Частичный ответ, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
ПрО на основании BICR		
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	19,6 (15,9, Н/О)	8,3 (5,8, 9,5)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке

¹ Представлено в виде значения с 6 знаками после запятой.

² Значение p основано на стратифицированном логранговом критерии; преодолена граница эффективности, равная 0,004.

Рисунок 3. График Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования на основании BICR

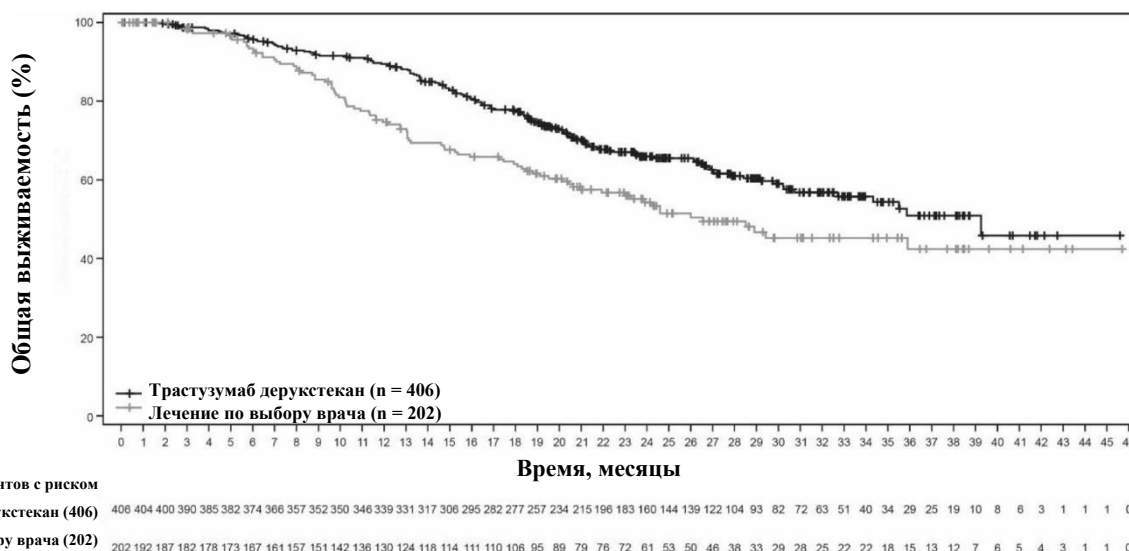


Количество пациентов с риском

Трастузумаб дерукстекан (406) 406 400 374 359 355 330 296 278 260 239 213 203 194 179 170 161 149 141 132 119 109 88 83 76 65 60 55 47 38 35 31 27 23 19 15 14 12 10 6 4 4 3 1 1 1 1 0

Лечение по выбору врача (202) 202 180 148 126 118 95 78 72 64 48 39 37 32 28 24 20 17 13 11 9 9 8 8 6 3 3 3 2 2 2 2 1 1 1 1 1 1 0

Рисунок 4. График Каплана-Мейера для общей выживаемости



В заранее определенных подгруппах пациентов, включая предшествующую терапию пертузумабом, статус гормональных рецепторов, наличие висцеральных метастазов и наличие метастазов в головной мозг, были получены схожие результаты оценки ВВП.

Результаты оценки исходов, сообщаемых пациентами (вторичная конечная точка), показали, что качество жизни пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, сохранялось или отмечалось численное улучшение оценки качества жизни на фоне лечения по сравнению с пациентами, получавшими терапию по выбору врача. Средние изменения общего состояния здоровья относительно исходного уровня по шкале Опросника качества жизни при онкологической патологии, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) (первичная переменная шкалы исходов, сообщаемых пациентом) продемонстрировали, что общее состояние здоровья и уровень жизни сохранялись на фоне лечения препаратом ЭНХЕРТУ.

По всем предварительно определенным субшкалам отношение рисков (ОР) для времени до явного ухудшения было численно лучше в группе препарата ЭНХЕРТУ по сравнению с группой терапии по выбору врача (ОР: от 0,38 до 0,67). Медиана времени до явного ухудшения общего состояния здоровья по опроснику EORTC QLQ-C30 составила 14,1 месяца (95 % ДИ: 10,4, 18,7) в группе препарата ЭНХЕРТУ и 5,9 месяцев (95 % ДИ: 4,3, 7,9) в группе терапии по выбору врача (ОР 0,56 [95 % ДИ: 0,44, 0,71]). Нескорректированные значения p для ОР времени до явного ухудшения составляли менее 0,005 для субшкал EORTC QLQ-C30 эмоционального функционирования (ОР 0,67 [95 % ДИ: 0,51, 0,88]; значение $p=0,0041$) и симптомов боли (ОР 0,38 [95 % ДИ: 0,29, 0,49]; значение $p < 0,0001$), а также для пятиуровневой визуально-аналоговой шкалы тяжести EuroQoL (EQ-5D-5L) (ОР 0,59 [95 % ДИ: 0,46, 0,76]; значение $p < 0,001$) и субшкалы симптомов со стороны руки опросника EORTC QLQ-BR23 (ОР 0,57 [95 % ДИ: 0,44, 0,75]; значение $p < 0,001$). Поскольку алгоритм оценки по шкале EORTC QLQ-BR45 еще не был валидирован, все данные, полученные с помощью шкалы EORTC QLQ-BR45, оценивали по алгоритму для шкалы EORTC QLQ-BR23.

Среди 92 (22,7 %) пациентов из группы препарата ЭНХЕРТУ и 41 (20,3 %) пациента из группы лечения по выбору врача, которые были госпитализированы, время до первой госпитализации было больше в группе препарата ЭНХЕРТУ (медиана: 133 дня и 83 дня соответственно).

Исследование DESTINY-Breast01

Эффективность и безопасность монотерапии препаратом ЭНХЕРТУ были продемонстрированы в открытом многоцентровом исследовании II фазы, проводившемся в одной группе (исследование DESTINY-Breast01) (информация по безопасности – см. раздел 4.8.).

В исследование были включены взрослые пациенты с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, которые ранее получили не менее двух режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая трастузумаб эмтанзин (100 %), трастузумаб (100 %) и пертузумаб (65,8 %). Критерием включения было наличие архивных образцов опухолевой ткани молочной железы для подтверждения HER2-положительного статуса, определенного по результатам ИГХ анализа как 3+ балла или положительный статус по результатам анализа методом ISH. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения по поводу ИБЛ и/или с наличием ИБЛ при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. Препарат ЭНХЕРТУ вводили в виде внутривенной инфузии в дозе 5,4 мг/кг каждые 3 недели до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, либо до наступления смерти или отзыва согласия на участие в исследовании. Первичной конечной точкой оценки эффективности была подтвержденная ЧОО в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST версии 1.1) в популяции пациентов, начавших получать лечение, согласно оценке независимого центрального экспертного комитета. Дополнительными критериями эффективности были ПрО и ВБП.

Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов в исследовании DESTINY-Breast01 (n=184): медиана возраста составила 55 лет (диапазон: 28-96 лет); все пациенты были женского пола (100 %); 54,9 % – представители европеоидной расы; 38,0 % – представители монголоидной расы; 2,2 % – представители негроидной расы или афроамериканцы; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 55,4 % и 1 балл у 44,0 % пациентов; статус гормональных рецепторов был положительным у 52,7 % пациентов; висцеральные метастазы были выявлены у 91,8 % пациентов; медиана количества предшествующих линий противоопухолевой терапии по поводу метастатического заболевания – 5 (диапазон: 2–17); предшествующая терапия пертузумабом у 65,8 % пациентов; сумма диаметров целевых поражений (< 5 см: 42,4 %, ≥ 5 см: 50,0 %).

Более ранний анализ (медиана продолжительности периода наблюдения – 11,1 месяцев (диапазон: 0,7–19,9 месяцев)) продемонстрировал подтвержденную ЧОО 60,9 % (95 % ДИ: 53,4, 68,0); при этом у 6,0 % пациентов был зарегистрирован полный ответ, у 54,9 % – частичный ответ, у 36,4 % пациентов отмечалась стабилизация заболевания, а у 1,6 %

пациентов – прогрессирование заболевания; 1,1 % пациентов не поддавались оценке. Медиана ПрО на момент анализа составила 14,8 месяцев (95 % ДИ: 13,8, 16,9), при этом у 81,3 % пациентов, ответивших на лечение, ПрО составила ≥ 6 месяцев (95 % ДИ: 71,9, 87,8). Результаты оценки эффективности на основании обновленных данных с медианой продолжительности наблюдения 20,5 месяцев (диапазон: 0,7–31,4 месяцев) представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast01 (выборка пациентов, начавших получать лечение)

	Исследование DESTINY-Breast01 n=184
Подтвержденная ЧОО (95 % ДИ)^{1,2}	61,4 % (54,0, 68,5)
Полный ответ	6,5 %
Частичный ответ	54,9 %
ПрО³	
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	20,8 (15,0, не достигнуто)
% пациентов с ПрО ≥ 6 месяцев (95 % ДИ) ⁴	81,5 % (72,2, 88,0)

95 % ДИ для ЧОО рассчитан методом Клоппера-Пирсона

ДИ – доверительный интервал

95 % ДИ рассчитаны методом Брукмейера-Кроули.

¹ Подтвержденные ответы (посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме) определялись как зарегистрированный полный ответ или частичный ответ, подтвержденный повторной визуализацией не менее чем через 4 недели после визита, при котором ответ впервые был обнаружен.

² Из 184 пациентов у 35,9 % пациентов была стабилизация заболевания, у 1,6 % пациентов – прогрессирование заболевания, а у 1,1 % данные не поддавались оценке.

³ Включает 73 пациента с цензурированными данными.

⁴ На основе оценки методом Каплана-Мейера.

В заранее определенных подгруппах пациентов на основании предшествующей терапии пертузумабом и статуса гормональных рецепторов наблюдалась схожая противоопухолевая активность.

Исследование DESTINY-Breast04

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались в исследовании DESTINY-Breast04, многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании III фазы. В исследовании приняли участие 557 взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ.

Исследование включало 2 когорты: 494 пациента с положительным статусом гормональных рецепторов (ГР+) и 63 пациента с отрицательным статусом гормональных рецепторов (ГР-). HER2-слабоположительный статус оценивали в центральной лаборатории как ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH- на приборе PATHWAY/VENTANA с помощью клона 4B5 для определения HER2 статуса. В исследование включались пациенты, получавшие химиотерапию по поводу

метастатического заболевания, или пациенты с рецидивом заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Пациенты с ГР+ должны были получить, по крайней мере, один режим гормональной терапии или иметь противопоказания к ней.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу препарата ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг (n=373) в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели или химиотерапии по выбору врача (n=184, эрибулин 51,1 %, капецитабин 20,1 %, гемцитабин 10,3 %, наб-паклитаксел 10,3 % или паклитаксел 8,2 %). Рандомизация проводилась со стратификацией по статусу HER2, определенному по результатам иммуногистохимического анализа образцов опухолевой ткани молочной железы (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-), количеству предшествующих линий химиотерапии при метастатической стадии болезни (1 или 2) и ГР статусу/предшествующему лечению ингибиторами CDK4/6 (ГР+ с предшествующим лечением ингибитором CDK4/6, ГР+ без предшествующего лечения ингибитором CDK4/6 или ГР-). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. В исследование не включались пациенты с ИБЛ/пневмонитом в анамнезе, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или ИБЛ/пневмонитом при скрининге, а также с клинически значимым заболеванием сердца. В исследование также не включались пациенты с нелеченными или симптомными метастазами в головной мозг или функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Первичным критерием эффективности была ВБП у пациентов с ГР+ РМЖ, которая оценивалась посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. Ключевыми вторичными конечными точками эффективности были ВБП в общей популяции (все рандомизированные пациенты с ГР+ и ГР- РМЖ, независимая централизованная оценка в заслепленном режиме в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1), ОВ у пациентов с ГР+ РМЖ и ОВ в общей популяции пациентов. Вторичными конечными точками были ЧОО, ПрО и исходы, сообщаемые пациентом.

Демографические данные и исходные характеристики опухоли были сходными в группах лечения. Средний возраст 557 рандомизированных пациентов составил 56,5 лет (диапазон: 28,4–80,5 лет); 23,5 % были в возрасте 65 лет и старше; 99,6 % были женского пола и 0,4 % мужского пола; 47,9 % были представителями европеоидной расы, 40,0 % – представителями монголоидной расы и 1,8 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами. На исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG был 0 баллов (54,8 %) или 1 балл (45,2 %); 57,6 % были ИГХ 1+, 42,4 % были ИГХ 2+/ISH-; 69,8 % имели метастазы в печень, 32,9 % – в легкие и 5,7 % – в головной мозг. Пациенты с метастатическим заболеванием, в среднем, получили 3 предшествующие линии системной терапии (диапазон: от 1 до 9), при этом 57,6 % получили 1 и 40,9 % получили 2 предшествующие схемы химиотерапии; у 3,9 % было раннее прогрессирование заболевания (прогрессирование во время (нео)адъювантной терапии). У пациентов с ГР+ среднее количество предшествующих линий эндокринной

терапии составляло 2 (диапазон: от 0 до 9), и 70 % ранее получали лечение ингибиторами CDK4/6.

Исследование продемонстрировало статистически значимое и клинически значимое улучшение ОВ и ВБП у пациентов, рандомизированных в группу препарата ЭНХЕРТУ, по сравнению с группой, получавших химиотерапию, как в когорте ГР+, так и в общей популяции.

Результаты оценки эффективности приведены в таблице 10 и на рисунках 5 и 6.

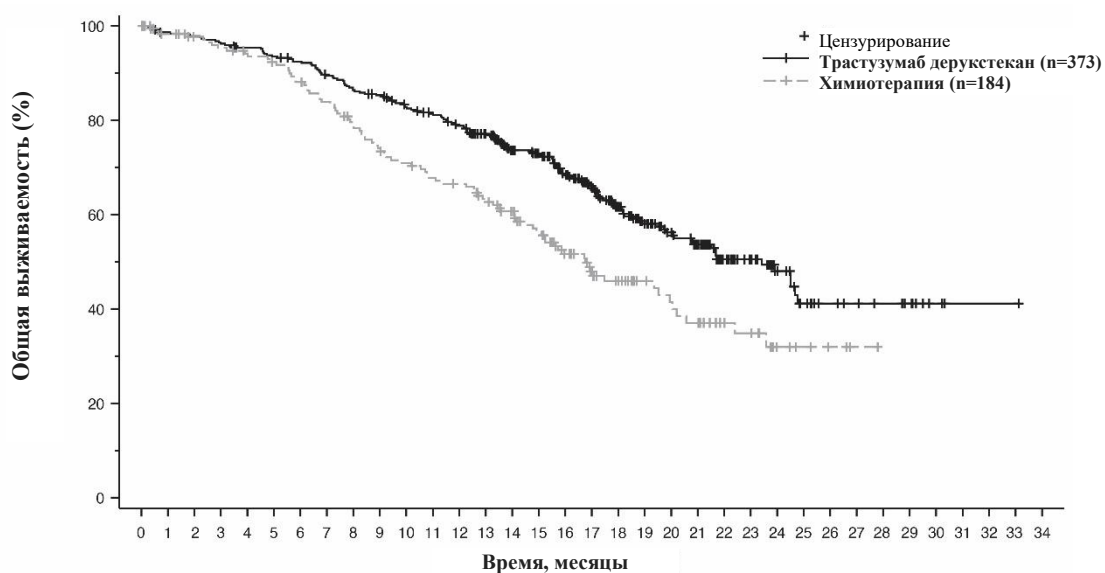
Таблица 10. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast04

Параметр эффективности	Когорта ГР+		Общая популяция (Когорты ГР+ и ГР-)	
	Препарат ЭНХЕРТУ (n=331)	Химиотерапия (n=163)	Препарат ЭНХЕРТУ (n=373)	Химиотерапия (n=184)
ОВ				
Количество событий (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	23,9 (20,8, 24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20,0, 24,8)	16,8 (14,5, 20,0)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
Значение p	0,0028		0,001	
ВБП на основании BICR				
Количество событий (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	10,1 (9,5, 11,5)	5,4 (4,4, 7,1)	9,9 (9,0, 11,3)	5,1 (4,2, 6,8)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
Значение p	< 0,0001		< 0,0001	
ЧОО, подтвержденная BICR ¹				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95 % ДИ	47,0, 58,0	11,0, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Полный ответ, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Частичный ответ, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
ПрО на основании BICR ¹				
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	10,7 (8,5, 13,7)	6,8 (6,5, 9,9)	10,7 (8,5, 13,2)	6,8 (6,0, 9,9)

¹ На основании данных из электронных индивидуальных регистрационных карт для когорты GR+ пациентов: n=333 в группе препарата ЭНХЕРТУ и n=166 в группе химиотерапии.

В подгруппах пациентов, заранее определенных на основании статуса ГР, предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6, количества предшествующих линий химиотерапии, статуса ИГХ 1+ и ИГХ 2+/ISH- было показано улучшение ОВ и ВБП. В подгруппе ГР- пациентов медиана ОВ составила 18,2 месяцев (95 % ДИ: 13,6, невозможно оценить) у пациентов, рандомизированных в группу препарата ЭНХЕРТУ, по сравнению с 8,3 месяцев (95 % ДИ: 5,6, 20,6) у пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, с отношением рисков 0,48 (95 % ДИ: 0,24, 0,95). Медиана ВБП составила 8,5 месяцев (95 % ДИ: 4,3, 11,7) у пациентов, рандомизированных в группу препарата ЭНХЕРТУ, и 2,9 месяцев (95 % ДИ: 1,4, 5,1) у пациентов, рандомизированных в группу химиотерапии, с отношением рисков 0,46 (95% ДИ: 0,24, 0,89).

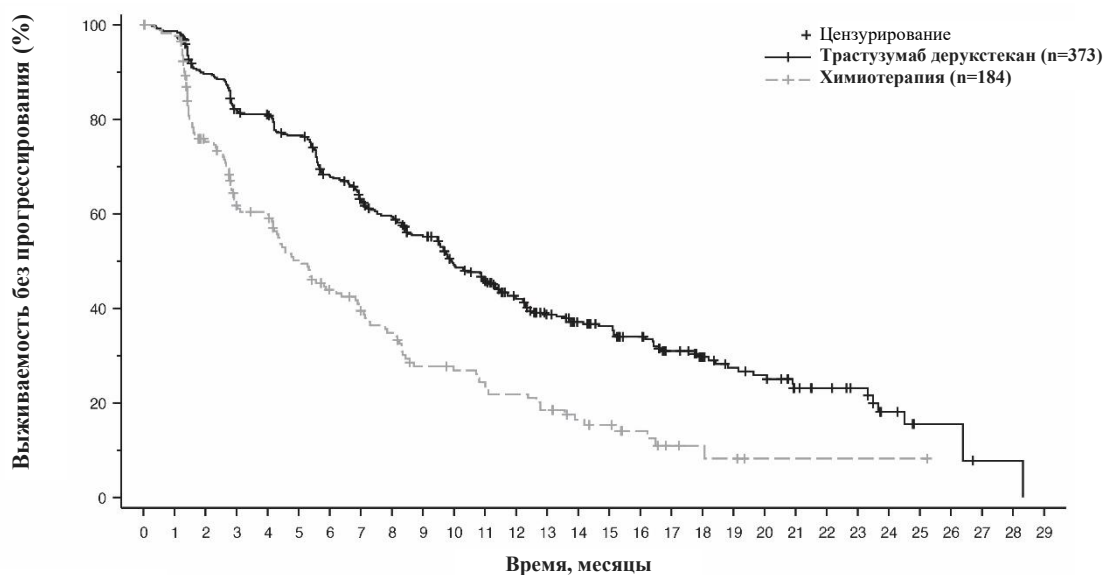
Рисунок 5. График Каплана-Мейера для общей выживаемости (общая выборка)



Количество пациентов с риском

Трастузмаб дерукстекан (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0
Химнотерация (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0						

Рисунок 6. График Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования на основании BICR (общая выборка)



Количество пациентов с риском

Тростузаб дерукстекан (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0	
Химиотерапия (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0			

У пациентов с ГР+ РМЖ, получавших препарат ЭНХЕРТУ, качество жизни, связанное со здоровьем, сохранялось на всем протяжении терапии, при этом средний балл по шкале Опросника качества жизни при онкологической патологии, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ C30 Global Health/QoL (первичная интересующая шкала исходов, сообщаемых пациентом, PRO)) оставался стабильным с течением времени вплоть до цикла 33 включительно.

Кроме того, время до явного ухудшения у ГР+ пациентов было больше в группе препарата ЭНХЕРТУ по сравнению с группой химиотерапии по всем предварительно заданным шкалам EORTC QLQ C30 (общее состояние здоровья, симптомы боли, физическое, эмоциональное и социальное функционирование), что означало, что препарат ЭНХЕРТУ поддерживает качество жизни дольше, чем химиотерапия, у пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ. Следует отметить, что в шкале общего состояния здоровья QLQ C30 медиана времени до явного ухудшения при оценке по шкале общего состояния здоровья/общего качества жизни не менее 10 баллов составила 7,6 месяцев (95 % ДИ: 5,8, 9,2) в группе препарата ЭНХЕРТУ по сравнению с 5,1 месяцев (95 % ДИ: 3,1, 6,9) в группе химиотерапии (стратифицированное отношение рисков: 0,71 (95 % ДИ: 0,56, 0,92)). В субшкале болевых симптомов QLQ C30 медиана времени до явного ухудшения при оценке по болевым симптомам не менее 10 баллов составила 9,7 месяцев (95 % ДИ: 8,5, 11,1) в группе препарата ЭНХЕРТУ по сравнению с 4,4 месяцев (95 % ДИ: 2,8, 6,2) в группе химиотерапии (стратифицированное отношение рисков: 0,51 (95 % ДИ: 0,39, 0,65)). Эти результаты согласуются с первичным результатом и подтверждают преимущество препарата ЭНХЕРТУ в отношении качества жизни по сравнению с химиотерапией у пациентов с метастатическим HER2-слабоположительным РМЖ.

Нерезектабельный или метастатический НМРЛ с мутациями в гене HER2

Препарат ЭНХЕРТУ оценивался в исследовании DESTINY-Lung01 и в двух уровнях дозы в исследовании DESTINY-Lung02. Применение препарата в рекомендуемой дозе 5,4 мг/кг внутривенно каждые 3 недели в исследовании DESTINY-Lung02 описано ниже.

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались в исследовании DESTINY-Lung02, многоцентровом, рандомизированном исследовании II фазы, проводившемся в двух группах. В исследование были включены взрослые пациенты с метастатическим НМРЛ с мутациями в гене HER2, которые ранее получили не менее одного режима противоопухолевой терапии, содержащего химиотерапевтический препарат на основе платины. Отбор пациентов для лечения препаратом ЭНХЕРТУ проводили на основании наличия активирующих мутаций в гене HER2 (ERBB2) в образце опухолевой ткани. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии препаратом ЭНХЕРТУ в дозах 5,4 мг/кг или 6,4 мг/кг каждые 3 недели соответственно. Рандомизация проводилась со стратификацией по предшествующей терапии анти-PD-1 (белок запрограммированной клеточной гибели 1) и/или анти-PD-L1 (лиганд белка запрограммированной клеточной гибели 1) препаратом, и отсутствию терапии каким-либо из данных препаратов. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. В исследование не включались пациенты с ИБЛ/пневмонитом в анамнезе, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или ИБЛ/пневмонитом при скрининге, а также с клинически значимыми заболеваниями сердца. В исследование также не включались пациенты с нелеченными или симптомными метастазами в головном мозге или функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Основным показателем эффективности была ЧОО, подтвержденная на основании BICR в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Вторичными показателями эффективности были ПрО, ВБП и ОВ.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания: медиана возраста составила 59,4 года (диапазон: 31–84 лет); 63,7 % пациентов были женского пола; 63,7 % были представителями монголоидной расы, 22,5 % – представителями европеоидной расы, 13,7 % – представителями других рас; функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 28,4 % пациентов или 1 балл у 71,6 % пациентов; у 97,1 % пациентов была установлена мутация в киназном домене ERBB2, у 2,9 % – во внеклеточном домене; 34,3 % пациентов имели стабильные метастазы в головном мозге; 46,1 % пациентов ранее курили, ни один пациент не являлся курильщиком на момент включения в исследование; 21,6 % пациентов перенесли резекцию легкого. Среди пациентов с метастатическим заболеванием 32,4 % пациентов получили более 2 предшествующих режимов системной терапии, 100 % пациентов получили предшествующий режим терапии на основе препаратов платины, 73,5 % пациентов получили режим терапии анти-PD-1/PD-L1, а 50,0 % – режим терапии комбинацией препаратов платины и анти-PD-1/PD-L1.

Краткий обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 11. Медиана времени до первого ответа составила 1,8 месяцев (диапазон: 1,2–7,0 месяцев).

Таблица 11. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Lung02

Параметр эффективности	DESTINY-Lung02 5,4 мг/кг n=102
Подтвержденная ЧОО	
n (%)	50 (49,0)
(95 % ДИ) ¹	39,0, 59,1
Полный ответ, n (%)	1 (1,0)
Частичный ответ, n (%)	49 (48,0)
ПрО Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	16,8 (6,4, Н/О)
ВБП на основании BICR	
Количество событий (%)	44 (43,1)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	9,9 (7,4, Н/О)
ОВ	
Количество событий (%)	37 (36,3)
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	19,5 (13,6, Н/О)
Выживаемость через 12 месяцев (95 % ДИ) ³	67 % (56,0, 76,0)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке

¹ 95 % ДИ для ЧОО рассчитан методом Клоппера-Пирсона.

² 95 % ДИ рассчитан методом Брукмейера-Кроули.

³ На основе оценки методом Каплана-Мейера.

Местнораспространенный или метастатический рак желудка

Исследование DESTINY-Gastric04

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивали в исследовании DESTINY-Gastric04, рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании III фазы с активным контролем. В исследование были включены взрослые пациенты с местнораспространенной, нерезектабельной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне режима терапии, содержащего трастузумаб, или после его завершения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата ЭНХЕРТУ (n=246) или

комбинации рамуцирумаб + паклитаксел (n=248). Рандомизация проводилась со стратификацией по статусу HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный), географическому региону (Азия (за исключением материкового Китая) или Западная Европа или материковый Китай/остальные страны мира), времени до прогрессирования на фоне терапии первой линии (< 6 мес. или ≥ 6 мес.) Препарат ЭНХЕРТУ вводили в виде внутривенной инфузии в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели. Рамуцирумаб вводили в виде внутривенной инфузии в дозе 8 мг/кг в 1 и 15 дни 28-дневного цикла. Паклитаксел вводили в виде внутривенной инфузии в дозе 80 мг/м² в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла. Образцы опухолевой ткани должны были иметь подтвержденный в локальной или центральной лаборатории HER2-положительный статус, оцениваемый как ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный. В исследование не включались пациенты с ИБЛ/пневмонитом в анамнезе, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или с ИБЛ/пневмонитом при скрининге, а также с клинически значимыми заболеваниями сердца и с активными метастазами в головной мозг. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти или развития непереносимой токсичности. Первичным показателем эффективности была ОВ. Вторичными показателями эффективности были ВБП, подтвержденная ЧОО и ПрО.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были схожими в группах лечения. Среди 494 пациентов, включенных в исследование DESTINY-Gastric04, медиана возраста составила 63,7 лет (диапазон: 21,1–87,0 лет); 79,4 % пациентов были мужского пола; 49,8 % пациентов – представители европеоидной расы, 40,1 % – представители монголоидной расы и 0,4 % – представители негроидной расы или афроамериканцы. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 37,4 % пациентов и 1 балл – у 61,9 % пациентов; у 61,1 % пациентов была аденокарцинома желудка, у 38,9 % – аденокарцинома ГЭП; 84 % пациентов имели статус опухоли ИГХ 3+, 16 % – ИГХ 2+/ISH-положительный; у 70 % пациентов было два и более метастатических очага, у 61,7 % – метастазы в печени, у 6,9 % – метастазы в головной мозг; 15,6 % пациентов ранее получали иммунотерапию.

В исследовании было продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных в группу препарата ЭНХЕРТУ, по сравнению с комбинацией рамуцирумаб + паклитаксел. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 12 и на рисунках 7 и 8.

Таблица 12. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Gastric04

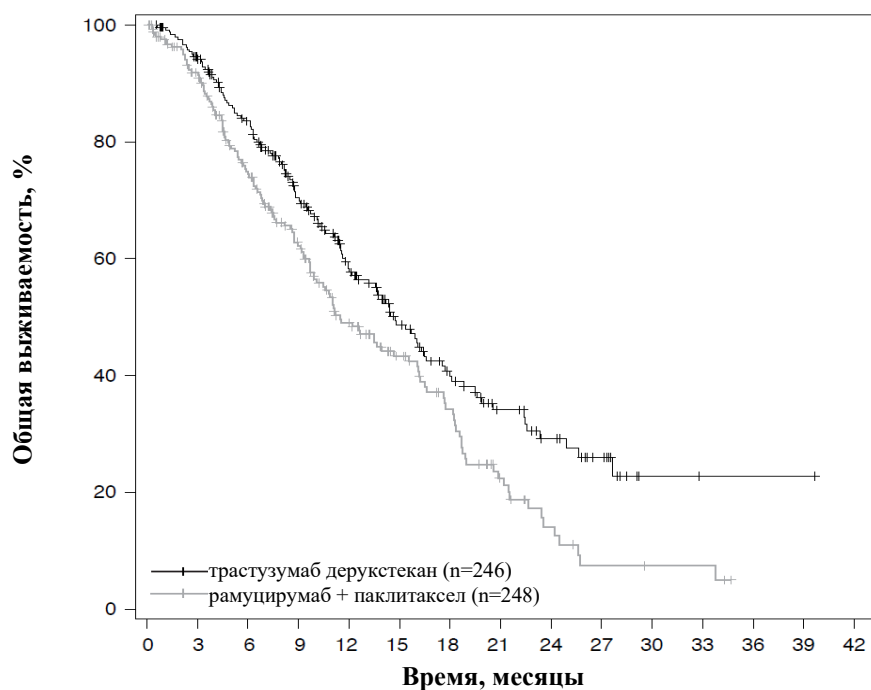
Параметр эффективности	Препарат ЭНХЕРТУ n=246	Рамуцирумаб + паклитаксел n=248
ОВ		
Количество событий (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	14,7 (12,1, 16,6)	11,4 (9,9, 15,5)
Отношение рисков (95 % ДИ) ¹	0,70 (0,55, 0,90)	
Значение p ²	p=0,0044	

Параметр эффективности	Препарат ЭНХЕРТУ	Рамуцирумаб + паклитаксел
	n=246	n=248
ВБП по оценке исследователя		
Количество событий (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	6,7 (5,6, 7,1)	5,6 (4,9, 5,8)
Отношение рисков (95 % ДИ) ¹	0,74 (0,59, 0,92)	
Значение p ²	p=0,0074	
Подтвержденная ЧОО по оценке исследователя ³		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95 % ДИ	(37,8, 50,9)	(23,4, 35,3)
Значение p ⁴	p=0,0006	
Наилучший общий ответ (НОО) по оценке исследователя ³		
Полный ответ, n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Частичный ответ, n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Стабилизация заболевания, n (%)	112 (47,7)	111 (46,8)
Прогрессирование заболевания, n (%)	13 (5,5)	22 (9,3)
Не поддается оценке, n (%)	6 (2,6)	35 (14,8)
ПрО по оценке исследователя		
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	7,4 (5,7, 10,1)	5,3 (4,1, 5,7)

ДИ = доверительный интервал

- ¹ Двустороннее значение p было рассчитано с помощью стратифицированного логрангового критерия и стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой на факторы стратификации, основанные на интерактивной технологии рандомизации (IRT): статус HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный).
- ² На основании логрангового критерия, стратифицированного по статусу HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный).
- ³ Подходящими для оценки ЧОО были пациенты, рандомизированные не менее чем за 77 дней (то есть 2×6 недель – 1 неделя) до даты среза данных для проведения промежуточного анализа. Подтвержденная ЧОО и НОО рассчитывались с использованием количества подходящих пациентов в качестве знаменателя: препарат ЭНХЕРТУ = 235, рамуцирумаб + паклитаксел = 237.
- ⁴ Значение p рассчитано на основании критерия Кохрана–Мантеля–Гензеля с поправкой на статус HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный).

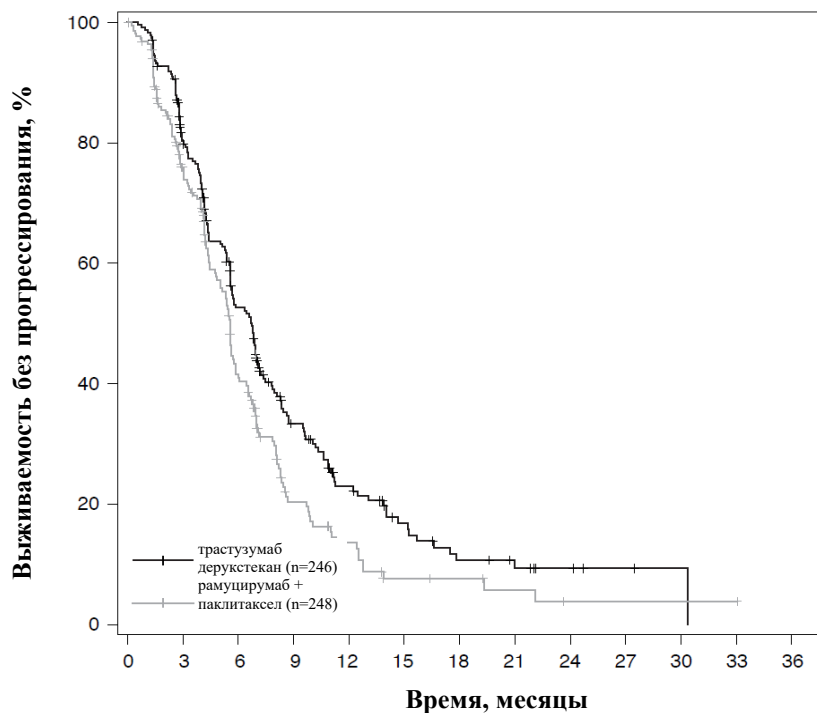
Рисунок 7. График Каплана–Мейера для общей выживаемости (популяция полного анализа)



Количество пациентов с риском

трастузумаб дерукстекан (246)	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
рамуцирумаб + паклитаксел (248)	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

Рисунок 8. График Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования (популяция полного анализа)



Количество пациентов с риском

трастузумаб дерукстекан (246)	246	173	102	51	30	17	10	7	4	2	1	0			
рамуцирумаб + паклитаксел (248)	248	144	68	25	14	6	5	3	1	1	1	1	0		

Преимущество препарата ЭНХЕРТУ в отношении ОВ по сравнению с комбинацией рамуцирумаб + паклитаксел отмечалось во всех ключевых заранее определенных подгруппах, включая статус HER2 (ИГХ 3+, ИГХ 2+/ISH-положительный), географический регион (Азия, Западная Европа, материковый Китай/остальные страны мира) и время до прогрессирования на фоне терапии первой линии (< 6 мес., ≥ 6 мес.).

Исследование DESTINY-Gastric01

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ были продемонстрированы в исследовании DESTINY-Gastric01, открытом, многоцентровом, рандомизированном исследовании II фазы, проведенном в исследовательских центрах в Японии и Южной Корее. В исследование были включены взрослые пациенты с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне не менее двух предшествующих режимов лечения, включавших трастузумаб, фторпиримидиновый препарат или препарат платины. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии препаратом ЭНХЕРТУ (n=126) или химиотерапии по выбору врача (иринотекан, n=55 или паклитаксел, n=7). Рандомизация была стратифицирована по статусу HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный), функциональному статусу по шкале ECOG (0 баллов или 1 балл) и региону (Япония или Южная Корея). Препарат ЭНХЕРТУ вводили в виде внутривенной инфузии в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели. Монотерапию иринотеканом проводили путем внутривенной инфузии один раз в 2 недели в дозе 150 мг/м². Монотерапию паклитакселом проводили путем внутривенной инфузии один раз в неделю в дозе 80 мг/м². Образцы опухолевой ткани должны были иметь подтвержденный в центральной лаборатории HER2-положительный статус, оцениваемый как ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный. В исследование не включались пациенты с ИБЛ/пневмонитом в анамнезе, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или с ИБЛ/пневмонитом при скрининге, а также с клинически значимыми заболеваниями сердца и с активными метастазами в головной мозг. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. Первичным показателем эффективности была ЧОО на основании независимой централизованной оценки в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Ключевой вторичной конечной точкой была ОВ. Дополнительными вторичными показателями исходов были ВБП, ПрО и подтвержденная ЧОО.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были схожими в группах лечения. Среди 188 пациентов медиана возраста составила 66 лет (диапазон: 28–82 лет); 76 % пациентов были мужского пола; 100 % пациентов были представителями монголоидной расы. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 49 % пациентов или 1 балл у 51 % пациентов; у 87 % пациентов была диагностирована аденокарцинома желудка, у 13 % – аденокарцинома ГЭП; 76 % пациентов имели статус ИГХ 3+ и 23 % – ИГХ 2+/ISH-положительный; у 65 % пациентов был диагностирован неоперабельный распространенный рак; у 35 % – послеоперационный рецидив рака; 54 % пациентов имели метастазы в печень;

29 % пациентов имели метастазы в легкие; сумма диаметров целевых поражений составила: < 5 см у 47 % пациентов, от ≥ 5 до < 10 см у 30 % пациентов и ≥ 10 см у 17 % пациентов; 55 % пациентов получили 2 предшествующих режима, а 45 % – 3 и более режима терапии по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания.

В первичном анализе было продемонстрировано статистически значимое и клинически значимое улучшение ЧОО и ОВ в группе, получавшей препарат ЭНХЕРТУ, по сравнению с группой, получавшей химиотерапию. Результаты оценки эффективности в первичном и обновленном анализе представлены в таблице 13, а график Каплана-Мейера для ОВ на основании обновленных данных – на рисунке 9.

Таблица 13. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Gastric01 (популяция в соответствии с назначенным лечением)

Параметр эффективности	Первичный анализ (дата среза данных: 8 ноября 2019 г.)		Обновленный анализ (дата среза данных: 3 июня 2020 г.)	
	Препарат ЭНХЕРТУ n=126	Химиотерапия по выбору врача n=62	Препарат ЭНХЕРТУ n=126	Химиотерапия по выбору врача n=62
ОВ ¹				
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	12,5 (9,6, 14,3)	8,4 (6,9,10,7)	12,5 (10,3, 15,2)	8,9 (6,4, 10,4)
Отношение рисков (95 % ДИ) ³	0,59 (0,39, 0,88)		0,60 (0,42, 0,86)	
Значение p для стратифицированного логрангового критерия ³	p = 0,0097		p = 0,0051 ⁶	
ВБП ⁴				
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	5,6 (4,3, 6,9)	3,5 (2,0, 4,3)	5,6 (4,3, 6,9)	3,5 (2,0, 4,3)
Отношение рисков (95 % ДИ) ³	0,47 (0,31, 0,71)		0,47 (0,31, 0,71)	
ЧОО ⁴				
n (%)	61 (48,4)	8 (12,9)	61 (48,4)	8 (12,9)
95 % ДИ ⁷	(39,4, 57,5)	(5,7, 23,9)	(39,4, 57,5)	(5,7, 23,9)
Значение p ^{3,5}	p < 0,0001		p < 0,0001 ⁶	
Полный ответ, n (%)	11 (8,7)	0 (0,0)	11 (8,7)	0 (0,0)
Частичный ответ, n (%)	50 (39,7)	8 (12,9)	50 (39,7)	8 (12,9)

Параметр эффективности	Первичный анализ (дата среза данных: 8 ноября 2019 г.)		Обновленный анализ (дата среза данных: 3 июня 2020 г.)	
	Препарат ЭНХЕРТУ n=126	Химиотерапия по выбору врача n=62	Препарат ЭНХЕРТУ n=126	Химиотерапия по выбору врача n=62
Стабилизация заболевания, n (%)	46 (36,5)	30 (48,4)	47 (37,3)	30 (48,4)
Прогрессирование заболевания, n (%)	15 (11,9)	18 (29,0)	15 (11,9)	18 (29,0)
Не поддается оценке, n (%)	4 (3,2)	6 (9,7)	3 (2,4)	6 (9,7)
Подтвержденная ЧОО⁴				
n (%)	51 (40,5)	7 (11,3)	50 (39,7)	7 (11,3)
95 % ДИ ⁷	(31,8, 49,6)	(4,7, 21,9)	(31,1, 48,8)	(4,7, 21,9)
Значение $p^{3,5}$	$p < 0,0001$		$p < 0,0001^6$	
Полный ответ, n (%)	10 (7,9)	0 (0,0)	10 (7,9)	0 (0,0)
Частичный ответ, n (%)	41 (32,5)	7 (11,3)	40 (31,7)	7 (11,3)
Стабилизация заболевания, n (%)	55 (43,7)	31 (50,0)	57 (45,2)	31 (50,0)
Прогрессирование заболевания, n (%)	15 (11,9)	18 (29,0)	15 (11,9)	18 (29,0)
Не поддается оценке, n (%)	5 (4,0)	6 (9,7)	4 (3,2)	6 (9,7)
Продолжительность подтвержденного ответа (ПрПО)⁴				
Медиана, месяцы (95 % ДИ) ²	11,3 (5,6, Н/О)	3,9 (3,0, 4,9)	12,5 (5,6, Н/О)	3,9 (3,0, 4,9)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке

¹ ОВ оценивалась после получения статистически значимого результата по ЧОО.

² Медиана на основании оценки методом Каплана-Мейера; 95 % ДИ для медианы рассчитан методом Брукмейера-Кроули.

³ Стратификация по региону.

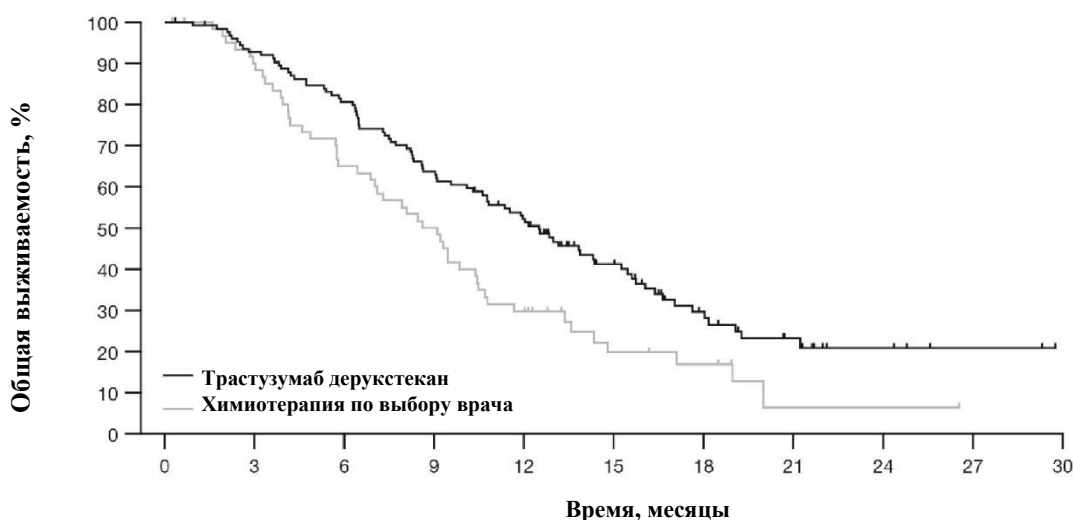
⁴ Определялось на основании независимой централизованной оценки.

⁵ На основании критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля.

⁶ Номинальное значение p представлено в описательных целях. Статистическая значимость была установлена при первичном анализе ОВ и неподтвержденной ЧОО.

⁷ 95 % точный биномиальный доверительный интервал.

Рисунок 9. График Каплана-Мейера для общей выживаемости на основании обновленных данных (выборка пациентов, начавших получать лечение)



Количество пациентов с риском										
Трастузумаб дерукстекан	126	115	100	79	62	36	19	11	5	2
Химиотерапия по выбору врача	62	54	39	30	17	8	6	1	1	0

Исследование DESTINY-Gastric02

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ были продемонстрированы в исследовании DESTINY-Gastric02, многоцентровом, открытом исследовании II фазы в одной группе, проведенном в исследовательских центрах в Европе и США. В исследование были включены пациенты с местнораспространенной или метастатической HER2-положительной аденокарциномой желудка или ГЭП, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне предшествовавшего режима терапии, содержащей анти-HER2 препараты. Пациенты должны были иметь HER2-положительный статус опухоли, который оценивали в центральной лаборатории, как ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH-положительный. В исследование не включались пациенты с ИБЛ/пневмонитом в анамнезе, требовавшим лечения глюкокортикостероидами, или с ИБЛ/пневмонитом при скрининге, а также с клинически значимыми заболеваниями сердца в анамнезе и с активными метастазами в головной мозг. Препарат ЭНХЕРТУ вводили внутривенно в дозе 6,4 мг/кг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. Первичным показателем эффективности была подтвержденная ЧОО на основании независимой централизованной оценки в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Вторичными конечными точками были ПрО, ВБП и ОВ.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания у 79 пациентов, включенных в исследование DESTINY-Gastric02: медиана возраста составила 61 год (диапазон: 20–78 лет); 72 % пациентов были мужского пола; 87 % пациентов были представителями европеоидной расы, 5,0 % – представителями монголоидной расы и 1,0 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами. Функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 37 % пациентов или 1 балл у 63 % пациентов; у 34 % пациентов

была аденокарцинома желудка, у 66 % – аденокарцинома ГЭП; 86 % пациентов имели статус ИГХ 3+ и 13 % – ИГХ 2+/ISH-положительный; 63 % пациентов имели метастазы в печень. Медиана количества ранее полученных режимов терапии по поводу местнораспространенного или метастатического заболевания составила 1.

Результаты оценки эффективности по ЧОО, ПрО, ВБП и ОВ обобщены в таблице 14.

Таблица 14. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Gastric02 (популяция полного анализа)¹⁾²

Параметр эффективности	DESTINY-Gastric02 n=79
Подтвержденная ЧОО³ % (95 % ДИ) ⁴	41,8 (30,8, 53,4)
Полный ответ, n (%)	4 (5,1)
Частичный ответ, n (%)	29 (36,7)
Стабилизация заболевания, n (%)	31 (39,2)
Прогрессирование заболевания, n (%)	13 (16,5)
Не поддается оценке, n (%)	2 (2,5)
ПрО Медиана ⁵ , месяцы (95 % ДИ) ⁶	8,1 (5,9, Н/О)
ВБП Медиана ⁵ , месяцы (95 % ДИ) ⁶	5,6 (4,2, 8,3)
ОВ Медиана, месяцы (95 % ДИ) ⁶	12,1 (9,4, 15,4)

¹ Включает всех пациентов, получивших как минимум одну дозу препарата ЭНХЕРТУ.

² Дата среза данных: 8 ноября 2021 г.

³ Оценивалось по результатам независимой централизованной оценки.

⁴ Рассчитано методом Клоппера-Пирсона.

⁵ На основе оценки методом Каплана-Мейера.

⁶ Рассчитано методом Брукмейера-Кроули.

Другие нерезектабельные или метастатические солидные опухоли

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались у взрослых пациентов, ранее получавших лечение по поводу нерезектабельных или метастатических HER2-положительных солидных опухолей, которые были включены в одно из трех многоцентровых исследований II фазы: DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 и DESTINY-CRC02.

Исследование DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 – многоцентровое, открытое исследование II фазы с участием 267 взрослых пациентов с местнораспространенными, нерезектабельными или метастатическими HER2-экспрессирующими (ИГХ 3+, ИГХ 2+) солидными опухолями, у которых наблюдалось прогрессирование после не менее одного предшествующего режима системной терапии или для которых отсутствуют удовлетворительные альтернативные варианты лечения.

Пациенты получали препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. В исследование также не включали пациентов с нелечеными или симптомными метастазами в головном мозге или функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Эффективность оценивали в подгруппе пациентов (n=75) с подтвержденным в центральной лаборатории HER2-положительным статусом (ИГХ 3+) солидной опухоли. Первичным показателем эффективности была подтвержденная ЧОО. Вторичной конечной точкой оценки эффективности была ПрО. Все результаты оценивали на основании независимой централизованной оценки в соответствии с критериями RECIST версии 1.1.

В подгруппе пациентов (n=75) с HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями, принявших участие в исследовании DESTINY-PanTumor02, демографические данные и исходные характеристики заболевания были следующими: медиана возраста составила 64 года (диапазон: 31–85 лет); 62,7 % пациентов были женского пола; 58,7 % были представителями европеоидной расы, 32,0 % – представителями монголоидной расы, 4,0 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами. На исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 56 % пациентов или 1 балл у 44 % пациентов. Медиана количества ранее полученных режимов терапии составила 2.

Результаты оценки эффективности при лечении HER2-положительных (ИГХ 3+) солидных опухолей обобщены в таблицах 15 и 16.

Исследование DESTINY-Lung01

DESTINY-Lung01 – многоцентровое, открытое, двухкогортное исследование II фазы, в котором принял участие 181 взрослый пациент, получавшие ранее лечение по поводу нерезектабельного или метастатического НМРЛ с экспрессией HER2 (ИГХ 3+ или ИГХ 2+) или с мутацией в гене HER2. Пациенты получали препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, а также

пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. В исследование также не включали пациентов с нелечеными или симптомными метастазами в головном мозге или функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Эффективность оценивали в подгруппе пациентов (n=17) с HER2-положительным (ИГХ 3+) НМРЛ. Первичным показателем эффективности была подтвержденная ЧОО. Ключевой вторичной конечной точкой оценки эффективности была ПрО. Все результаты оценивали на основании независимой централизованной оценки в соответствии с критериями RECIST версии 1.1.

В подгруппе пациентов (n=17) с HER2-положительным (ИГХ 3+) НМРЛ демографические данные и исходные характеристики заболевания были следующими: медиана возраста составила 59 лет (диапазон: 31–74 года); 58,8 % пациентов были мужского пола; 64,7 % были представителями европеоидной расы, 17,6 % – представителями монголоидной расы, 11,8 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами. На исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 11,8 % пациентов или 1 балл у 88,2 % пациентов. Медиана количества ранее полученных режимов терапии составила 3.

Результаты оценки эффективности обобщены в таблицах 15 и 16.

Исследование DESTINY-CRC02

DESTINY-CRC02 – многоцентровое, рандомизированное исследование II фазы, проводившееся в двух группах, в котором приняли участие 122 взрослых пациента, ранее получивших лечение по поводу нерезектабельного или метастатического HER2-экспрессирующего (ИГХ 3+ или ИГХ 2+/ISH+) колоректального рака (КРР). Пациенты получали препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, смерти, отзыва согласия или развития непереносимой токсичности. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего лечения глюкокортикостероидами, или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. В исследование также не включали пациентов с нелечеными и симптомными метастазами в головном мозге или функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Эффективность оценивали в подгруппе пациентов (n=64) с HER2-положительным (ИГХ 3+) КРР. Первичным показателем эффективности была подтвержденная ЧОО. Ключевой вторичной конечной точкой оценки эффективности была ПрО. Все результаты оценивали на основании независимой централизованной оценки в соответствии с критериями RECIST версии 1.1.

В подгруппе (n=64) с HER2-положительным (ИГХ 3+) КРР демографические данные и исходные характеристики заболевания были следующими: медиана возраста составила 58 лет (диапазон: 25–78 лет); 53,1 % пациентов были мужского пола; 54,7 % были представителями монголоидной расы, 40,6 % – представителями европеоидной расы. На исходном уровне

функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов у 57,8 % пациентов или 1 балл у 42,2 % пациентов. Медиана количества ранее полученных режимов терапии составила 4.

Результаты оценки эффективности обобщены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15. Результаты оценки эффективности у пациентов с HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями в исследованиях DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 и DESTINY-CRC02

Параметр эффективности	DESTINY-PanTumor02 n=75	DESTINY-Lung01 n=17	DESTINY-CRC02 n=64
Подтвержденная ЧОО¹			
n (%)	46 (61,3)	9 (52,9)	30 (46,9)
95 % ДИ ²	(49,4, 72,4)	(27,8, 77,0)	(34,3, 59,8)
Полный ответ, n (%)	2 (2,7)	1 (5,9)	0 (0)
Частичный ответ, n (%)	44 (58,7)	8 (47,1)	30 (46,9)
ПрО			
Медиана ³ , месяцы (95 % ДИ)	20,1 (9,9, Н/О)	6,9 (4,0, 9,8)	5,5 (4,2, 8,1)
ВБП			
Количество событий (%)	40 (53,3)	13 (76,5)	39 (60,9)
Медиана ³ , месяцы (95 % ДИ) ⁴	12,8 (7,4, 22,9)	7,5 (3,1, 11,0)	7,0 (5,7, 8,2)
ОВ			
Количество событий (%)	41 (54,7)	10 (58,8)	16 (25,0)
Медиана ³ , месяцы (95 % ДИ) ⁴	21,1 (15,3, 29,6)	12,5 (9,3, Н/О)	15,1 (12,6, Н/О)
Выживаемость через 12 месяцев (95 % ДИ) ⁴	70,3 % (58,4, 79,3)	50,2 % (24,7, 71,2)	80,3 % (66,4, 88,9)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке

¹ Оценивалось по результатам независимой централизованной оценки.

² ДИ рассчитан методом Клоппера-Пирсона.

³ На основе оценки методом Каплана-Мейера.

⁴ ДИ рассчитан методом Брукмейера-Кроули.

Таблица 16. Результаты оценки эффективности в зависимости от типа опухоли у пациентов с HER2-положительными (ИГХ 3+) солидными опухолями в исследованиях DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 и DESTINY-CRC02

Тип опухоли	Количество пациентов	Подтвержденная ЧОО ¹ % (95 % ДИ) ²	ПрО Медиана ³ , месяцы (95 % ДИ) ²
Колоректальный рак	64	46,9 (34,3, 59,8)	5,5 (4,2, 8,1)
НМРЛ	17	52,9 (27,8, 77,0)	6,9 (4,0, 9,8)
Рак желчевыводящих путей	16	56,3 (29,9, 80,2)	10,9 (2,1, Н/О)
Рак мочевого пузыря	16	50,0 (24,7, 75,3)	9,4 (4,4, Н/О)
Рак эндометрия	13	76,9 (46,2, 95,0)	не достигнуто (5,8, Н/О)
Рак яичников	11	72,7 (39,0, 94,0)	не достигнуто (4,2, Н/О)
Рак поджелудочной железы	2	0 (0, 84,2)	не применимо
Рак шейки матки	8	62,5 (24,5, 91,5)	не достигнуто (9,3, Н/О)
Рак слюнных желез	6	50,0 (11,8, 88,2)	20,1 (Н/О, Н/О)
Аденокарцинома кишечника	1	100 (2,5, 100)	5,6 (Н/О, Н/О)
Рак ротоглотки	1	100 (2,5, 100)	не достигнуто
Рак вульвы	1	100 (2,5, 100)	2,6 (Н/О, Н/О)

ДИ – доверительный интервал, Н/О – не поддается оценке

¹ Оценивалось по результатам независимой централизованной оценки.

² ДИ рассчитан методом Клоппера-Пирсона.

³ На основе оценки методом Каплана-Мейера.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, рассчитанный объем распределения центрального компартмента (V_c) трастузумаба дерукстекана составлял 2,68 л. Средняя степень связывания ингибитора топоизомеразы I с белками плазмы крови человека *in vitro* составляла приблизительно 97 %.

Соотношение концентраций ингибитора топоизомеразы I в крови и плазме *in vitro* составляло приблизительно 0,6.

Биотрансформация

Трастузумаб дерукстекан подвергается внутриклеточному расщеплению лизосомальными ферментами с высвобождением активного ингибитора топоизомеразы I.

Ожидается, что гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к рецептору HER2 будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты по катаболическим путям, аналогичным

таковым эндогенного IgG.

Результаты исследований метаболизма *in vitro* в микросомах печени человека показывают, что ингибитор топоизомеразы I метаболизируется, в основном, с участием CYP3A4 посредством окислительных путей и не подвергается значительному метаболизму с участием UGT или других изоферментов CYP.

Элиминация

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, после внутривенного введения трастузумаба дерукстекана пациентам с метастатическим HER2-положительным или HER2-слабоположительным РМЖ, или с НМРЛ с мутациями в гене HER2 клиренс трастузумаба дерукстекана составил 0,4 л/сутки, а клиренс ингибитора топоизомеразы I составил 18,4 л/час. Медиана периода полувыведения ($t_{1/2}$) трастузумаба дерукстекана составила 5,4–5,7 дней, а медиана кажущегося $t_{1/2}$ высвобожденного ингибитора топоизомеразы I – приблизительно 5,4–6,1 дней. У пациентов с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или ГЭП клиренс трастузумаба дерукстекана был приблизительно на 20 % выше, чем у пациентов с метастатическим HER2-положительным РМЖ.

В условиях *in vitro* ингибитор топоизомеразы I служил субстратом транспортеров P-gr, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 и BCRP. Наблюдалось умеренное накопление трастузумаба дерукстекана при дозах 5,4 мг/кг и 6,4 мг/кг (повышение концентраций примерно на 35–39 % во время третьего цикла лечения по сравнению с первым циклом).

После внутривенного введения ингибитора топоизомеразы I крысам основным путем элиминации было выделение в желчь с выведением через кишечник. Ингибитор топоизомеразы I был наиболее распространенным компонентом, обнаруженным в моче, фекалиях и желчи. После внутривенного введения обезьянам разовой дозы трастузумаба дерукстекана (6,4 мг/кг) высвобожденный неизмененный ингибитор топоизомеразы I был наиболее распространенным компонентом, обнаруженным в моче и фекалиях.

Линейность/нелинейность

Экспозиция трастузумаба дерукстекана и высвобождаемого ингибитора топоизомеразы I при внутривенном введении увеличивалась дозопропорционально в диапазоне доз от 3,2 мг/кг до 8,0 мг/кг (примерно в 0,6–1,5 раза выше рекомендуемой для применения у человека дозы) с низкой и средней межиндивидуальной вариабельностью.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса/этническая принадлежность и масса тела

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа возраст (20–96 лет), расовая и этническая принадлежность, пол и масса тела не оказывали клинически значимого эффекта на степень воздействия трастузумаба дерукстекана или высвобожденного ингибитора топоизомеразы I.

Почечная недостаточность

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа с включением пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($КК \geq 60$ и < 90 мл/мин) или средней степени тяжести ($КК \geq 30$ и < 60 мл/мин; значение $КК$ рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта), фармакокинетика высвобожденного ингибитора топоизомеразы I не изменялась при нарушении функции почек от легкой до средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией почек ($КК \geq 90$ мл/мин).

Печеночная недостаточность

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа повышение активности АСТ и концентрации ОБ приводило к более низкому клиренсу ингибитора топоизомеразы I. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

Дети

Исследования по изучению фармакокинетики трастузумаба дерукстекана у детей и подростков не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсические эффекты у животных наблюдались в лимфатических и кроветворных органах, кишечнике, почках, легких, семенниках и коже после введения трастузумаба дерукстекана с уровнем экспозиции ингибитора топоизомеразы I (DXd), который был ниже клинического уровня в плазме крови. Уровни экспозиции конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) у этих животных были аналогичными или превышали клинический уровень экспозиции конъюгата в плазме крови.

DXd оказывал кластогенный эффект как в микроядерном анализе костного мозга крысы в условиях *in vivo*, так и в анализе хромосомных aberrаций легких китайского хомячка в условиях *in vitro* и не оказывал мутагенного эффекта в *in vitro* тесте на обратные мутации бактерий.

Исследования канцерогенности трастузумаба дерукстекана не проводились.

Специальных исследований по оценке влияния трастузумаба дерукстекана на фертильность не проводилось. Согласно результатам исследований общей токсичности, проведенных на животных, трастузумаб дерукстекан способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность самцов.

Исследования репродуктивной и эмбриофетальной токсичности трастузумаба дерукстекана не проводились. Основываясь на результатах исследований общей токсичности на животных, трастузумаб дерукстекан и DXd были токсичными для быстро делящихся клеток (лимфатические/гематопоэтические органы, кишечник или семенники), а DXd был генотоксичным, что свидетельствует о вероятной эмбриотоксичности и тератогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

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

Раствор натрия хлорида для инфузий нельзя использовать для растворения или разведения, так как он может вызвать образование твердых частиц.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

Концентрат

Химическая и физическая стабильность концентрата подтверждена в течение 48 часов при температуре от 2 до 8 °C.

С микробиологической точки зрения концентрат подлежит немедленному применению. Если концентрат не применяется немедленно, хранение концентрата и обеспечение условий до применения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте, если восстановление (приготовление концентрата) не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

Раствор для инфузий (концентрат, разведенный в пакете для инфузий, содержащем 5 % раствор декстрозы)

Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C или 4 часов (включая время приготовления и инфузии) при комнатной температуре (не выше 30 °C), в защищенном от света месте.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °C или 4 часов (включая время приготовления и инфузии) при комнатной температуре (не выше 30 °C), в защищенном от света месте, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения после приготовления концентрата и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 100 мг во флаконы (тип I) из темного стекла, закрытые резиновой пробкой из фторбутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой («флип-офф»). По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Во избежание ошибок, связанных с назначением лекарственных препаратов, важно проверять этикетки на флаконах, чтобы убедиться, что приготавливаемый и вводимый лекарственный препарат – именно ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумаб или трастузумаб эмтанзин.

Следует использовать соответствующие процедуры для приготовления химиотерапевтических лекарственных средств, а также соблюдать соответствующие асептические условия при следующих процедурах растворения и разведения.

Приготовление концентрата

- Растворение лиофилизата необходимо выполнять непосредственно перед разведением.
- Для получения полной дозы может потребоваться более одного флакона. Следует рассчитывать дозу (мг), общий объем необходимого концентрата препарата ЭНХЕРТУ и необходимое количество флаконов препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2.).
- Для растворения содержимого каждого флакона дозировкой 100 мг медленно вводят 5 мл стерильной воды для инъекций в каждый флакон стерильным шприцем до получения конечной концентрации 20 мг/мл.
- Осторожно перемешивают флакон до полного растворения. **Флакон не встряхивать!**
- С микробиологической точки зрения концентрат подлежит немедленному применению. Если концентрат не применяется немедленно, химическая и физическая стабильность концентрата подтверждена в течение 48 часов при температуре от 2 до 8 °С. Концентрат препарата ЭНХЕРТУ можно хранить в защищенном от света месте в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. **Не замораживать!**
- Данный лекарственный препарат не содержит консервантов. Неиспользованный концентрат препарата ЭНХЕРТУ следует утилизировать через 24 часа хранения в холодильнике.

Формула расчета для определения объема концентрата (мл) препарата ЭНХЕРТУ, подлежащего дальнейшему разведению:

Объем концентрата препарата ЭНХЕРТУ (мл)

$$= \frac{\text{Доза препарата ЭНХЕРТУ} \left(\frac{\text{МГ}}{\text{КГ}} \right) \times \text{Масса тела пациента (кг)}}{20 \text{ мг/мл}}$$

Приготовление раствора для инфузий

- Рассчитанный объем концентрата извлекают из флакона (флаконов) с помощью стерильного шприца. Концентрат проверяют на наличие видимых частиц и изменения цвета. Раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до желтоватого цвета. Не следует использовать раствор с видимыми частицами, либо мутный или окрашенный в другой цвет.
- Рассчитанный объем концентрата препарата ЭНХЕРТУ разводят в пакете для инфузий, содержащем 100 мл 5 % раствора декстрозы. Нельзя использовать раствор натрия хлорида (см. раздел 6.2.). Рекомендуемый материал пакета для инфузий: поливинилхлорид или полиолефин (сополимер этилена и полипропилена).
- Осторожно переворачивают пакет для инфузий с целью тщательного перемешивания раствора. Пакет не встряхивать!
- Накрывают пакет для инфузий с целью защиты от света.
- Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С или 4 часов (включая время приготовления и инфузии) при комнатной температуре (не выше 30 °С), в защищенном от света месте. Не замораживать!
- Оставшийся во флаконе неиспользованный лекарственный препарат в любом количестве подлежит утилизации.

Способ введения

- Если приготовленный раствор для инфузий хранился в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С), перед введением препарата необходимо дать раствору достичь комнатной температуры, защищая от света.
- Препарат ЭНХЕРТУ вводят в виде внутривенной капельной инфузии только с линейным фильтром из полиэфирсульфона или полисульфона с размером пор 0,20 или 0,22 микрон.
- Начальную дозу необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут. Если предыдущая инфузия переносилась пациентом хорошо, последующие дозы препарата ЭНХЕРТУ можно вводить в виде инфузий в течение 30 минут. Не следует вводить препарат в виде внутривенной струйной инфузии или болюсно.
- Не следует смешивать препарат ЭНХЕРТУ с другими лекарственными препаратами, а также не следует вводить другие лекарственные препараты через одну и ту же систему для внутривенных инфузий.

Утилизация

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для одноразового использования. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA / AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

Электронная почта: МАН_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 495 799 56 99

Факс: +7 495 799 56 98

Электронная почта:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001242)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. По показанию «Другие нерезектабельные или метастатические солидные опухоли» ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата ЭНХЕРТУ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).