

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

Датопотамаб дерукстекан является конъюгатом антитела с лекарственным средством (ADC), состоящим из трех компонентов:

- 1) гуманизованного моноклонального антитела (мАт) иммуноглобулина G1 (IgG1) к TROP2, ковалентно связанного с
- 2) ингибитором топоизомеразы I, производным экзатекана, посредством
- 3) расщепляемого линкера на основе тетрапептида.

Дерукстекан состоит из линкера и ингибитора топоизомеразы I.

Антитело получено из клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Ингибитор топоизомеразы I и линкер получены путем химического синтеза. С каждой молекулой антитела связаны порядка 4 молекул дерукстекана.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: датопотамаб дерукстекан.

Каждый флакон содержит 100 мг датопотамаба дерукстекана.

В 1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержится 20 мг датопотамаба 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

Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене EGFR

Монотерапия препаратом Датровэй показана для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), получавших ранее системную терапию, включая препараты, направленные на EGFR.

Рак молочной железы

Монотерапия препаратом Датровэй показана для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим гормон-рецептор-положительным (ГР+), HER2-отрицательным (ИГХ 0, ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) раком молочной железы, получавших ранее системную терапию по поводу неоперабельного или метастатического заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Датровэй должен назначаться только врачом и вводиться только под контролем квалифицированных медицинских специалистов, имеющих опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Отбор пациентов с HER2-отрицательным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы

Отбор пациентов с неоперабельным или метастатическим ГР+, HER2-отрицательным раком молочной железы для проведения терапии должен проводиться на основании HER2-отрицательного (ИГХ 0, ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) статуса опухоли, подтвержденного с помощью валидированного теста.

Отбор пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Отбор пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ для проведения

терапии препаратом Датровэй должен проводиться на основании наличия мутаций гена EGFR в образцах опухоли или плазмы крови.

Премедикация

Перед каждой инфузией препарата Датровэй следует рассмотреть необходимость премедикации с применением антигистаминного средства и парацетамола (с глюкокортикоидами или без них) для профилактики инфузионных реакций.

Также перед каждой инфузией препарата Датровэй и, при необходимости, в последующие дни пациентам рекомендуется назначать противорвотные средства (дексаметазон в комбинации с антагонистами 5-НТЗ рецепторов, а также другие лекарственные средства, такие как антагонисты NK1 рецепторов).

Информация о профилактике кератита и стоматита приведена в разделе 4.4.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Датровэй составляет 6 мг/кг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели (циклы лечения продолжительностью 21 день) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Коррекция дозы

Коррекция дозы при развитии инфузионных реакций

При развитии инфузионных реакций следует снизить скорость инфузии или прервать введение препарата. При развитии жизнеугрожающих инфузионных реакций терапию препаратом Датровэй следует прекратить.

Коррекция дозы при нежелательных реакциях

При возникновении нежелательных реакций может потребоваться приостановление применения препарата, снижение дозы или прекращение терапии препаратом в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах 1 и 2.

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

Таблица 1. Схема снижения дозы при нежелательных реакциях

Рекомендуемая начальная доза	6 мг/кг
Первое снижение дозы	4 мг/кг
Второе снижение дозы	3 мг/кг

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Коррекция дозы
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит (см. разделы 4.4 и 4.8)	Бессимптомная ИБЛ/пневмонит (1 степень тяжести)	Приостановить терапию, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до степени тяжести 0 ² , затем: <ul style="list-style-type: none"> • в случае разрешения нежелательной реакции в течение ≤ 28 дней от ее 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.
	ИБЛ/пневмонит с симптомами (≥ 2 степени тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратить терапию препаратом. • Незамедлительно назначить глюкокортикостероиды при подозрении на ИБЛ/пневмонит.
Кератит (см. разделы 4.4 и 4.8)	2 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 1 степени тяжести, затем возобновить терапию в прежней дозе.
	3 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 1 степени тяжести, затем снизить дозу на один уровень (см. таблицу 1).
	4 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратить терапию препаратом.

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Коррекция дозы
Стоматит (см. разделы 4.4 и 4.8)	2 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 1 степени тяжести. • Возобновить терапию в прежней дозе. • В случае повторного развития нежелательной реакции рассмотреть возможность возобновления терапии со снижением дозы (см. таблицу 1).
	3 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 1 степени тяжести. • Возобновить терапию со снижением дозы (см. таблицу 1).
	4 степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Прекратить терапию препаратом.

¹ В соответствии с Унифицированными терминологическими критериями оценки тяжести нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованными Национальным институтом по изучению рака (NCI), версии 5.0.

² Степень тяжести 0 соответствует полному разрешению ИБЛ/пневмонита, включая отсутствие рентгенологически подтвержденных данных, связанных с активным ИБЛ/пневмонитом. Остаточное рубцевание или фиброз после разрешения ИБЛ/пневмонита не считаются активной формой заболевания.

Задержка или пропуск планового введения препарата

Если доза препарата не была введена в запланированную дату или была 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы препарата Датровэй не требуется.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику датопотамаба дерукстекана.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 30 до < 90 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Датровэй для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени не установлена.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

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

Первое введение препарата должно осуществляться в виде внутривенной инфузии продолжительностью 90 минут. Необходимо осуществлять контроль за состоянием пациента во время инфузии и в течение не менее 30 минут после введения начальной дозы препарата для выявления признаков или симптомов инфузионных реакций.

Если предыдущая инфузия переносилась хорошо, то последующие инфузии препарата можно проводить в течение 30 минут. Необходимо осуществлять контроль за состоянием

пациента во время инфузии и в течение не менее 30 минут после введения дозы препарата.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств в медицинской документации пациента следует четко фиксировать наименование и номер серии применяемого лекарственного препарата.

ИБЛ/пневмонит

При применении препарата Датровэй сообщалось о случаях развития ИБЛ, включая пневмонит (см. раздел 4.8). Были зарегистрированы случаи с летальным исходом.

Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о кашле, одышке, лихорадке и/или о возникновении любых новых или усилении имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы. Пациентов необходимо наблюдать для выявления признаков и симптомов ИБЛ/пневмонита. Данные, свидетельствующие о развитии ИБЛ/пневмонита, должны быть незамедлительно проанализированы. 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). Следует приостановить терапию препаратом Датровэй 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 как минимум 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 Датровэй (см. раздел 4.2).

Пациенты с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита могут иметь повышенный риск развития данной нежелательной реакции и должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Кератит

При применении препарата Датровэй возможно развитие нежелательных явлений со стороны глазной поверхности, включая кератит. Признаки и симптомы кератита могут включать сухость глаз, повышенное слезотечение, светобоязнь и нарушение зрения (см. раздел 4.8). Большинство этих явлений были легкой или умеренной степени тяжести.

Для профилактики кератита пациентам рекомендуется ежедневно по несколько раз в день использовать увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов. Пациентам также рекомендуется воздержаться от ношения контактных линз без прямых указаний офтальмолога. В случае появления новых или ухудшения имеющихся признаков и симптомов со стороны глаз, которые могут указывать на кератит, пациента следует немедленно направить к офтальмологу. Необходимо наблюдать за состоянием пациента на предмет развития кератита и, в случае подтверждения диагноза, следует приостановить терапию, снизить дозу или прекратить терапию препаратом Датровэй (см. раздел 4.2).

Стоматит

При применении препарата Датровэй сообщалось о случаях развития стоматита, включая изъязвление слизистой оболочки полости рта и мукозит полости рта.

В дополнение к соблюдению стандартных правил гигиены полости рта, в начале и на протяжении всего периода лечения препаратом Датровэй рекомендуется ежедневно использовать ополаскиватель для полости рта, содержащий глюкокортикостероиды (например, пероральный раствор дексаметазона 0,1 мг/мл 4 раза в сутки или аналогичный ополаскиватель) для профилактики и лечения стоматита. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность применения противогрибковых препаратов в соответствии с местными руководствами. При отсутствии ополаскивателя для полости рта, содержащего глюкокортикостероиды, рекомендуется использовать ополаскиватели для полости рта (например, не содержащие спирт и/или содержащие бикарбонат) в соответствии с местными руководствами. Также можно рассмотреть возможность использования кусочков льда или ледяной воды, удерживаемой во рту на протяжении инфузии. При развитии стоматита можно увеличить частоту полосканий полости рта и/или использовать другие местные средства лечения. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует приостановить терапию, снизить дозу или прекратить

терапию препаратом Датровэй (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, и имеющихся знаний о механизме действия препарата Датровэй предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I может нанести вред эмбриону и плоду при введении препарата беременной женщине (см. раздел 4.6).

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Датровэй

Клинических исследований взаимодействия с лекарственным препаратом Датровэй не проводили.

На основании физиологически обоснованной фармакокинетической модели предполагают, что совместное применение с ритонавиром, двойным ингибитором OATP1B/CYP3A, или итраконазолом, мощным ингибитором изофермента CYP3A, не будет приводить к клинически значимому повышению экспозиции датопотамаба дерукстекана или высвобожденного ингибитора топоизомеразы I (DXd). При совместном применении препарата Датровэй с ингибиторами OATP1B или CYP3A коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Не ожидается клинически значимого взаимодействия с ингибиторами транспортеров гликопротеина P (P-gp), MATE2-K, MRP1 или BCRP (см. раздел 5.2).

Влияние препарата Датровэй на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Результаты исследований *in vitro* показывают, что DXd не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты CYP450 (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

До начала применения препарата Датровэй у женщин с детородным потенциалом следует исключить беременность.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 7 месяцев после введения последней дозы препарата Датровэй.

Мужчинам, ведущим половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом, следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 4 месяцев после введения последней дозы препарата Датровэй.

Беременность

Данные по применению препарата Датровэй у беременных женщин отсутствуют. Однако на основании данных, полученных в исследованиях на животных, и имеющихся знаний о механизме действия препарата Датровэй предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I может нанести вред эмбриону и плоду при введении препарата беременной женщине (см. разделы 4.4 и 5.3).

Препарат Датровэй 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.

Лактация

Данные о проникновении препарата Датровэй 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 Датровэй. Грудное вскармливание можно начинать не ранее чем через 1 месяц после окончания лечения.

Фертильность

Специальных исследований влияния датопотамаба дерукстекана на фертильность не

проводили. Согласно результатам исследований токсичности на животных, препарат

Датровэй может нарушать репродуктивную функцию и фертильность у животных.

Неизвестно, проникает ли датопотамаб дерукстекан или его метаболиты в семенную жидкость. Перед началом лечения пациентам мужского пола рекомендуется проконсультироваться со специалистом по вопросам 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 Датровэй.

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

Препарат Датровэй может оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в случаях, когда они испытывают утомляемость или нарушения зрения во время лечения препаратом Датровэй (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Объединенная популяция для оценки безопасности отражает экспозицию препарата Датровэй в дозе 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 недели у 927 пациентов в клинических исследованиях TROPION-PanTumor01 (NCT03401385), TROPION-Lung05 (NCT04484142), TROPION-Lung01 (NCT04656652) и TROPION-Breast01 (NCT05104866), включавшая 484 пациента с НМРЛ и 443 пациента с раком молочной железы. Среди этих пациентов 43,8 % пациентов получали препарат в течение более 6 месяцев, 11,0 % пациентов получали препарат в течение более 12 месяцев, при этом медиана продолжительности лечения составила 5,5 месяца (диапазон: от 0,7 до 29,9 месяцев). В этой объединенной популяции для оценки безопасности наиболее частыми (≥ 20 %) нежелательными реакциями были стоматит (60,5 %), тошнота (51,3 %), утомляемость (44,2 %), алоpecia (37,9 %), запор (27,3 %), снижение аппетита (22,3 %) и рвота (21,5 %).

НМРЛ

НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Безопасность препарата Датровэй была оценена на основании объединенного анализа данных 125 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, принимавших участие в

исследованиях TROPION-Lung05, TROPION-Lung01 и TROPION-PanTumor01. Среди этих пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR медиана продолжительности лечения составила 6,1 месяца (диапазон: от 0,7 до 20,6 месяцев).

Среди 125 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR медиана возраста составила 63 года (диапазон: 36–81 год), 56 % пациентов были в возрасте старше 65 лет, 62 % пациентов были женского пола; 66 % пациентов были монголоидной расы, 26 % – европеоидной расы, 0,8 % – негроидной расы, 4,8 % – других рас; 91,2 % были неиспанского происхождения.

Серьезные нежелательные реакции отмечались у 4 % пациентов, получавших препарат Датровэй. К серьезным нежелательным реакциям у пациентов, получавших препарат Датровэй, относились стоматит (2,4 %), кератит (0,8 %), утомляемость (0,8 %).

У 3,2 % пациентов терапия препаратом Датровэй была прекращена, из них в 2,4 % случаев терапия прекращена вследствие развития ИБЛ, а в 0,8 % случаев – вследствие развития кератита. У 20,8 % пациентов, получавших препарат Датровэй, терапия была приостановлена из-за развития нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 2 %), приводившими к приостановке терапии, были стоматит, утомляемость и анемия. Снижение дозы препарата потребовалось у 18,4 % пациентов, получавших препарат Датровэй. Наиболее частой нежелательной реакцией (> 2 %), приводившей к снижению дозы, был стоматит.

Наиболее частыми (≥ 20 %) нежелательными реакциями, включая отклонения лабораторных показателей, были стоматит, тошнота, алопеция, утомляемость, снижение уровня гемоглобина и запор.

Рак молочной железы

ГР+/HER2-отрицательный рак молочной железы. Исследование TROPION-Breast01

Безопасность препарата Датровэй была оценена по данным 360 пациентов с неоперабельным или метастатическим раком молочной железы, которые получили, как минимум, одну дозу (6 мг/кг) препарата Датровэй в исследовании TROPION-Breast01 (см. раздел 5.1). Препарат Датровэй вводили в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели. Медиана продолжительности лечения составила 6,7 месяца (диапазон: от 0,7 до 16,1 месяца) у пациентов, получавших препарат Датровэй, и 4,1 месяца (диапазон: от 0,2 до 17,4 месяца) у пациентов, получавших химиотерапию.

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 3,1 % пациентов, получавших препарат Датровэй. К серьезным нежелательным реакциям у пациентов, получавших препарат Датровэй, относились ИБЛ (1,1 %), рвота (0,6 %), диарея (0,6 %) и анемия (0,6 %).

Летальные исходы вследствие развития нежелательных реакций были зарегистрированы у 0,3 % пациентов и являлись следствием развития ИБЛ.

У 2,5 % пациентов терапия препаратом Датровэй была прекращена. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прекращению применения препарата, были ИБЛ (1,4 %) и утомляемость (0,6 %). У 10,0 % пациентов, получавших препарат Датровэй, терапия была приостановлена из-за развития нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 1\%$), приводившими к приостановке терапии, были утомляемость (1,7 %), стоматит (1,7 %), кератит (1,4 %), инфузионные реакции (1,4 %) и ИБЛ (1,1 %). Снижение дозы препарата потребовалось у 18,6 % пациентов, получавших препарат Датровэй. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($> 2\%$), приводившими к снижению дозы, были стоматит (13,3 %), утомляемость (3,1 %) и тошнота (2,5 %).

Наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями были стоматит, тошнота, утомляемость, алопеция, запор, сухость глаз и рвота.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам Медицинского словаря для нормативно-правовой 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене EGFR в исследованиях TROPION-Lung05, TROPION-Lung01 и TROPION-PanTumor01

Системно-органный класс согласно MedDRA/ предпочтительный термин или групповой термин	Препарат Датровэй n = 125		
	Частота	Все степени тяжести (%)	Степени тяжести 3–4 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Очень часто	16 (12,8)	7 (5,6)
Нарушения метаболизма и питания			
Снижение аппетита	Очень часто	21 (16,8)	2 (1,6)
Нарушения со стороны органа зрения			

Препарат Дагровэй

Системно-органный класс согласно MedDRA/ предпочтительный термин или групповой термин	n = 125		
	Частота	Все степени тяжести (%)	Степени тяжести 3–4 (%)
Сухость глаз	Очень часто	16 (12,8)	0
Повышенное слезотечение	Часто	6 (4,8)	0
Кератит ¹	Часто	12 (9,6)	2 (1,6)
Конъюнктивит	Часто	4 (3,2)	0
Нечеткость зрения	Часто	9 (7,2)	0
Нарушение зрения ²	Нечасто	1 (0,8)	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
ИБЛ ³	Часто	5 (4,0)	1 (0,8)
Желудочно-кишечные нарушения			
Стоматит ⁴	Очень часто	86 (68,8)	11 (8,8)
Тошнота	Очень часто	63 (50,4)	0
Запор	Очень часто	37 (29,6)	0
Рвота	Очень часто	20 (16,0)	1 (0,8)
Диарея	Очень часто	15 (12,0)	0
Сухость во рту	Часто	3 (2,4)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Алопеция	Очень часто	61 (48,8)	1 (0,8)
Сыпь ⁵	Очень часто	20 (16,0)	0
Зуд	Очень часто	15 (12,0)	0
Сухость кожи ⁶	Часто	11 (8,8)	0
Гиперпигментация кожи ⁷	Часто	5 (4,0)	0
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Утомляемость ⁸	Очень часто	51 (40,8)	5 (4,0)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			
Инфузионная реакция ⁹	Очень часто	15 (12,0)	0

Степень тяжести нежелательных реакций определяли согласно критериям NCI CTCAE версии 5.0.

¹ Включает кератит, точечный кератит, язвенный кератит.

² Включает нарушение зрения, снижение остроты зрения.

- 3 ИБЛ включает явления, о которых сообщил исследователь и которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата Датровэй: ИБЛ, пневмонит, дыхательная недостаточность, пневмоцистная пневмония, пневмония, бактериальная пневмония, легочная токсичность.
- 4 Включает стоматит, боль в ротоглотке, изъязвление слизистой оболочки полости рта, одинофагию, боль в полости рта, глоссит, воспаление глотки, афтозную язву.
- 5 Включает сыпь, зудящую сыпь, макулопапулезную сыпь.
- 6 Включает сухость кожи, ксероз.
- 7 Включает гиперпигментацию кожи, нарушение пигментации, изменение цвета кожи.
- 8 Включает утомляемость, астению, вялость, недомогание.
- 9 Термин «инфузионная реакция» включает любую реакцию (реакцию, связанную с инфузией, сыпь, зуд, анафилактическую реакцию, бронхоспазм, лихорадку, макулопапулезную сыпь, крапивницу, озноб), возникшую в день введения препарата Датровэй.

Таблица 4. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с неоперабельным или метастатическим раком молочной железы

Системно-органный класс согласно MedDRA/ предпочтительный термин или групповой термин	Препарат Датровэй n = 360			Химиотерапия n = 351		
	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						
Анемия	Очень часто	56 (15,6)	9 (2,5)	Очень часто	86 (24,5)	12 (3,4)
Нарушения метаболизма и питания						
Снижение аппетита	Очень часто	57 (15,8)	5 (1,4)	Очень часто	56 (16,0)	3 (0,9)
Нарушения со стороны органа зрения						
Сухость глаз	Очень часто	87 (24,2)	2 (0,6)	Очень часто	46 (13,1)	0
Кератит ¹	Очень часто	67 (18,6)	2 (0,6)	Часто	32 (9,1)	0

Системно-органный класс согласно MedDRA/ предпочтительный термин или групповой термин	Препарат Датровэй Химиотерапия					
	n = 360			n = 351		
	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)
Конъюнктивит ²	Часто	34 (9,4)	1 (0,3)	Часто	6 (1,7)	0
Блефарит	Часто	27 (7,5)	0	Часто	6 (1,7)	0
Повышенное слезотечение	Часто	26 (7,2)	0	Нечасто	3 (0,9)	0
Дисфункция мейбомиевых желез	Часто	24 (6,7)	0	Часто	6 (1,7)	0
Нечеткость зрения	Часто	13 (3,6)	0	Нечасто	3 (0,9)	0
Светобоязнь	Нечасто	3 (0,8)	0	Частота неизвестна	0	0
Нарушение зрения ³	Нечасто	3 (0,8)	0	Нечасто	1 (0,3)	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						
ИБЛ ⁴	Часто	12 (3,3)	2 (0,6)	Частота неизвестна	0	0
Желудочно-кишечные нарушения						
Стоматит ⁵	Очень часто	211 (58,6)	25 (6,9)	Очень часто	61 (17,4)	9 (2,6)
Тошнота	Очень часто	201 (55,8)	5 (1,4)	Очень часто	95 (27,1)	2 (0,6)
Запор	Очень часто	121 (33,6)	1 (0,3)	Очень часто	60 (17,1)	0
Рвота	Очень часто	86 (23,9)	4 (1,1)	Очень часто	41 (11,7)	4 (1,1)
Диарея	Очень часто	38 (10,6)	2 (0,6)	Очень часто	66 (18,8)	5 (1,4)
Сухость во рту	Часто	19 (5,3)	1 (0,3)	Часто	6 (1,7)	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей						

Системно-органный класс согласно MedDRA/ предпочтительный термин или групповой термин	Препарат Датровэй Химиотерапия					
	n = 360			n = 351		
	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)	Частота	Все степени тяжести (%)	Степень тяжести 3 или 4 (%)
Алопеция	Очень часто	136 (37,8)	0	Очень часто	78 (22,2)	0
Сыпь ⁶	Очень часто	47 (13,1)	0	Часто	13 (3,7)	1 (0,3)
Сухость кожи ⁷	Часто	23 (6,4)	0	Часто	7 (2,0)	0
Зуд	Часто	22 (6,1)	1 (0,3)	Часто	6 (1,7)	0
Гиперпигментация кожи ⁸	Часто	16 (4,4)	0	Часто	4 (1,1)	0
Мадароз	Часто	7 (1,9)	0	Нечасто	1 (0,3)	0
Общие нарушения и реакции в месте введения						
Утомляемость ⁹	Очень часто	160 (44,4)	15 (4,2)	Очень часто	139 (39,6)	13 (3,7)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур						
Инфузионная реакция ¹⁰	Часто	32 (8,9)	1 (0,3)	Часто	11 (3,1)	0

Степень тяжести нежелательных реакций определяли согласно критериям NCI CTCAE версии 5.0.

- ¹ Включает кератит, точечный кератит, язвенный кератит.
- ² Включает конъюнктивит, поражение конъюнктивы, гиперемию конъюнктивы, раздражение конъюнктивы.
- ³ Включает нарушение зрения, снижение остроты зрения.
- ⁴ ИБЛ включает явления, о которых сообщил исследователь и которые были расценены как ИБЛ, связанная с применением препарата Датровэй: ИБЛ, пневмония, бактериальная пневмония, пневмонит.
- ⁵ Включает стоматит, афтозную язву, глоссит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, одинофагию, боль в полости рта, боль в ротоглотке, воспаление глотки.
- ⁶ Включает сыпь, эритематозную сыпь, макулопапулезную сыпь, зудящую сыпь.
- ⁷ Включает сухость кожи, ксероз.
- ⁸ Включает гиперпигментацию кожи, нарушение пигментации, изменение цвета кожи.
- ⁹ Включает утомляемость, астению, вялость, недомогание.

¹⁰ Термин «инфузионная реакция» включает любую реакцию (реакцию, связанную с инфузией, бронхоспазм, озноб, зуд, лихорадку, сыпь, макулопапулезную сыпь, крапивницу), возникшую в день введения препарата Датровэй.

Описание отдельных нежелательных реакций

ИБЛ/пневмонит

В объединенной популяции пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR развитие ИБЛ отмечалось у 4 % пациентов, при этом у 0,8 % пациентов – 1 степени тяжести, у 2,4 % – 2 степени тяжести и у 0,8 % – 3 степени тяжести. Медиана времени до первого эпизода ИБЛ составила 2,8 месяца (диапазон: от 1,5 до 5,5 месяцев).

В объединенной популяции пациентов с раком молочной железы по данным независимой оценки ИБЛ была зарегистрирована у 2,9 % пациентов, получавших препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг. Большинство случаев ИБЛ были 1 степени (1,1 %) и 2 степени (0,9 %) тяжести. ИБЛ 3 степени тяжести была отмечена у 0,7 % пациентов, а случаев ИБЛ 4 степени тяжести зарегистрировано не было. ИБЛ 5 степени тяжести была зарегистрирована у 0,2 % пациентов. Медиана времени до первого эпизода ИБЛ составила 2,5 месяца (диапазон: от 1,1 до 8,3 месяцев) (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Кератит

В объединенной популяции пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR кератит отмечался у 9,6 % пациентов, при этом у 4,8 % пациентов наблюдались реакции 1 степени тяжести, у 3,2 % пациентов – 2 степени тяжести и у 1,6 % пациентов – 3 степени тяжести. Медиана времени до развития кератита составила 7,3 месяца (диапазон: от 1,4 до 19,1 месяца).

В объединенной популяции пациентов с раком молочной железы кератит был зарегистрирован у 16,7 % пациентов, получавших препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг, при этом у 12,9 % пациентов наблюдались реакции 1 степени тяжести, у 3,2% пациентов – 2 степени тяжести и у 0,7 % пациентов – 3 степени тяжести. Случаи кератита 4 степени тяжести не отмечались. Медиана времени до развития нежелательной реакции составила 4,04 месяца (диапазон: от 0,33 до 16,2 месяца). Из-за развития кератита терапия была прекращена у 0,2 % пациентов (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Стоматит

В объединенной популяции пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR стоматит отмечался у 69 % пациентов, при этом у 35 % пациентов наблюдались реакции 1 степени тяжести, у 25 % – 2 степени тяжести и у 8,8 % – 3 степени тяжести. Медиана времени до первого

эпизода составила 0,5 месяца (диапазон: от 0,03 до 7,6 месяцев).

В объединенной популяции пациентов с раком молочной железы стоматит был зарегистрирован у 63,7 % пациентов, получавших препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг, при этом у 29,3 % пациентов наблюдались реакции 1 степени тяжести, у 26,6 % пациентов – 2 степени тяжести, у 7,7 % пациентов – 3 степени тяжести и у 0,1 % пациентов – 4 степени тяжести. Медиана времени до развития нежелательной реакции составила 0,6 месяцев (диапазон: от 0,03 до 8,8 месяцев). Из-за развития стоматита терапия была прекращена у 0,5 % пациентов (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Иммуногенность

Как и все белковые препараты, данный лекарственный препарат обладает потенциалом иммуногенности. При медиане периода лечения 5,5 месяцев в клинических исследованиях среди пациентов, получавших препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг, частота образования антител к датопотамабу дерукстекану составила 16 % (146/912), а частота образования нейтрализующих антител к датопотамабу дерукстекану составила 2,5 % (23/912). Наличие антител к препарату не оказывало явного влияния на фармакокинетику или эффективность датопотамаба дерукстекана. Клинически значимого влияния на безопасность датопотамаба дерукстекана не наблюдалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Информация о передозировке датопотамаба дерукстекана отсутствует. В случае

передозировки следует наблюдать за пациентами и проводить соответствующую поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX35.

Механизм действия

Препарат Датровэй, датопотамаб дерукстекан, является конъюгатом антитела к TROP2 с лекарственным средством. Антитело представляет собой гуманизированный IgG1 к рецептору TROP2, который связан с дерукстеканом – ингибитором топоизомеразы I (DXd), с помощью расщепляемого линкера на основе тетрапептида. В плазме крови конъюгат остается стабильным. После связывания с рецепторами TROP2 на опухолевых клетках датопотамаб дерукстекан подвергается интернализации и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, которые активируются в опухолевых клетках. После высвобождения проникающий через мембрану ингибитор топоизомеразы I вызывает повреждение ДНК и апоптоз клеток опухоли. Ингибитор топоизомеразы I, производное экзатекана, примерно в 10 раз эффективнее SN-38, активного метаболита иринотекана.

Фармакодинамические эффекты

Введение доз датопотамаба дерукстекана в диапазоне от 0,27 до 10 мг/кг не оказывало клинически значимого эффекта на скорректированный интервал QT (QTc) в открытом исследовании с участием 195 пациентов с НМРЛ.

Клиническая эффективность и безопасность

НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Эффективность препарата Датровэй у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене EGFR оценивали в подгрупповом анализе пациентов, включенных в два клинических исследования: TROPION-Lung05 и TROPION-Lung01.

Исследование TROPION-Lung05

Исследование TROPION-Lung05 – международное, многоцентровое, несравнительное, открытое исследование с участием 137 пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями, в том числе с мутацией в гене EGFR. Пациенты должны были ранее получать химиотерапию на основе препаратов платины и терапию, направленную на EGFR. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, требовавшего терапии глюкокортикостероидами, наличием ИБЛ/пневмонита на момент включения в исследование или клинически значимого заболевания роговицы при скрининге. Также в исследование не включали пациентов с нелеченными или симптомными метастазами в головном мозге и пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла. Пациенты получали препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания.

Первичной конечной точкой по оценке эффективности была частота объективного ответа (ЧОО) согласно независимой централизованной оценке в заслепленном режиме (BICR) в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1. Вторичные конечные точки по оценке эффективности включали длительность ответа (ДО). Среди пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR (n = 78) медиана возраста составила 63 года (диапазон: 36-77 лет); 42 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше; 67 % пациентов были женского пола; 26 % пациентов были представителями европеоидной расы, 71 % – представителями монголоидной расы, 2,6 % были испанского/латиноамериканского происхождения; у 31 % пациентов функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов, а у 69 % – 1 балл; у 98,7 % был подтвержден неплоскоклеточный рак, и у 1,3 % – плоскоклеточный рак; на исходном уровне у 15,4 % пациентов были метастазы в печени, у 27 % – метастазы в головном мозге.

По поводу местнораспространенного или метастатического рака 5,1 % пациентов ранее получили 1 линию системной терапии, 30,8 % пациентов ранее получили 2 линии системной терапии, а 64,1 % пациентов – 3 и более линий системной терапии. Все пациенты ранее получали терапию, направленную на EGFR, и химиотерапию на основе препаратов платины, 32,1 % пациентов ранее получали терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

Краткий обзор результатов оценки эффективности представлен в таблице 5.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности согласно BICR у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене EGFR в исследовании TROPION-Lung05

Показатель эффективности	TROPION-Lung05 n = 78
Частота объективного ответа (95 % ДИ)	43,6 % (32,4–55,3)
Полный ответ	5,1 %
Частичный ответ	38,5 %
Длительность ответа¹	
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	7 (4,2–10,2)
≥ 6 месяцев	55,6 %
≥ 9 месяцев	41,7 %
≥ 12 месяцев	29,2 %

ДИ – доверительный интервал

¹ Оценка методом Каплана-Мейера с использованием только подтвержденных ответов

Исследование TROPION-Lung01

Результаты исследования TROPION-Lung05 были подтверждены данными поискового подгруппового анализа исследования TROPION-Lung01 – международного, многоцентрового, рандомизированного, открытого исследования с активным контролем, в котором участвовали 604 пациента с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ. Пациенты с установленными активирующими мутациями, в том числе с мутациями в гене EGFR, должны были ранее получать терапию, направленную на EGFR, и химиотерапию на основе препаратов платины. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, потребовавшего лечения глюкокортикостероидами, наличием ИБЛ/пневмонита на момент включения в исследование или клинически значимого заболевания роговицы при скрининге. Также в исследование не включали пациентов с нелеченными или симптомными метастазами в головном мозге, и пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Пациенты были рандомизированы для получения препарата Датровэй в дозе 6 мг/кг или доцетаксела 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Визуализационную оценку опухоли проводили каждые 6 недель, а проведение КТ/МРТ головного мозга на

исходном уровне было обязательным для всех пациентов.

Двойными первичными показателями по оценке эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая оценивалась согласно BICR в соответствии с критериями RECIST версии 1.1, и общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками были подтвержденная ЧОО и ДО.

Среди 84 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR (39 пациентов в группе препарата Датровэй и 45 пациентов в группе доцетаксела) исходные демографические данные и характеристики заболевания были схожими в группах лечения. В группе препарата Датровэй медиана возраста составила 62 года (диапазон: 39–81 год); 46 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше; 54 % пациентов были женского пола; 18 % пациентов были представителями европеоидной расы, 2,6 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами, 67 % – представителями монголоидной расы; 87,2 % были не испанского/латиноамериканского происхождения; у 38 % функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов, а у 62 % – 1 балл; у 97,4 % был подтвержден неплоскоклеточный рак, и у 2,6 % – плоскоклеточный рак; на исходном уровне у 31 % пациентов были метастазы в печени, и у 39 % – метастазы в головном мозге.

В группе препарата Датровэй 8 % пациентов ранее получили 1 линию системной терапии, 51 % – 2 линии системной терапии, а 41 % – 3 и более линий системной терапии по поводу местнораспространенного или метастатического рака. Все пациенты ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины, 95 % ранее получали терапию, направленную на EGFR, а 23 % пациентов ранее получали терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

Медиана ВБП согласно BICR составила 6,8 месяца (95 % ДИ: 4,2–8,2) в группе препарата Датровэй и 2,7 месяца (95 % ДИ: 1,5–4,4) в группе доцетаксела, при этом ОР составило 0,39 (95 % ДИ: 0,22–0,69). Медиана ОВ составила 15,6 месяца (95 % ДИ: 12–16,9) в группе препарата Датровэй и 12,8 месяца (95 % ДИ: 6,9–17,2) в группе доцетаксела, при этом ОР составило 0,78 (95 % ДИ: 0,45–1,35). ЧОО составила 41 % (95 % ДИ: 25,6–57,9) в группе препарата Датровэй и 8,9 % (95 % ДИ: 2,5–21,2) в группе доцетаксела. Медиана ДО составила 6,9 месяцев (95 % ДИ: 2,9–не поддается оценке) в группе препарата Датровэй и не поддавалась оценке в группе доцетаксела ввиду небольшого числа пациентов, ответивших на лечение.

Пациенты пожилого возраста

Из 125 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене EGFR, участвовавших в клинических исследованиях и получавших препарат Датровэй, 44 % были в возрасте 65 лет и старше, а

10,4 % – в возрасте 75 лет и старше. Клинически значимых различий показателей эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и более молодых пациентов не отмечалось.

Рак молочной железы

ГР+/HER2-отрицательный рак молочной железы

Исследование TROPION-Breast01

Эффективность препарата Датровэй оценивали в исследовании TROPION-Breast01, многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании с участием 732 пациентов с неоперабельным или метастатическим ГР+, HER2-отрицательным (ИГХ 0, ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-) раком молочной железы. У пациентов должно было быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне эндокринной терапии или противопоказания к ней. Пациенты должны были получить 1–2 предшествующие линии химиотерапии по поводу неоперабельного или метастатического заболевания.

В исследование включали пациентов с клинически неактивными метастазами в головном мозге. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита, потребовавшего терапии глюкокортикостероидами, наличием ИБЛ/пневмонита на момент включения в исследование или клинически значимого заболевания роговицы при скрининге, а также пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG > 1 балла.

Всего 732 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Датровэй в дозе 6 мг/кг (n = 365) в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели или химиотерапии по выбору врача (n = 367, эрибулин 59,9 %, капецитабин 20,7 %, винорелбин 10,4 % или гемцитабин 9,0 %) до развития неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. Рандомизация проводилась со стратификацией по количеству предшествующих линий химиотерапии (одна или две), предшествующей терапии ингибитором CDK4/6 (да или нет) и географическому региону. Визуализационную оценку опухоли проводили каждые шесть недель до прогрессирования заболевания.

Двойными первичными показателями по оценке эффективности были ВВП согласно BICR в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 и ОБ. Вторичными конечными точками были подтвержденная ЧОО, ДО и ЧКЗ.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были схожими в группах лечения. Медиана возраста составила 55 лет (диапазон: 28–86 лет); 22,3 % пациентов были в возрасте старше 65 лет, 98,8 % пациентов были женского пола; 47,8 % пациентов были представителями европеоидной расы, 1,5 % – представителями негроидной расы или афроамериканцами, 40,7 % пациентов – представителями монголоидной расы и 11,3 %

пациентов – латиноамериканского/испанского происхождения, у 57 % пациентов функциональный статус по шкале ECOG составил 0 баллов и у 42,3 % пациентов – 1 балл; у 97,3 % пациентов были висцеральные метастазы, у 71,9 % пациентов – метастазы в печени и у 7,9 % пациентов – стабильные метастазы в головном мозге на исходном уровне на момент рандомизации.

Всего 60,2 % пациентов получали предшествующую эндокринную терапию в качестве (нео)адьювантной терапии, 88,5 % пациентов получали предшествующую эндокринную терапию по поводу неоперабельного или метастатического заболевания, и все пациенты ранее получали химиотерапию по поводу неоперабельного или метастатического заболевания. В целом, 80,7 % пациентов ранее получали таксаны, а 63,8 % пациентов – антрациклины. Один предшествующий режим химиотерапии по поводу неоперабельного или метастатического заболевания получили 62 % пациентов, а 37,7 % пациентов получили два предшествующих режима терапии. Терапию ингибитором CDK4/6 ранее получали 82,5 % пациентов.

В исследовании была достигнута первичная конечная точка: было продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение ВБП у пациентов, рандомизированных в группу препарата Датровэй, по сравнению с группой химиотерапии. Данные по ОВ на момент первичного промежуточного анализа были незрелыми (23,4 %).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 6 и на рисунке 1.

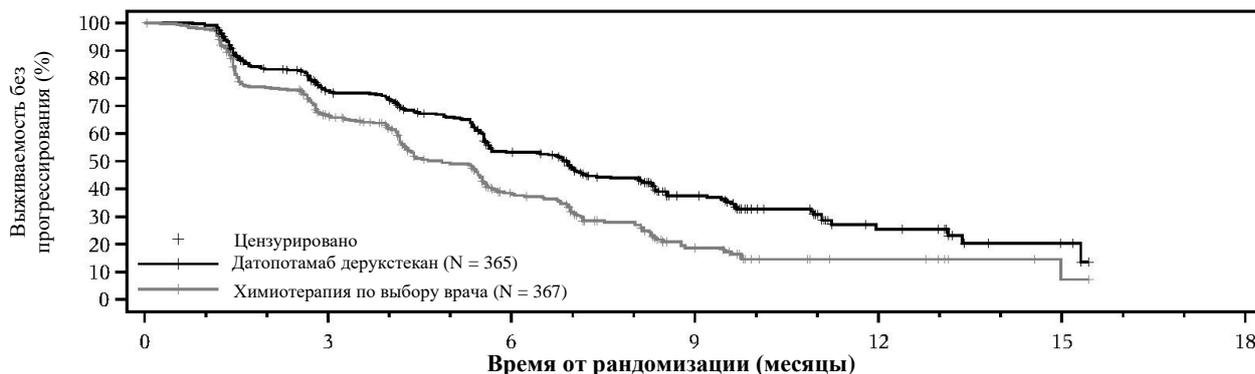
Таблица 6. Результаты оценки эффективности согласно BICR в исследовании TROPION-Breast01

Показатель эффективности	Препарат Датровэй (n = 365)	Химиотерапия (n = 367)
ВБП		
Количество событий (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	6,9 (5,7–7,4)	4,9 (4,2–5,5)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,63 (0,52–0,76)	
Значение p ¹	< 0,0001	
ЧОО		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95 % ДИ	31,4–41,3	18,6–27,2
Частота наилучшего объективного ответа		
Полный ответ, n (%)	2 (0,5)	0

Показатель эффективности	Препарат Датровэй	Химиотерапия
	(n = 365)	(n = 367)
Частичный ответ, n (%)	131 (35,9)	84 (22,9)
Стабилизация заболевания, n (%) ²	168 (46,0)	176 (48,0)
ДО		
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	6,7 (5,6–9,8)	5,7 (4,9–6,8)
ЧКЗ³	275 (75,3)	234 (63,8)

- ¹ Предопределенная граница значения p составила 0,01.
- ² Стабилизацию заболевания регистрировали через ≥ 5 недель после рандомизации.
- ³ ЧКЗ через 12 недель определяли как долю пациентов, у которых был подтвержден полный или частичный ответ или наблюдалась стабилизация заболевания в течение не менее 11 недель после рандомизации без последующей противоопухолевой терапии согласно критериям RECIST версии 1.1.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера для ВБП согласно BICR в исследовании TROPION-Breast01



Число пациентов с риском	0	3	6	9	12	15	18
Датопотамаб дерукстекан (N = 365)	365	249	158	66	15	4	0
Химиотерапия по выбору врача (N = 367)	367	205	93	26	8	1	0

Улучшение ВБП согласно BICR было сопоставимым в заранее определенных подгруппах пациентов, включая географический регион, предшествующее применение ингибитора CDK4/6 и предшествующую линию терапии.

Из 365 пациентов, рандомизированных для получения препарата Датровэй в дозе 6 мг/кг, 24,9 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Общих различий в эффективности терапии у пациентов в возрасте 65 лет и старше и более молодых пациентов выявлено не было.

Пациенты пожилого возраста

Из 927 пациентов, получавших препарат Датровэй в дозе 6 мг/кг в клинических исследованиях, 32,8 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Клинически значимых различий в отношении безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и более молодых пациентов выявлено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика датопотамаба дерукстекана была оценена у 729 пациентов.

При применении препарата Датровэй в рекомендуемой дозе средние геометрические значения (коэффициент вариации [CV]%) C_{max} датопотамаба дерукстекана и DXd составили соответственно 154 мкг/мл (20,3 %) и 2,82 нг/мл (58,1 %), и значения AUC составили соответственно 671 мкг·сутки/мл (31,4 %) и 18,5 нг·сутки/мл (42,6 %) после введения первой дозы препарата в 1 цикле.

Распределение

Равновесный объем распределения датопотамаба дерукстекана составляет 3,52 л.

В диапазоне концентраций от 10 до 100 нг/мл средняя степень связывания DXd с белками плазмы крови человека *in vitro* составила от 96,8 до 98,0 %, а соотношение концентраций DXd в крови и плазме составило 0,59–0,62.

Биотрансформация

Датопотамаб дерукстекан подвергается внутриклеточному расщеплению лизосомальными ферментами с высвобождением DXd.

Ожидается, что гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к рецептору TROP2 будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты по катаболическим путям, аналогичным таковым для эндогенного IgG.

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

Элиминация

Клиренс датопотамаба дерукстекана составил 0,57 л/сутки. Медиана периода полувыведения ($t_{1/2}$) датопотамаба дерукстекана составила 4,82 дня, а медиана кажущегося периода полувыведения ($t_{1/2}$) высвободившегося DXd – примерно 5,50 дней. В условиях *in vitro* DXd являлся субстратом транспортеров P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 и BCRP. Не наблюдалось признаков накопления датопотамаба дерукстекана при применении в дозе 6 мг/кг между 1 и 3 циклами.

После внутривенного введения DXd крысам и обезьянам основным путем элиминации было выделение в желчь с выведением через кишечник. DXd был наиболее распространенным компонентом, обнаруженным в моче, кале и желчи.

Линейность/нелинейность

Экспозиция датопотамаба дерукстекана и высвобождаемого DXd при внутривенном введении увеличивалась дозопропорционально в диапазоне доз от 4 до 10 мг/кг (примерно в 0,7–1,7 раз выше рекомендуемой дозы).

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Возраст (26–86 лет), расовая принадлежность (монголоидная раса, европеоидная раса, негроидная раса и другие), регион/страна (Япония, материковая часть Китая, США, Европа и остальные страны), масса тела (35,6–156 кг) и пол не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию датопотамаба дерукстекана или DXd.

Нарушение функции почек

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводили. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа с включением пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести ($КК \geq 30$ и < 90 мл/мин) фармакокинетика датопотамаба дерукстекана или DXd не изменялась при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией почек ($КК \geq 90$ мл/мин).

Нарушение функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводили. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа с включением пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (концентрация общего билирубина \leq ВГН и повышение активности АСТ $>$ ВГН или концентрация общего билирубина > 1 и до $1,5 \times$ ВГН при любой активности АСТ) фармакокинетика датопотамаба дерукстекана или DXd не изменялась при нарушении функции печени легкой степени по сравнению с нормальной функцией печени. Данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (концентрация общего билирубина $> 1,5$ и до $3 \times$ ВГН при любой активности АСТ) или тяжелой степени (концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН при любой активности АСТ), позволяющие сделать выводы о клиническом влиянии этих изменений, ограничены.

Исследования взаимодействий с лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику датопотамаба дерукстекана

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

На основании физиологически обоснованной фармакокинетической модели ожидается, что сопутствующее применение с ритонавиром (по 200 мг два раза в сутки с 17-го дня 2-го цикла по 21-й день 3-го цикла), двойным ингибитором OATP1B/CYP3A, приведет к увеличению экспозиции (AUC) DXd на 24–34 %. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

На основании физиологически обоснованной фармакокинетической модели ожидается, что сопутствующее применение с итраконазолом (по 200 мг два раза в сутки с 17-го дня 2-го цикла по 21-й день 3-го цикла), мощным ингибитором изофермента CYP3A, приведет к увеличению экспозиции (AUC) DXd на 20–22 %. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия с ингибиторами транспортеров P-gp, MATE2-K, MRP1 или BCRP.

Влияние датопотамаба дерукстекана на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Результаты исследований *in vitro* показывают, что DXd не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты CYP450, включая CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A. Результаты исследований *in vitro* показывают, что DXd 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 значения C_{max} DXd, достигаемой в равновесном состоянии (0,0053 мкмоль/л) при введении препарата в дозе 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. Не ожидается клинически значимого взаимодействия с субстратами транспортеров OAT1 или OATP1B1.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические и/или фармакологические данные, полученные в исследованиях на животных

В 3-месячном исследовании токсичности при повторном введении датопотамаб дерукстекан вводили крысам 1 раз в 3 недели в дозах до 200 мг/кг (примерно в 29 раз превышающих клиническую дозу 6 мг/кг на основе значений AUC). Наблюдались вызванные токсичностью изменения в органах лимфатической и кроветворной систем (тимус, селезенка и костный мозг), кишечнике, легких, почках, коже, половых органах

самцов (яички и придатки яичек), половых органах самок (яичники и вагина) и резцах.

Легочная токсичность наблюдалась при введении препарата в дозе 200 мг/кг и по результатам гистопатологического исследования характеризовалась инфильтрацией нейтрофилов в альвеолах и регенерацией альвеолярного эпителия. Наблюдаемые изменения, за исключением изменений в яичках, были обратимыми после 2-месячного периода восстановления.

В 3-месячном исследовании токсичности при повторном введении датопотамаб дерукстекан вводили яванским макакам 1 раз в 3 недели в дозах до 80 мг/кг (примерно в 10 раз превышающих клиническую дозу 6 мг/кг на основе значений AUC). Наблюдались вызванные токсичностью изменения в легких, кишечнике, почках, печени, коже, роговице, тимусе и хряще тазобедренного сустава. Легочная токсичность наблюдалась при введении препарата в дозах 30 и 80 мг/кг и по результатам гистопатологического обследования характеризовалась воспалением альвеолярной и интерстициальной ткани. Наблюдаемые изменения, за исключением пигментации кожи и роговицы, были обратимыми к концу 2-месячного периода восстановления. Обратимость вызванных токсичностью изменений в легких не была достоверно подтверждена из-за низкой частоты проявлений токсичности после 3-месячного периода лечения (у 1/6 животных в группах введения препарата в дозах 30 и 80 мг/кг).

Мутагенез/канцерогенез

DXd проявлял кластогенный эффект как в анализе микроядер костного мозга крысы *in vivo*, так и в анализе хромосомных aberrаций в легких китайского хомячка *in vitro*, но не проявлял мутагенного эффекта в анализе обратных мутаций у бактерий *in vitro*.

Исследования канцерогенности датопотамаба дерукстекана не проводили.

Нарушение фертильности и тератогенность

Специальных исследований по оценке влияния датопотамаба дерукстекана на фертильность не проводили. Согласно результатам исследования токсичности у крыс датопотамаб дерукстекан может вызывать нарушение репродуктивной функции и фертильности у самцов.

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности датопотамаба дерукстекана не проводили.

Согласно результатам исследований общей токсичности на животных датопотамаб дерукстекан и DXd были токсичными для быстро делящихся клеток (лимфатические/гематопоетические 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

В связи с отсутствием исследований совместимости данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Концентрат (восстановленный раствор)

Химическая и физическая стабильность концентрата (восстановленного раствора) подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

С микробиологической точки зрения концентрат (восстановленный раствор) подлежит немедленному применению. Если концентрат не используют немедленно, хранение препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя и, в целом, не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Раствор для инфузий

Раствор для инфузий следует использовать немедленно. Если раствор для инфузий не используют немедленно, хранение препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя. Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена при хранении в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в течение не более 4 часов или при температуре от 2 до 8 °С в течение не более 24 часов.

Максимальное время с момента приготовления концентрата до окончания введения препарата не должно превышать 24 часов. Если время хранения превышает указанные сроки, приготовленный раствор должен быть утилизирован.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

Необходимо следовать соответствующим процедурам приготовления химиотерапевтических лекарственных средств. Также следует соблюдать соответствующие асептические условия при процессах растворения и разведения, описанных ниже.

Приготовление концентрата

- Растворение лиофилизата необходимо выполнять непосредственно перед разведением.
- Для получения полной дозы может потребоваться более одного флакона. Следует рассчитывать дозу (мг), общий требуемый объем концентрата препарата Датровэй и необходимое количество флаконов препарата Датровэй (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 для получения конечной концентрации 20 мг/мл.
- Осторожно вращая флакон круговыми движениями, перемешивают содержимое флакона до полного растворения. Флакон не встряхивать!
- В случае отсутствия возможности немедленного использования флаконы с концентратом препарата Датровэй можно хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов. Не замораживать!
- Данный лекарственный препарат не содержит консервантов. Неиспользованный концентрат препарата Датровэй следует утилизировать через 24 часа хранения при температуре от 2 до 8 °С.

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

Объем концентрата препарата Датровэй (мл) =

$$= \frac{\text{Доза препарата Датровэй (мг/кг)} \times \text{масса тела пациента (кг)}}{20 \text{ мг/мл}}$$

Приготовление раствора для инфузий

- Рассчитанный объем концентрата извлекают из флакона (флаконов) с помощью стерильного шприца. Концентрат (восстановленный раствор) проверяют на наличие видимых частиц и изменение цвета. Раствор должен быть от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до желтоватого цвета. Не следует использовать раствор с видимыми частицами, либо мутный или окрашенный в другой цвет.
- Рассчитанный объем концентрата препарата Датровэй разводят в пакете для инфузий, содержащем 100 мл 5 % раствора декстрозы. Нельзя использовать раствор натрия хлорида. Рекомендуемый материал пакета для инфузий: поливинилхлорид или полиолефин (полипропилен, сополимер этилена и пропилена).
- Осторожно переворачивают пакет для инфузий для тщательного перемешивания раствора. Пакет не встряхивать!
- Пакет для инфузий накрывают для защиты от света.
- В случае отсутствия возможности немедленного использования раствор для инфузий можно хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в течение не более 4 часов (включая время приготовления и введения) или при температуре от 2 до 8 °С в течение не более 24 часов. Не замораживать!
- Оставшийся во флаконе неиспользованный лекарственный препарат в любом количестве подлежит утилизации.

Введение

- Максимальное время хранения от момента приготовления концентрата до окончания введения препарата не должно превышать 24 часов. Если время хранения превышает указанные сроки, приготовленный раствор должен быть утилизирован.
- Если приготовленный раствор для инфузий хранился при температуре от 2 до 8 °С, перед введением препарата необходимо дать раствору достичь комнатной температуры, защищая от света.

- Препарат Датровэй вводят в виде внутривенной инфузии только с помощью инфузионной системы из поливинилхлорида, полибутадиена или полиэтилена низкой плотности.
- Препарат Датровэй вводят только с линейным фильтром из политетрафторэтилена, полиэфирсульфона или нейлона 66 с размером пор 0,2 микрона.
- Не следует вводить препарат в виде внутривенной струйной инфузии или болюсно.
- Пакет для инфузий накрывают для защиты от света.
- Не следует смешивать препарат Датровэй с другими лекарственными препаратами, а также не следует вводить другие лекарственные препараты через одну и ту же систему для внутривенных инфузий.

Утилизация

Концентрат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования. Весь оставшийся во флаконе лекарственный препарат в любом количестве следует уничтожить. Неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует уничтожить 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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Датровэй доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.