

600 мг для підшкірного введення¹

Ефективність та безпека застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення вивчені в рамках клінічного дослідження HannaH²

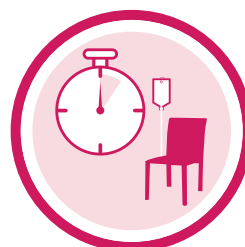


Фіксована доза препарату — 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта¹



Не потребує:

- витрат часу для приготування розчину для в/в введення
- розрахунку дози залежно від маси тіла пацієнта^{1, 2}



Введення препарату займає лише 5 хвилин^{1, 2}



Література: 1. Інструкція для медичного застосування імунобіологічного препарату Герцептин® (Наказ МОЗ України №164 від 20.03.2015, зміни внесено наказом МОЗ України №685 від 07.07.2016). 2. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer: phase 3, randomised, open-label, multicentre (neo) adjuvant HannaH study. Lancet Oncol 2012; 13:869-878.

ГЕРЦЕПТИН®

Діюча речовина: трастузумаб.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Флакон об'ємом 6 мл (по 5 мл розчину для ін'єкцій у флаконі), по 1 флакону у картонній коробці.

Механізм дії. Препарат Герцептин® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалуронідазу людини (rHuPH20), фермент, який використовується для збільшення дифузії і всмоктування при одночасному введенні з препаратами для підшкірного застосування. Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке належить до класу IgG₁, до рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2).

Показання.

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з метастатичним раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- як монотерапія для пацієнтів, які вже одержали щонайменше дві схеми хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання (попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним); а також для пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом, у яких гормональна терапія була неефективною, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним;
- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання та яким призначення антрациклінів не показано;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнтів у постменопаузі з метастатичним раком молочної залози з гормонопозитивним рецепторним статусом, які ще не одержували лікування трастузумабом.

Ранній рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з раннім раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- після проведення хірургічного втручання, завершення хіміотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та (якщо це може бути застосовано) променевої терапії;

- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин;
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням препарату Герцептин® для ад'ювантної терапії місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин >2 см у діаметрі.

Препарат слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним або раннім раком молочної залози із пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2 за результатом точного і валідованого аналізу.

Протипоказання.

- Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, мишачих білків, гіалуронідази або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях, або задишка, яка вимагає застосування додаткової оксигенотерапії.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Герцептин® для підшкірного введення становить 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта. Не потрібно вводити навантажувальну дозу. Рекомендовану дозу слід вводити підшкірно протягом 2–5 хвилин кожні 3 тижні.

Тривалість лікування. У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози тривалість лікування препаратом Герцептин® повинна тривати до прогресування захворювання. У пацієнок з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування повинна становити 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що відбудеться раніше.

Зниження дози. Під час клінічних досліджень дозу препарату не знижували.

Пропущені дози. Якщо пацієнт пропустив введення дози препарату Герцептин® для підшкірного введення, необхідно якомога скоріше ввести наступну дозу препарату (600 мг). Інтервали між наступними введеннями препарату Герцептин® для підшкірного введення повинні становити не менше, ніж 3 тижні.

Спосіб введення. Форма випуску для підшкірного введення препарату Герцептин® є готовим до використання розчином, який не потребує розведення. Вводити по 600 мг у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 2–5 хвилин в ліву або праве стегно поперемінно, кожні 3 тижні. Нові ін'єкції потрібно вводити щонайменше за 2,5 см від попереднього місця введення. Препарат не можна вводити в ділянки шкіри з почервонінням, гематомами,

болісністю, затвердінням. Пацієнтів слід спостерігати протягом 6-и годин після першої ін'єкції і протягом 2-х годин після наступних ін'єкцій щодо симптомів реакцій, пов'язаних із введенням.

Герцептин® призначений лише для однократного застосування. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, набір розчину із флакона в шприц слід проводити в контрольованих та валідованих асептичних умовах. Після набору розчину із флакона в шприц рекомендується замінити голку шприца ковпачком з метою запобігання висиханню розчину в голці і порушенню якості лікарського засобу. Голку для підшкірних ін'єкцій слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з подальшим доведенням об'єму до 5 мл.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Після дістання з холодильника препарат слід застосувати протягом 6 годин, при цьому температура зберігання повинна бути не вище 30 °C.

Після набору препарату із флакона в шприц препарат фізично і хімічно стабільний протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °C, а потім – протягом 6 годин при кімнатній температурі (до 30 °C) при розсіяному денному світлі.

Побічні реакції. Кардіотоксичність, реакції, пов'язані з введенням, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Термін придатності: 1 рік і 9 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Умови відпуску. За рецептом.

Важливо! Якщо вагітність настає під час терапії препаратом Герцептин® або протягом 7 місяців після останньої дози препарату Герцептин®, будь ласка, негайно повідомте про настання вагітності Спеціаліста з фармаконадляду ТОВ «Рош Україна» за номером телефону +380 44 354 30 40.

Додаткова інформація буде потрібна на час закінчення даної вагітності та протягом першого року життя дитини. Дана інформація дасть компанії можливість більш глибоко вивчити профіль безпеки препарату Герцептин® та повідомити необхідну інформацію у регуляторні органи, спеціалістам системи охорони здоров'я та пацієнтам.

Герцептин® для подкожного введения: краткий обзор исследований

Таргетный препарат Герцептин® (трастузумаб) является стандартом терапии HER2-положительного рака молочной железы (РГЖ) во всем мире. Способность трастузумаба изменить прогноз заболевания послужила основанием для дальнейшей эволюции этого препарата, которая происходит по двум направлениям: создание конъюгата с химиопрепаратом (трастузумаб – эмтанзин) и создание новой лекарственной формы, предназначенной для подкожного (ПК) введения. Герцептин для ПК введения (Герцептин® SC) назначается в фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента) в фиксированном объеме 5 мл. В основе утверждения новой лекарственной формы лежит ряд исследований, посвященных сравнению эффективности, безопасности и других особенностей применения двух лекарственных форм препарата Герцептин®, предназначенных соответственно для ПК и внутривенного (ВВ) введения.

Для справки

Инъекционный объем ПК лекарственной формы составляет 5 мл. Введение объемов >2 мл обычно сопровождается болезненными ощущениями и ограничивается физиологией внеклеточного матрикса подкожной ткани. Включение в состав препарата рекомбинантной гиалуронидазы человека (гHuPH20) позволяет временно устранить этот барьер, что обеспечивает легкость и безболезненность ПК введения.

Начальная нагрузочная доза при ПК введении препарата Герцептин® не требуется.

Исследования показали, что назначение фиксированной дозы 600 мг позволяет поддерживать достаточную концентрацию в крови и насыщение рецепторов HER2 уже с первого цикла лечения.

Эффективность

Для сравнения эффективности двух лекарственных форм проведено ключевое исследование III фазы HannaH, охватившее 81 медицинский центр Европы, Америки, Азии, Африки в период с 19 октября 2009 г. по 1 декабря 2010 г.

В это исследование были включены 596 пациентов с HER2-положительным метастатическим местнораспространенным РГЖ, которые в дополнение к неoadъювантной химиотерапии получали трастузумаб ПК в фиксированной дозе 600 мг (n=297) или трастузумаб ВВ (8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг) (n=299) 1 раз в 3 недели. Двести тридцать пять пациентов в группе ВВ и 234 в группе ПК введения трастузумаба были включены в протокол фармакокинетического анализа. В итоге было показано, что трастузумаб для ПК введения не уступает ВВ трастузумабу с точки зрения концентрации в сыворотке крови: среднее геометрическое соотношение было 1,33 (90% доверительный интервал – ДИ – 1,24-1,44). Изменчивость концентраций в сыворотке крови также была аналогична в обеих группах. Почти все пациенты

в предоперационном периоде достигли концентраций, превышающих целевой терапевтический уровень 20 мкг/мл. Так, сывороточная концентрация препарата непосредственно перед хирургическим вмешательством составила 69 нг/мл в группе ПК и 51,8 нг/мл в группе ВВ введения.

В протокол анализа эффективности лечения были включены 263 пациента в группе ВВ и 260 в группе ПК введения трастузумаба. Было показано, что ПК форма трастузумаба не уступает ВВ с точки зрения ответа на лечение: 118 (45,4%) из 260 пациентов в группе ПК и 107 (40,7%) из 263 в группе ВВ введения трастузумаба достигли полного патологического ответа (ППО). Различия между группами (ПК минус ВВ) составило 4,7% (95% ДИ 4,0-13,4). Аналогичные результаты были получены для общего ответа – ОО (в том числе ответа в подмышечных лимфоузлах – разница между исследуемыми группами составила 5%). После хирургического вмешательства пациенты получали 10 циклов адъювантной терапии трастузумабом ПК или ВВ до завершения 1 года лечения. Показатель бессобытийной выживаемости и безопасность терапии также оценивались с учетом различий в массе тела пациентов (по квартилям) с целью исследования правомерности применения фиксированной дозы трастузумаба.

Анализ обновленных результатов исследования, представленный в 2015 г. на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO), показал, что достижение ППО, определяемого как отсутствие опухолевых клеток в молочной железе и подмышечных лимфоузлах, ассоциировалось с достоверно высшей бессобытийной выживаемостью независимо от способа введения трастузумаба. Медиана наблюдения составила 40,3 мес в группе, получавшей трастузумаб ПК (диапазон 0,3-50,7), и 40,6 мес в группе, получавшей ВВ форму препарата (1-51).

Медиана массы тела пациентов составила 66 кг в группе трастузумаба ВВ и 68 кг в группе трастузумаба ПК. В дополнение к данным первого анализа было показано, что достижение ППО и ОО (включая лимфоузлы) не зависело от массы тела пациентов как при общей оценке эффективности

терапии в соответствии с протоколом исследования, так и в популяции intention-to-treat. Показатель трехлетней бессобытийной выживаемости составил 74% (218 из 294 пациентов) в группе, получавшей трастузумаб ПК, и 73% (217 из 297) в группе ВВ трастузумаба (отношение рисков 0,95; 95% ДИ 0,69-1,30). Бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой в обеих сравниваемых группах, а также не различалась в зависимости от массы тела пациентов, что подтверждает правомерность фиксированной дозы трастузумаба (рис.). Профиль безопасности трастузумаба в исследовании HannaH соответствовал изученному ранее в других исследованиях; количество побочных реакций было сопоставимым.

Авторы исследования HannaH сделали вывод, что соотношение польза/риск для пациентов при применении ПК и ВВ лекарственных форм трастузумаба практически идентично. Введение фиксированной дозы препарата Герцептин® ПК 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обеспечить реальную альтернативу ВВ режиму в терапии HER2-положительного РГЖ. Меньшая продолжительность ПК введения по сравнению с ВВ обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей, среднего медицинского персонала.

Приверженность к лечению

Изучению предпочтений пациентами той или иной лекарственной формы трастузумаба, удовлетворенности медперсонала, а также затрат времени и ресурсов здравоохранения было посвящено исследование PrefHer. Результаты исследования показали, что подавляющее большинство (88,9%) пациентов предпочли ПК введение трастузумаба, в то время как ВВ способ – только 9,6% (p<0,0001); 1,5% не смогли отдать предпочтение тому или иному методу. Предпочтение трастузумаба ПК не зависело от последовательности назначения каждой из лекарственных форм. В качестве наиболее важных причин выбора ПК формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли ПК путь введения, 3% – ВВ форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата.

Основным ожидаемым преимуществом лечения ПК формой является экономия времени. Пациенты с HER2-положительным РГЖ ранних стадий получают трастузумаб в качестве адъювантной терапии на протяжении 1 года; у больных с метастатическим РГЖ лечение продолжается до прогрессирования заболевания или долше.

Для оценки экономии времени при ПК введении трастузумаба проведено неинтервенционное субисследование PreferHer-Time-and-Motion. Полученные результаты существенно различались в разных странах, принимавших в нем участие, но во всех клиниках наблюдалась значительная экономия времени пациента при использовании трастузумаба ПК. В среднем каждая

манипуляция длилась на 34-95 мин меньше по сравнению с ВВ введением. Активное время медицинского персонала включало сумму времени, затрачиваемого на все задачи, связанные с подготовкой и введением трастузумаба. По этому показателю трастузумаб ПК также продемонстрировал значительные преимущества: экономия времени при проведении 1 манипуляции составила 7,4-18,7 мин, при проведении 18 циклов для 1 пациента (1 год терапии) – 2,3-5,5 ч. Эти же данные подтверждены при анализе опыта 7 медицинских центров Германии.

Практически во всех случаях при переходе на Герцептин® ПК комплаенс был очень высок, от пациентов получены положительные отзывы. Важным преимуществом новой лекарственной формы, по мнению пациентов, был более гибкий выбор времени посещения клиники, что облегчало интеграцию терапии в повседневную жизнь.

В целях дальнейшего совершенствования лекарственной формы предложен автоматический аппарат для ПК введения препарата Герцептин, который предположительно смогут использовать сами пациенты.

Иммуногенность

По результатам мониторинга антител на протяжении всего исследования HannaH, иммуногенность трастузумаба ПК была низкой. Большинство пациентов в обеих группах не имели антител к трастузумабу: таковые обнаружались только у 68 пациентов из 523 включенных в анализ, из них 24 пациента входили в группу, получавшую трастузумаб ВВ, и 44 – в группу ПК введения. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе пациентов, получавших трастузумаб ВВ, составила 74% при негативном иммунном статусе и 71% при наличии антител к трастузумабу; в группе ПК введения эти показатели были соответственно 75 и 80%.

По результатам исследования HannaH, иммуногенность препарата Герцептин® и рекомбинантной гиалуронидазы незначительна, титры антител не имели клинического значения, поскольку не влияли на уровень эффективности, безопасность или фармакокинетику.

Таким образом, лекарственная форма для ПК введения (Герцептин® SC) представляет собой полноценную альтернативу ВВ лекарственной форме с доказанной сопоставимой эффективностью и безопасностью, но значительными преимуществами для пациентов и медицинского персонала.

Литература

1. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 869-78.
2. Hegg R., Pienkowski T., Chen S.-T. et al. Immunogenicity of trastuzumab intravenous and subcutaneous formulations in the phase III HannaH study. *ESMO Congress Abstracts* 2012: 273P.
3. Jackisch C., Hegg R., Stroyakovskiy D., Ahn J., Melichar B., Chen S., Crepelle-Flechaix A., Heinzmann D., Shing M., Pivot X. Subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer: 2-year follow-up of HannaH/The Breast 24S1 (2015) S87-S150.
4. Jackisch C., Muller V., Dall P. et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Jun; 75(6): 566-573.

Подготовила **Катерина Котенко**

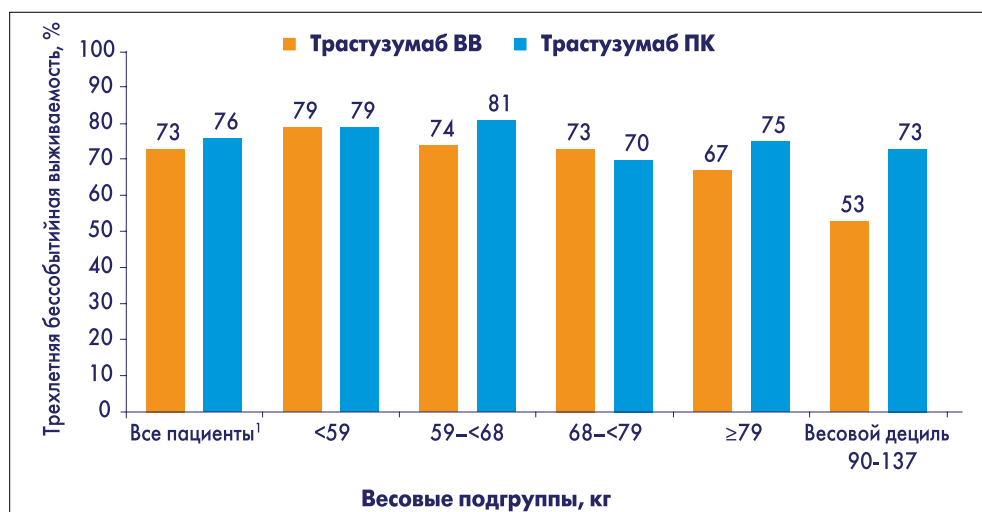


Рис. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе, получавшей трастузумаб ПК, сопоставима с таковой в группе трастузумаба ВВ в разных весовых подгруппах². Данные для популяции intention-to-treat

¹ Ismael G. et al. *Lancet Oncol* 2012.

² Jackisch C. et al. *ECC* 2015 (Poster P134).