

პერჯეტა®

პერტუზუმაზი

1. აღწერილობა

1.1 **თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი:** ანტინეოპლასტიური პრეპარატი, მონოკლონური ანტისხეული HER2 დიმერიზაციის ინჰიბიტორი
ათქ კოდი: არ არის დადგენილი

1.2. გამოშვების ფორმა

კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარისთვის.

1.3 შეყვანის ფორმა: ინტრავენური ინფუზია

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური მდგომარეობა: სტერილური პრეპარატი

1.5 თვისობრივ-რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინივთიერება: პერტუზუმაზი.

ერთჯერადი ფლაკონი 30 მგ/მლ კონცენტრაციის 14 მლ საინფუზიოდ მზა ხსნადი კონცენტრატით, რომელიც არ შეიცავს პრეზერვატივებს (სტაბილიზატორებს). თითოეული ფლაკონი შეიცავს 420 მგ პერჯეტას.

დამხმარე ინივთიერებები: როგორც რეგისტრირებულია ადგილობრივად.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1. თერაპიული ჩვენება:

პერჯეტა ნაჩვენებია ჰერცეპტინთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში HER2-დადებითი მეტასტაზური ან ადგილობრივად რეკურენტული არაოპერირებადი ძუძუს კიბოს დროს არანამკურნალევ პაციენტებში ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ დაავადების რეციდივის შემთხვევაში.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

პერჯეტა გამოიყენება HER2-დადებითი **Intermountain Health Care (IHC)** მიხედვით 3+ ხარისხის სიმსივნის დროს ან ISH მიხედვით ფარდობა > 2.0.

არ შეიძლება პერჯეტას სწრაფად/ბოლუსით შეყვანა ვენაში.

პერჯეტას დოზირება ჰერცეპტინთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში გამოყენებისას

თავდაპირველად შეჰყავთ პერჯეტას საწყისი დოზა 840 მგ 60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით, 3 კვირის შემდეგ 420 მგ 30-60 წთ-ის განმავლობაში.

პერჯეტასთან კომბინაციაში გამოყენებისას ჰერცეპტინი შეჰყავთ 3 კვირიანი სქემით ინტრავენური ინფუზიის სახით საწყისი დოზით 8 მგ/კგ და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 6 მგ/კგ.

პერჯეტასთან კომბინაციაში გამოყენებისას დოცეტაქსელის საწყისი დოზაა 75 მგ/მ². დოცეტაქსელის საწყისი დოზის კარგად ატანის შემთხვევაში შეიძლება დოზის გაზრდა 100 მგ/მ²-დე.

მკურნალობის ხანგრძლივობა

პერჯეტითი მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდირებულია დაავადების პროგრესირებამდე ან ისეთი ტოქსიურობის გამოვლენამდე, რომლის კორექცია ვერ ხერხდება.

დოზის გვიან მიღება ან გამოტოვება

თუ ორ ინფუზიას შორის დრო 6 კვირაზე ნაკლებია, პერჯეტა 420 მგ დოზით მიღებული უნდა იყოს რაც შეიძლება მალე. არ დაელოდოთ ინფუზიის შემდეგ დაგეგმილ დროს.

თუ ორ ინფუზიას შორის დრო 6 კვირაზე მეტია, შეჰყავთ პერჯეტას საწყისი დოზა 840 მგ 60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით, 3 კვირის შემდეგ 420 მგ 30-60 წთ-ის განმავლობაში.

დოზის მოდიფიკაცია

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

პერჯეტას ინფუზიის სიჩქარე უნდა შემცირდეს ან შეწყდეს იმ სერიოზული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციის განვითარების შემთხვევაში (იხ. 2.4. განსაკუთრებული მითითებები).

მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია:

პერჯეტას და ჰერცეპტინის მიღება უნდა შეჩერდეს სულ მცირე 3 კვირით თუ გამოვლინდა

- მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის LVEF დაქვეითება, თუ $LVEF < 40\%$

- მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია $LVEF = 40\% - 45\%$ და განდევნის ფრაქციის შემცირება განდევნის ფრაქციის საწყისი მაჩვენებლის 10% -ზე მეტია ან ტოლია.

პერჯეტას და ჰერცეპტინის მიღების განახლება შესაძლებელია მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის გაზრდის შემთხვევაში $>45\%$ ან ან თუ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია $LVEF = 40\% - 45\%$ და განდევნის ფრაქციის შემცირება საწყისი მაჩვენებლის 10% -ზე ნაკლებია.

თუ მკურნალობის შეჩერებიდან 3 კვირის შემდეგ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია არ გაუმჯობესდა ან პირიქით, შემცირდა, უნდა შეწყდეს პერჯეტა და ჰერცეპტინით მკურნალობა გარდაიმშემთხვევებისა, როდესაც პერჯეტათი და ჰერცეპტინით მკურნალობის სარგებელია დემატებამასთან დაკავშირებულ რისკს. (იხ. 2.4 გაფრთხილება).

ჰერცეპტინის მიღების შეწყვეტის შემთხვევაში უნდა შეწყდეს პერჯეტას მიღებაც.

დოცეტაქსელის მიღების შეწყვეტის შემთხვევაში პერჯეტას და ჰერცეპტინის მიღება უნდა გაგრძელდეს დაავადების პროგრესირებამდე ან ისეთი ტოქსიურობის გამოვლენის შემთხვევაში, რომლის კორექცია ვერ ხერხდება.

პერჯეტას დოზის შემცირება რეკომენდირებული არ არის.

ჰერცეპტინის დოზის შემცირება რეკომენდირებული არ არის. იხ. ჰერცეპტინის გამოყენების ინსტრუქცია.

დოცეტაქსელის დოზის ცვლილებების შესახებ ინფორმაციისათვის იხ. დოცეტაქსელის გამოყენების ინსტრუქცია.

2.2.1. დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები

ხანდაზმული: პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა 65 წელზე მეტი და 65 წლამდე ასაკის პაციენტებში არ განსხვავდება. პერჯეტას დოზის ცვლილება ხანდაზმულ პაციენტებში არ არის საჭირო.

ბავშვები: ბავშვებსა და 18 წლამდე ახალგაზრდებში პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის.თირკმლის უკმარისობა: თირკმლის უკმარისობის დროს პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის.(იხ. პარაგრაფი 3.2.5. *ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ შემთხვევებში*)

ღვიძლის უკმარისობა: ღვიძლის უკმარისობის დროს პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის.

2.3. წინააღმდეგჩვენებები

არ შეესაბამება

2.4 განსაკუთრებული მითითებები

2. 4.1. ზოგადი

მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია

HER2 აქტივობის დამთრგუნავი პრეპარატების, მათ შორის პერჯეტას მიღებისა აღინიშნა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის LVEF შემცირების შემთხვევები.

CLEOPATRA კვლევაში პერჯეტას, ჰერცეპტინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით მკურნალობისას სიმპტომური მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის (LVSD) დარღვევისა ან მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის LVEF შემცირების სიხშირე პლაცებოსთან შედარებით არ გაზარდილა (იხ პარაგრაფი 2.6 *არასასურველი გვერდითი ეფექტები*), თუმცა განდევნის ფრაქციის დაქვეითების მომატებული რისკი აღინიშნება პაციენტებში, რომელთაც ცატარებული აქვთ მკურნალობა ანტრაციკლინით ან გულმკერდის მიდამოს სხივირი თერაპია.

პერჯეტა შესწავლილი არ არის შემდეგ შემთხვევებში:მკურნალობის დაწყებამდე მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია LVEF <50%, ანამნეზში გულის უკმარისობა, ჰერცეპტინით ადიუვანტური მკურნალობის დროს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითება LVEF <50%, ისეთი მდგომარეობები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის დარღვევა- არტერიული ჰიპერტენზია, ახლად გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის მძიმე არითმიები, რომლებიც საჭიროებს მკურნალობას ან ანტრაციკლინის ჩატარებული მკურნალობა დოქსორუბიცინის ან მისი ექვივალენტის > 360მგ/მ2 ექსპოზიციის დროს.

პერჯეტათი მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის პერიოდში რეგულარული ინტერვალებით (მაგ. ყოველ 3 თვეში ერთხელ) უნდა მოხდეს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის -LVEF შეფასება. თუ LVEF<40% ან მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია LVEF =40%-45% და განდევნის ფრაქციის შემცირება განდევნის

ფრაქციის საწყისი მაჩვენებლის 10%-ზე მეტია ან ტოლია, პერჯეტას და ჰერცეპტინის მიღება უნდა შეჩერდეს სულ მცირე 3 კვირით. თუ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია არ გაუმჯობესდა ან პირიქით, შემცირდა, უნდა შეწყდეს პერჯეტა და ჰერცეპტინით მკურნალობა გარდაიმშემთხვევებისა, როდესაც პერჯეტათი და ჰერცეპტინით მკურნალობის სარგებელი აღემატება მასთან დაკავშირებულ რისკს. (იხ. პარაგრაფი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

ინფუზიასთან დაკავშირებული და ზემოქმედებლობის რეაქციები.

ანაფილაქსია

პერჯეტას მიღებას შეიძლება ახლდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული და ზემოქმედებლობის რეაქციები (იხ. პარაგრაფი 2.6 არასასურველი გვერდითი ეფექტები). აუცილებელია ავადმყოფზე დაკვირვება პირველი ინფუზიის შემთხვევაში ინფუზიის განმავლობაში და ინფუზიის დასრულებიდან 60 წთ-ის განმავლობაში, განმეორებითი ინფუზიების დროს კი ინფუზიის განმავლობაში და ინფუზიის დასრულებიდან 30 წთ-ის განმავლობაში. მნიშვნელოვანი ინფუზიასთან დაკავშირებული არასასურველი რეაქციის გამოვლენის შემთხვევაში ინფუზია უნდა შეწყდეს ან საერთოდ შეჩერდეს და ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. არასასურველი რეაქციის ნიშნებისა და სიმპტომების სრულად გაქრობამდე აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება. პერჯეტა შეიძლება მოიხსნას ძალიან მძიმე არასასურველი რეაქციების გამოვლენის შემთხვევაში. პრეპარატის მოხსნის გადაწყვეტილება მიიღება არასასურველი რეაქციის სიმძიმისა და მის მკურნალობაზე პასუხზე. (იხ. პარაგრაფი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

2.4.2 გავლენა ავტომატური მართვის ადამიანზე და მანქანის მართვაზე

ჰერცეპტინის გავლენის შესახებ ავტომატური მართვის ადამიანზე და მანქანის მართვის უნარზე არ ჩატარებულა.

2.4.3. სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება

CLEOPATRA კვლევის ქვეკვლევიტ, რომელშიც მონაწილეობდა 37 პაციენტი შესწავლილი იქნა ურთიერთქმედება პერჯეტასა და ჰერცეპტინს და პერჯეტასა და დოცეტაქსელს შორის. დოცეტაქსელისა და ჰერცეპტინის კომბინაციის და პერჯეტას ფარმაკოკინეტიკაზე კლინიკურად მნიშვნელოვანი მოქმედება არ გამოვლენილა.

პერჯეტას მოქმედების შესასწავლად ციტოტოქსიური პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკაზე, დოცეტაქსელზე, გემციტაბინზე, ერლოტინიბსა და კაპეციტაბინზე ჩატარებულია 4 კვლევა შესაბამისად. პერჯეტასა და ამ პრეპარატებს შორის ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების სარწმუნოება არ გამოვლენილა. პერჯეტას ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები ამ კვლევებში ისეთივე იყო, როგორც კვლევებში, რომლებშიც პერჯეტა მონოთერაპიის სახით მიიღებოდა.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

2.5.1 ორსულები

პერჯეტას მიღება ორსულობის პერიოდში არ არის რეკომენდირებული გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც დედისთვის პერეჯეტას პოტენციური სარგებელი აღემატება ნაყოფზე მისი უარყოფითი მოქმედების რისკს. პერჯეტას მიღება არაარეკომენდირებული რეპროდუქციის უნარის პაციენტებში, ამიტომ რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალებმა და მამაკაცი პაციენტების პარტნიორებმა მკურნალობისას რეპროდუქტიული უნარის მქონე ქალებმა და მამაკაცი პარტნიორებმა მკურნალობისას და მკურნალობის დასრულებიდან 6

თვის განმავლობაში უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეპციული საშუალებები.

ორსულ ქალებში პერჯეტას უსაფრთხოების კვლევები არ ჩატარებულა. ორსულ მკვლევარს ჯიშის მაიმუნებში ორგანოგენეზის პერიოდში პერჯეტა მიღებისას აღინიშნა ოლიგოჰიდრამნიოზი, თირკმლის განვითარების შეფერხება და თირკმლის განვითარების შეფერხება (*იხ პარაგრაფი 3.3.4 ტერატოგენობა*).

2.5.2 მშობიარობა და ლოგინობის პერიოდი

პერჯეტას უსაფრთხოება მშობიარობისა და ლოგინობიე პერიოდში დადასტურებული არ არის.

2.5.3 მეძუძური დედები

რეკომენდირებული გამოყენების შესახებ მეძუძურ დედებში მცირე გამოცდილება არსებობს. ენდოგენური ერთროპოეტინი ექსკრეტირდება დედის რძეში და შეიჭოვება ახალშობილის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. გადაწყვეტილება მეძუძურ დედებში რეკომენდირებული მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის შესახებ მიიღება ჩვილითვის დედის რძის სარგებლობის და დედითვის ეპოეტინ ბეტას საჭიროების გათვალისწინებით.

რადგან ადამიანის IgG გადადის რძეში და მისი შეწოვის უნარი და ახალშობილზე უარყოფითი მოქმედება შესწავლილი არ არის, გადაწყვეტილება ძუძუთი კვების ან პრეპარატის შეწყვეტის შესახებ მიღებული უნდა იქნას დედისთვის პერტუზუმაზის სარგებლიანობის და ნახევრად გამოყოფის პერიოდის გათვალისწინებით. (*იხ პარაგრაფი 3.2.4 გამოყოფა*).

2.5.4 გამოყენება პედიატრიაში

ბავშვებსა და 18 წლამდე ასაკის ახალგაზრდებში თირკმლის უკმარისობის დროს პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადასტურებული არ არის

2.5.5 თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის. (*იხ პარაგრაფი 3.2.5*

ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ შემთხვევებში)

2.5.7 ღვიძლის უკმარისობა

ღვიძლის უკმარისობის დროს პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა შესწავლილი არ არის

2.6 არასასურველი გვერდითი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

პერჯეტას უსაფრთხოება შეფასებულია იქნა CLEOPATRA კვლევით და I და II ფაზის კვლევებში ჩართული იყო 1400-ზე მეტ პაციენტზე დაკვირვებით, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა პერჯეტას და სხვა ანტინეოპლასტიური პრეპარატის კომბინაციით.

ცხრილში N1 შეტანილია CLEOPATRA კვლევით გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები. კვლევაში ერთი ჯგუფს უტარდებოდა მკურნალობა პერჯეტას, ჰერცეპტინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით, მეორე ჯგუფი კი ჰერცეპტინსა და დოცეტაქსელთან ერთად იღებდა პლაცებოს.

რამდენადაც პერჯეტა გამოიყენება ჰერცეპტინთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში, და სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში, გვერდითი ეფექტის გამოვლენის მიზეზის დაკავშირება ცალკეულ პრეპარატთან გართულებულია.

პერჯეტას უსაფრთხოების მონაცემები და I და II ფაზის კვლევებში ძირითადად შეესაბამებოდა CLEOPATRA კვლევით მიღებულ მონაცემებს, ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტები და გვერდითი ეფექტების სიხშირე განსხვავდებოდა პერტუზუმაბის მონოთერაპიისა და სხვა ანტინეოპლასტიურ პრეპარატებთან კომბინაციაში მიღებასთან დაკავშირებით. პერჯეტას, ჰერცეპტინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით მკურნალობისას ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გვერდითი (>50%) ეფექტები იყო დიარეა, ალოპეცია და ნეიტროპენია. ყველაზე ხშირ NCICTCAE სიმძიმის კრიტერიუმის გამოყენებით (ვერსია 3) 3-4 ხარისხის გვერდით ეფექტებს (>10%) წარმოადგენდა ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენია და ლეიკოპენია.

ორგანოთა სისტემა	პლაცებო + ჰერცეპტინი + დოცეტაქსელი n =397 (100%) გამოვლენის სიხშირე %		პერჯეტა + ჰერცეპტინი + დოცეტაქსელი n =407 (100%) გამოვლენის სიხშირე %		გამოვლენის სიხშირის კატეგორია პერჯეტა + ჰერცეპტინი + დოცეტაქსელი კომბინაციისთვის
	ყველა ხარისხის %	3-4 ხარისხის %	ყველა ხარისხის %	3-4 ხარისხის %	
ზოგადი ჩივილები					
მოთენთილობა	36.8	3.3	37.6	2.2	ძალიან ხშირი
ასთენია	30.2	1.5	26.0	2.5	ძალიან ხშირი
პერიფერიული შეშუპება	30.0	0.8	23.1	0.5	ძალიან ხშირი
ლორწოვანი გარსის ანთებითი დაავადება	19.9	1.0	27.8	1.5	ძალიან ხშირი
პირექსია (ცხელება)	17.9	0.5	18.7	1.2	ძალიან ხშირი
კანი და კანქვეშა					

ქსოვილი					
ალოპეცია	60.5	0.3	60.9	-	ძალიან ხშირი
გამონაყარი	24.2	0.8	33.7	0.7	ძალიან ხშირი
ფრჩხილების დაზიანება	22.9	0.3	22.9	1.2	ძალიან ხშირი
ქავილი	10.1	-	14.0	-	ძალიან ხშირი
კანის სიმშრალე	4.3	-	10.6	-	ძალიან ხშირი
საჭმლის მომნელებელი სისტემა					
დიარეა	46.3	5.0	66.8	7.9	ძალიან ხშირი
გულისრევა	41.6	0.5	42.3	1.2	ძალიან ხშირი
ღებინება	23.9	1.5	24.1	1.3	ძალიან ხშირი
ყაბზობა	24.9	1.0	15.0	-	ძალიან ხშირი
სტომატიტი	15.4	0.3	18.9	0.5	ძალიან ხშირი
სისხლისა და ლიმფური სისტემა					
ნეიტროპენია	49.6	45.8	52.8	48.9	ძალიან ხშირი
ანემია	18.9	3.5	23.1	2.5	ძალიან ხშირი
ლეიკოპენია	20.4	14.6	18.2	12.3	ძალიან ხშირი
ფებრილური ლეიკოპენია*	7.6	7.3	13.8	13.0	ძალიან ხშირი
ნერვული სისტემა					
პერიფერიული ნეიროპათია	20.2	1.8	21.1	2.7	ძალიან ხშირი
თავის ტკივილი	16.9	0.5	20.9	1.2	ძალიან ხშირი
დისგეუსია (გემოვნების გაუკუღმართება)	15.6	-	18.4	-	ძალიან ხშირი
პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია	14.1	0.3	12.0	0.5	ძალიან ხშირი
თავბრუსხვევა	12.1	-	12.5	0.5	ძალიან ხშირი
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილი					
მიალგია	23.9	0.8	22.9	1.0	ძალიან ხშირი
ართრალგია	16.1	0.8	15.5	0.2	ძალიან ხშირი
ინფექციები და ინვაზიები					

ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები	13.4	-	16.7	0.7	ძალიან ხშირი
ნაზოფარინგიტი	12.8	0.3	11.8	-	ძალიან ხშირი
სუნთქვის სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი					
ქოშინი	15.6	2.0	14.0	1.0	ძალიან ხშირი
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევა					
მადის დაქვეითება	26.4	1.5	29.2	1.7	ძალიან ხშირი
თვალი					
ცრემლის დენის გაძლიერება	13.9	-	14.0	-	ძალიან ხშირი
ფსიქიატრიული დარღვევები					
უძილობა	13.4	-	13.3	-	ძალიან ხშირი

* გვერდითი ეფექტები, რომლებიც ასოცირებული იყო ლეტალურ გამოსავალთან.

პერჯეტას ჯგუფში გამოვლინდა შემდეგი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტები (გამოვლენის სიხშირე<10%):

ინფექციები და ინვაზიები: პარონიქია (3.5 % პლაცებოს ჯგუფში/ 7.1% პერჯეტას ჯგუფში)

სუნთქვის სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი: გამონაჟონი პლევრის ღრუში (5.8 % პლაცებოს ჯგუფში/5.2% პერჯეტას ჯგუფში)

გულის ფუნქციის დარღვევები: მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია (8.3 % პლაცებოს ჯგუფში/4.4% პერჯეტას ჯგუფში), მათ შორის მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის დარღვევა (CHF) (1.8 % პლაცებოს ჯგუფში/1.0% პერჯეტას ჯგუფში)

იმუნური სისტემის მხრივ: მომატებული მგრძნობელობა(5.0 % პლაცებოს ჯგუფში/6.4% პერჯეტას ჯგუფში), მომატებული მგრძნობელობა პრეპარატის მიმართ (3.8 % პლაცებოს ჯგუფში/4.4% პერჯეტას ჯგუფში)

არასასურველი გვერდითი ეფექტები, რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტას და ჰერცეპტინის კომბინაციის ჯგუფში დოცეტაქსელის შეწყვეტის შემდეგ: ADRs

CLEOPATRA კვლევაში დოცეტაქსელის მიღების შეწყვეტის შემდეგ არასასურველი გვერდითი ეფექტები გამოვლინდა <10% სიხშირით, გარდა შემდეგი გვერდითი ეფექტებისა: ADRs were reported less

of დიარეა (19.1%), ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები(12.8%), გამონაყარი (11.7%), თავის ტკივილი (11.4%) და გადაღლილობის შეგრძნება (11.1%).

წამლის განსაკუთრებული გვერდითი ეფექტები: ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები. ანაფილაქსია.

ძირითადი კვლევის მიხედვით ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები განისაზღვრა, როგორც ნებისმიერი გვერდითი ეფექტი, რომელიც გამოვლინდა ინფუზიის განმავლობაში ან ინფუზიის დღეს. CLEOPATRA კვლევაში პერჯეტას მიღებასთან დაკავშირებული რეაქციების დაფიქსირების მიზნით, პერჯეტას საწყისი დოზა ინიშნებოდა ჰერცეპტინის და დოცეტაქსელის მიღებამდე ერთი დღით ადრე. მკურნალობის პირველ დღეს, როდესაც პაციენტები იღებდნენ მხოლოდ პერჯეტას, ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე პლაცებოს ჯგუფში იყო 14.2%, პერჯეტას ჯგუფში-19.2%. არასასურველი გვერდითი ეფექტების უმეტესობა იყო მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის. ყველაზე ხშირი ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ($\geq 1.5\%$) იყო გულისრევა, ცხელება, დიარეა, შემცივნება, დაღლილობის შერძნება და თავის ტკივილი.

მეორე ციკლის დროს, როდესაც სამივე პრეპარატი მიიღებოდა ერთ დღეს, პერჯეტას ჯგუფში ყველაზე ხშირი ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ($\geq 1.5\%$) იყო ალოპეცია, გულისრევა, მადის დაქვეითება, დაღლილობის შერძნება, შეკრულობა, დიარეა, სტომატიტი და წამლის მიმართ მომატებული მგრძობელობა.

CLEOPATRA კვლევაში ჰიპერმგრძობელობის/ ანაფილაქსიის რეაქციების საერთო სიხშირე პლაცებოს ჯგუფში შეადგენდა 9.1%-ს, პერჯეტას ჯგუფში- 10.8%-ს, აქედან 2.5% და 2% შესაბამისად NCI-CTCAE (ვერსია 3) -ის მიხედვით იყო 3-4 ხარისხის. ანაფილაქსია განუვითარდა პლაცებოს ჯგუფიდან 2 და პერჯეტას ჯგუფიდან 4 პაციენტს. (იხ პარაგრაფი 2.4 განსაკუთრებული მითითებები). ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების უმეტესობა იყო მსუბუქი ხასიათის ან საშუალო სიმძიმის და ემორჩილებოდა მკურნალობას. კვლევაში მკურნალობის სქემის მოდიკაციებზე დაკვირვების მიხედვით, გამოვლენილი რეაქციების უმეტესობა გამოვლენილი რეაქციების უმეტესობა დაკავშირებული იყო დოცეტაქსელის მიღებასთან.

2.6.1.1 ლაბორატორიული მაჩვენებლების დარღვევები

NCI-CTCAE (ვერსია 3) მიხედვით 3-4 ხარისხის ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება ორივე ჯგუფში თანაბრად გამოვლინდა.

2.6.2 პოსტმარკეტინგული მონაცემები

მონაცემები არ არის

2.6.2.1 ლაბორატორიული ანალიზების ცვლილებები

მონაცემები არ არის

2.7 დოზის გადაჭარბება

ადამიანებზე

ჩატარებულ

კლინიკურ კვლევებში პრეპარატის დოზის გადაჭარბების შემთხვევები არ ყოფილა.

ჰერცეპტინის 25 მგ/კგ-ზე მეტი ერთჯერადი დოზის შეყვანა (1727 მგ) შესწავლილი არ არის

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და მოქმედება

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

პერჯეტა არის რეკომბინანტული (ხელოვნურად მიღებული) ადამიანის მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სპეციფიკურად მოქმედებს ადამიანის

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი-2 ის ცილის (HER2) უჯრედგარეთა დიმერიზაციის დომენზე (II სუბდომენი), რომელიც თრგუნავს ლიგანდ-დამოკიდებულ ჰეტეროდიმერიზაციას ოჯახის სხვა წევრებთან, როგორცაა EGFR, HER3 და HER4. შესაბამისად, პერტუმუმაბი თრგუნავს ლიგანდ-დამოკიდებულ უჯრედშიდა სიგნალირების 2 ძირითად გზას: მიტოგენით აქტივირებულ პროტეინის (MAP) კინაზას და ფოსფოინოზიტიდ-3-კინაზას (PI3K). ამ სასიგნალო გზების დათრგუნვა იწვევს უჯრედის ზრდის შეფერხებას და აპოფტოზს შესაბამისად. გარდა ამისა, პერჯეტა არეგულირებს ანტისხეულ-დამოკიდებულ უჯრედ-დამოკიდებულ ტოქსიურობას-(ADCC).

HER2-ჰიპერექსპრესიის ქსენოტრანსპლანტაციურ მოდელებში პერჯეტა ახდენს მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას, პერჯეტას და ჰერცეპტინის კომბინაცია კი ავლენს სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედების მნიშვნელოვან გამძლიერებას.

3.1.2 კლინიკური /ეფექტურობის კვლევები

ძუძუს მეტასტაზური კიბო

პერჯეტას, ჰერცეპტინისა და დოცეტაქსელის კომბინაცია

CLEOPATRA არის მულტიცენტრული, რანდომული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული III ფაზის კლინიკური კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა

808 პაციენტი HER2-დადებითი მეტასტაზური ან ადგილობრივად რეკურენტული არაოპერირებადი ძუძუს კიბოს დიაგნოზით. კვლევაში ირთვებოდა HER2-დადებითი IHC მიხედვით 3+ ხარისხის სიმსივნე ან ISH მიხედვით ფარდობა > 2.0. პაციენტები რანდომიზებული იქნა 1:1 პლაცებო+ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელი და პერჯეტა+ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის ჯგუფებად. რანდომიზაციის სტრატეგიკაცია ხდებოდა ჩატარებული მკურნალობის სტატუსის (de novo ან ჩატარებულია ადიუვანტური/ნეოადიუვანტური მკურნალობა) და გეოგრაფიული რეგიონის (ევროპა, ჩრდილოეთ ამერიკა, სამხრეთ ამერიკა და აზია) მიხედვით. ჩატარებული ადიუვანტური/არაადიუვანტური მკურნალობის შემთხვევაში კვლევაში ჩართვამდე დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი უნდა ყოფილიყო სულ მცირე 12 თვე.

პერჯეტა შეჰყავდათ ინტრავენურად 840 მგ საწყისი დოზით და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 420 მგ დოზით. ჰერცეპტინი შეჰყავდათ ინტრავენურად 8მგ/კგ საწყისი დოზით და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 6მგ/კგ დოზით. პერჯეტას და ჰერცეპტინის შეწყვეტა ხდება მხოლოდ დაავადების პროგრესირების, პაციენტის მიერ მკურნალობაზე უარის თქმის ან არაკორეგირებადი ტოქსიურობის შემთხვევაში. დოცეტაქსელის საწყისი დოზაა 75 მგ/მ². დოცეტაქსელი შეჰყავდათ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთხელ სულ მცირე 6 ციკლის სახით. დოცეტაქსელის საწყისი დოზის კარგად ატანის შემთხვევაში მკვლევის გადაწყვეტილებით, შეიძლება დოზის გაზრდა 100მგ/მ²-დე.

ძირითადი ანალიზის დროს ჩატარებული მკურნალობის ციკლების საშუალო რაოდენობა პლაცებოს ჯგუფში იყო 16.2, პერჯეტას ჯგუფში-19.9. კვლევის მთავარ/პირველად საბოლოო წერტილს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე

პერიოდი (PFS) , რაც ფასდებოდა დამოუკიდებლად IRF მიერ და განისაზღვრებოდა პერიოდით პაციენტის რანდომიზაციიდან დაავადების პროგრესირებამდე ან პაციენტის (ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილამდე, თუ ლეტალური გამოსავალი დებოდა სიმსივნის ბოლო შეფასებიდან 18 კვირის განმავლობაში. მეორად საბოლოო წერტილები იყო სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა (OS), დაავადების გარეშე მიმდინარე პერიოდი PFS (შფასებული მკვლევარის მიერ), მკურნალობაზე საერთო პასუხი (ORR)/მკურნალობის ეფექტურობა, მკურნალობის ეფექტურობის ხანგრძლივობა და პერიოდი დაავადების სიმპტომების პროგრესირებამდე შეფასებული FACT B QoL კითხვარის მიხედვით.

კვლევა დემოგრაფიულად კარგად იყო დაბალანსებული. პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 54 წ. პაციენტთა უმეტესობა (59%) იყო კავკასიელი. 2 პაციენტის გარდა ყველა იყო მდედრობითი სქესის. პაციენტთა ნახევარზე მეტს ორივე ჯგუფში ჰქონდა ჰორმონული რეცეპტორ-დადებითი დაავადება (რომელიც განისაზღვრებოდა, როგორც ესტროგენ-რეცეპტორულ[ER]-დადებითი და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორ[PR]-დადებითი) და პაციენტთა ნახევარზე მეტს ორივე ჯგუფში ჩატარებული ჰქონდა ადიუვანტური/ნეო-ადიუვანტური მკურნალობა 192 პაციენტი (პლაცებოს ჯგუფში [47.3%] vs 184 პაციენტი [45.8%] პერჯეტას ჯგუფში).

პროგრესირების გარეშე მიმდინარე პერიოდის ანალიზისას პლაცებოს ჯგუფის 242 პაციენტს (59%) და პერჯეტას ჯგუფის 191 პაციენტს (47.5%) გამოუვლინდა IRF-მიერ დადასტურებული დაავადების პროგრესირება ან ლეტალური გამოსავალი სიმსივნის ბოლო შეფასებიდან 18 კვირის განმავლობაში.

The CLEOPATRA კვლევაში პერჯეტას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა n IRF-მიერ დადასტურებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (hazard ratio [HR] = 0.62, 95% CI = 0.51, 0.75, p<0.0001) და პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) საშუალო ხანგრძლივობის გაზრდა (პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 12.4 თვეს პლაცებოს ჯგუფში vs 18.5 თვეს პერჯეტას ჯგუფში). (იხ. გრაფიკი 1). მკვლევარებისა და IRF მიერ შეფასებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) მაჩვენებლები არ გასხვავდებოდა (პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 12.4 თვეს პლაცებოს ჯგუფში vs 18.5 თვეს პერჯეტას ჯგუფში) (იხ. ცხრილი 2). შესაბამისი მონაცემები იქნა მიღებული გეოგრაფიული რეგიონებისა და de novo ან ჩატარებული ადიუვანტური/ნეოადიუვანტური მკურნალობის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში მიღებული მონაცემები შეესაბამებოდა საერთო მონაცემებს (იხ. გრაფიკი 2).

CLEOPATRA კვლევით მიღებული ეფექტურობის შედეგები მოცემულია ცხრილში 2.

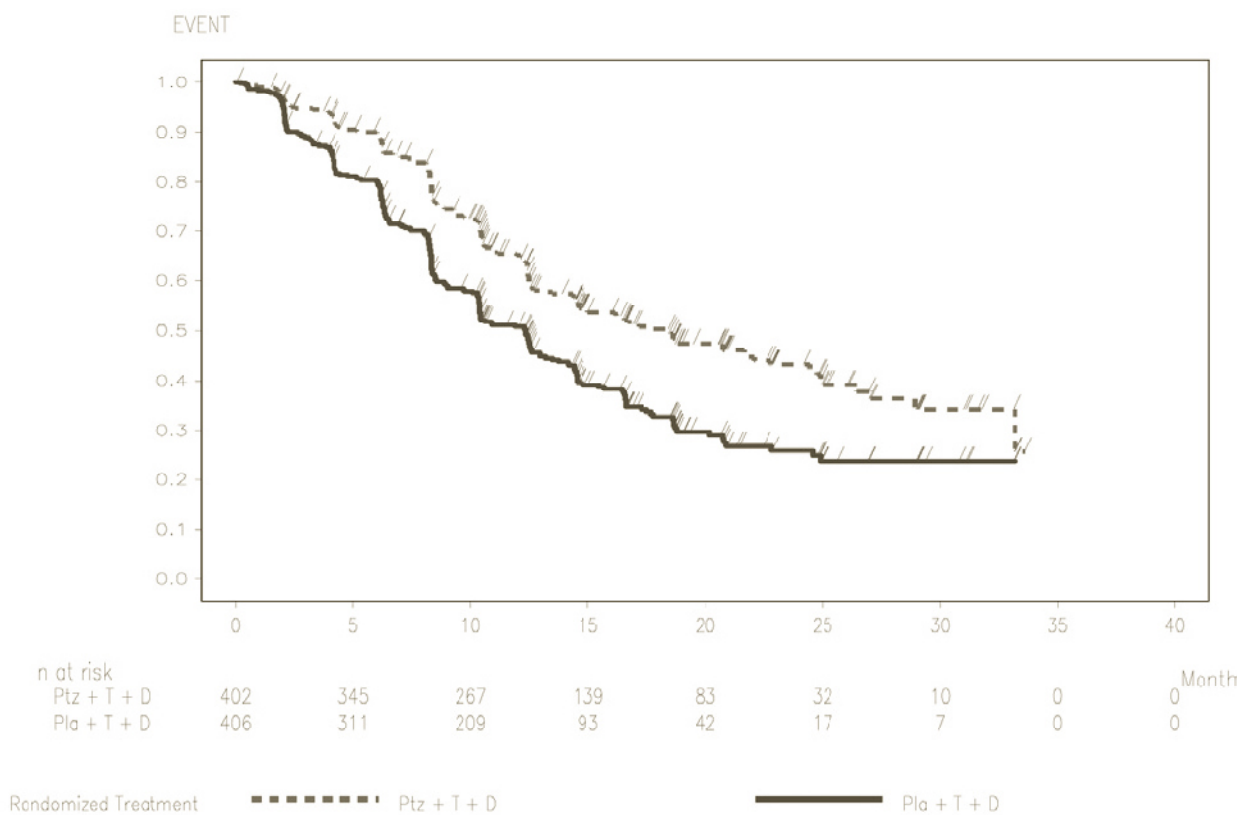
პარამეტრები	პლაცებო+ ჰერცეპტინი+ დოცეტაქსელი n=406	პერჯეტა+ ჰერცეპტინი+ დოცეტაქსელი n=402	HR (95% CI)	p
პირველადი/ძირითადი				

საბოლოო წერტილი: (პროგრესირების გარეშე პერიოდი (IRF იხედვით)				
პაციენტთა რიცხვი საშუალო ხანგრძლივობა თვეების მიხედვით	242 (59%) 12.4	191 (47.5%) 18.5	0.62 [0.51;0.75]	<0.0001
მეორადი საბოლოო წერტილები: სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა				
პაციენტთა რიცხვი *	96 (23.6%)	69 (17.2%)	0.64 [0.47;0.88]	0.0053,NS *
მეორადი საბოლოო წერტილები: (პროგრესირების გარეშე პერიოდი (შეფასებული მკვლევარის მიერ)				
პაციენტთა რიცხვი საშუალო ხანგრძლივობა თვეების მიხედვით	250 (61.6%) 12.4	201 (50.0%) 18.5	0.65 [0.54;0.78]	<0.0001
მეორადი საბოლოო წერტილები: ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR)				
პაციენტთა რიცხვი პასუხი მკურნალობაზე** 95% CI საერთო პასუხის სიხშირისათვის ORR	336 233 (69.3 %) [64.1; 74.2]	343 275 (80.2 %) [75.6; 84.3]		
სრული პასუხი (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
ნაწილობრივი პასუხი (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
სტაბილური დაავადება(SD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
პროგრესირებადი დაავადება (PD)	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
პასუხის ხანგრძლივობა ^ n=	233	275		
კვირების საშუალო რიცხვი	54.1	87.6		

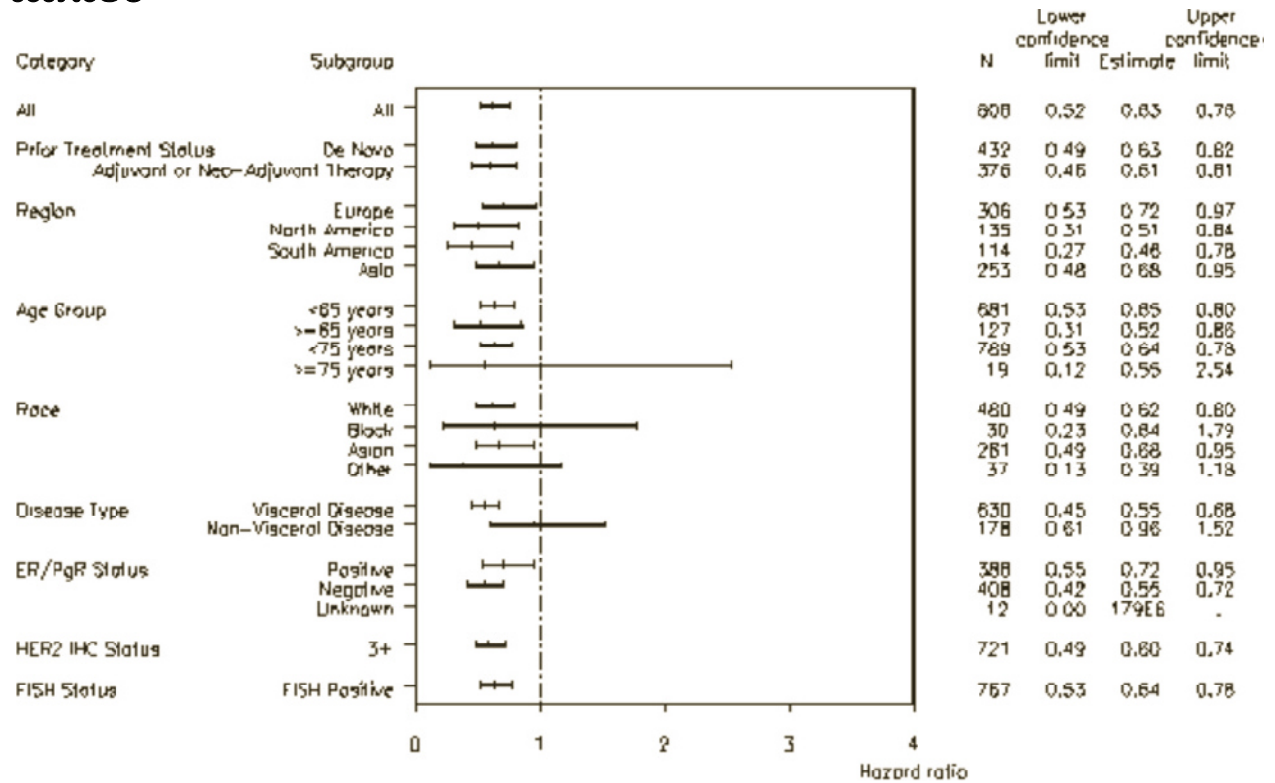
95% CI	[46;54]	[71;106]		
--------	---------	----------	--	--

* NS: არასარწმუნო/უმნიშვნელო. HR და p არ შეესაბამება -value did not meet the Lan-DeMet ალფა-ს O'Brien-Fleming -ის ზღვარს სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის შუალედური ანალიზისათვის ($HR \leq 0.603$, $p \leq 0.0012$). შუალედური ანალიზი არ არის სტატისტიკურად სარწმუნო
 ** პაციენტები მკურნალობაზე საუკეთესო საერთო პასუხით (დადასტურებული სრული და ნაწილობრივი პასუხი- CR , PR) განსაზღვრული RECIST კრიტერიუმების მიხედვით.
 ^ შეფასებული პაციენტებში მკურნალობაზე საუკეთესო საერთო პასუხით-სრული და ნაწილობრივი პასუხით. მკურნალობაზე ობიექტური პასუხის სიხშირე და ხანგრძლივობა ეფუძვნება IRF-ით შეფასებულ მაჩვენებლებს.

გრაფიკი 1. IRF-ით შეფასებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის კაპლან-მაიერის მრუდი.

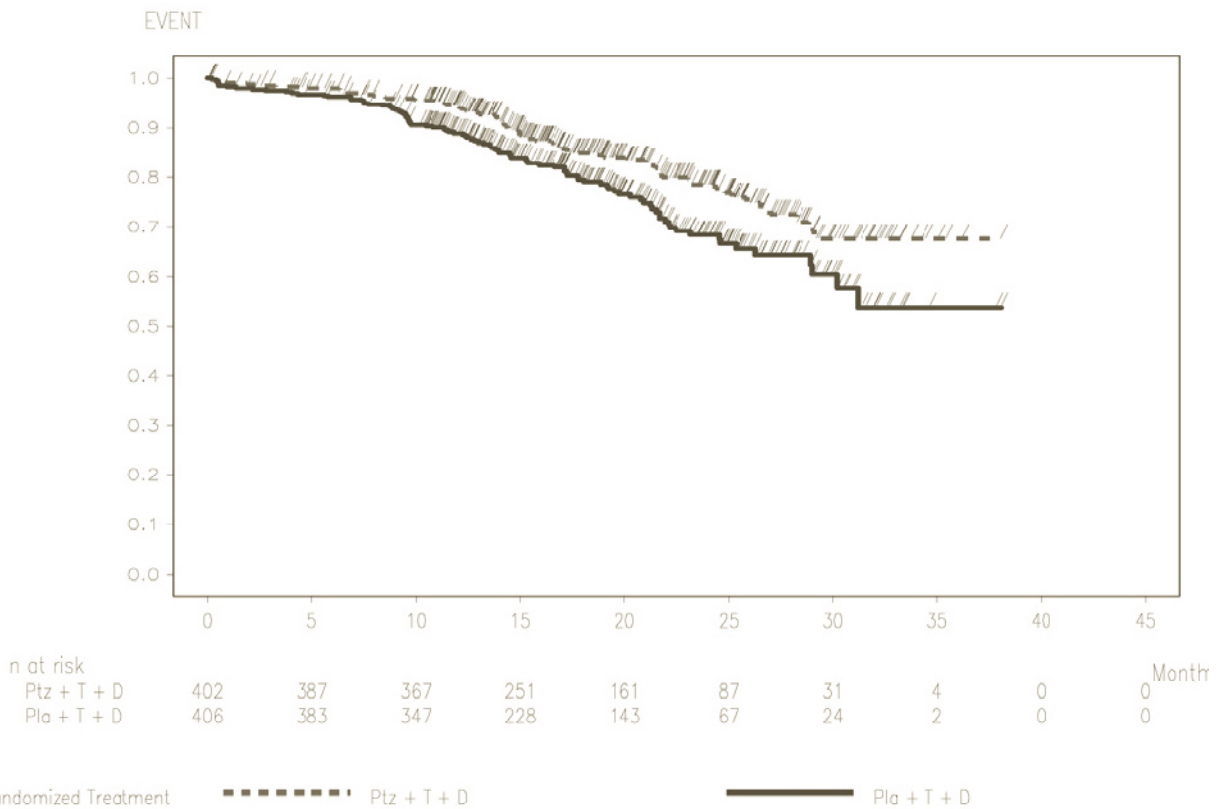


გრაფიკი 2. IRF-ით შეფასებული პროგრესირების გარეშე პერიოდი სხვადასხვა ქვეჯგუფში.



ეფექტურობის პირველადი ანალიზისთვის პლაცებოს ჯგუფში აღინიშნა მაღალი სიკვდილობა პერჯეტას ჯგუფთან (სიკვდილობის 96 შემთხვევა (23.6%) vs 69 შემთხვევა (17.2%), შესაბამისად). საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობს HR (0.64, p = 0.0053) არ შეესაბამება შუალედური ანალიზის ზღვარს და შესაბამისად არაა სტატისტიკურად სარწმუნო. ანალიზის დროითვის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა შეფასებული ვერ იქნა (იხ. ცხრილი 2). სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის შუალედური მონაცემები მიუთითებდა პერჯეტას მიღების ეფექტურობაზე (იხ. გრაფიკი 3).

გრაფიკი. კაპლან-მაიერის მრუდის სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობისათვის



სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ორ ჯგუფს პლაცებო და პერჯეტას ჯგუფებს შორის ჯანმრთელობით განპირობებული სიცოცხლის ხარისხის მხრივ, რომელიც განისაზღვრებოდა სიმპტომების პროგრესირების მიხედვით როგორც 5 ქულიანი შემცირება FACT-B TOI-PFB სუბშკალით (HR =0.97, 95% CI =0.81; 1.16).

ექსპლორაციული ანალიზის მიხედვით, პერჯეტა+პერცეპტინი+დოცეტაქსელის ჯგუფში აღინიშნა FACT-B-ბუძუს კიბოს სუბშკალით სიმპტომების პროგრესირების ნაკლები რისკი (რაც განისაზღვრება, როგორც 5 ქულიანი შემცირება სუბშკალის მიხედვით)- (HR =0.78, 95% CI =0.65; 0.94).

BO17929

BO17929 არის II ფაზის, არარანდომული კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდნენ პაციენტები HER2-დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზით (MBC), რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა პერცეპტინით. კვლევა დაიწყო 3 კოჰორტულ ჯგუფად.

1 და 2 კოჰორტული ჯგუფები: 1 და 2 კოჰორტული ჯგუფებში შემავალი 66 პაციენტი იღებდა პერჯეტას ერთი დოზას მაინც და ჰერცეპტინს (ყველა საკვლევ პოპულაციას და პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა მკურნალობა მეტასტაზური დაავადების გამო. ნახევარს ჩატარებული ჰქონდა მეორე რიგის სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობა, 35%- მესამე რიგის სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობა. გარდა ამისა, პაციენტთა 71%-ს ჩატარებული ჰქონდა ნეოადიუვანტური მკურნალობა. პირველადი ანალიზის დროს კვლევის სქემით მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 9 ციკლს (27 კვირას). პირველადი ანალიზის დროსობიექტური პასუხის სიხშირისა ORR დაკლინიკური ეფექტურობის/სარგებლობის სიხშირის CBR მონაცემები მოცემულია ცხრილში 3. დაავადების გარეშე პერიოდის PFS და დაავადების პროგრესირებამდე დრო (TTP) 24 კვირას შეადგენდა. მკურნალობაზე პასუხის განვითარების დრო შეადგენდა 11 კვირას მკურნალობაზე პასუხის შემთხვევაში პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა -25

მე-3 კოჰორტული ჯგუფი : 29 პაციენტი იღებდა პერჯეტას ერთი დოზას მაინც. 12 პაციენტი იღებდა მხოლოდ პერჯეტას, 17 პაციენტი, რომელთაც პერჯეტას მონოთერაპიის ფონზე აღენიშნათ დაავადების პროგრესირება, იღებდნენ პერჯეტასა და ჰერცეპტინს. ყველა 29 პაციენტს პირველი რიგის სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის ფონზე ჰქონდა სიმსივნის პროგრესირება, პაციენტთა 41.4%-ს კი სიმსივნის პროგრესირება აღენიშნა მეორე რიგის სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის ფონზეც. მე-3 კოჰორტული ჯგუფის ყველაპაციენტი იღებდა პერჯეტას ერთი სრულ დოზას მაინც. პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ პერჯეტას და ჰერცეპტინის კომბინაციას, უტარდებოდა მკურნალობის საშუალოდ 12 კურსი.

ცხრილში 3 ნაჩვენებია, რომ პერჯეტათი მონოთერაპია ავლენს ზომიერ ეფექტურობს ჰერცეპტინის უეფექტობის შემთხვევაში (შუა სვეტი). ასეთი პასუხი ვლინდებოდა პაციენტებში რომელთაც აღენიშნებოდათ პროგრესირება ორივე პრეპარატის- პერჯეტას ან ჰერცეპტინის მონოთერაპიის ფონზე. გარდა მისა, 3 პაციენტს აღენიშნა სტაბილური დაავადება 6 თვის ან მეტ პერიოდში საერთო კლინიკური სარგებლობის/ეფექტურობის სიხშირით -35.3%.

ცხრილი 3 . კვლევა BO17929: ეფექტურობის მონაცემები

მკურნალობაზე პასუხი n (%)	1 და 2 კოჰორტული ჯგუფები (პერჯეტა + ჰერცეპტინი) (n = 66)	მე-3 კოჰორტული ჯგუფი (მონოთერაპია- მხოლოდ პერჯეტა) (n = 29)	მე-3 კოჰორტული ჯგუფი (პერჯეტა + ჰერცეპტინი) (n = 17)
მკურნალობაზე სრული პასუხი (CR)	4 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
მკურნალობაზე ნაწილობრივი პასუხი(PR)	12 (18.2)	1 (3.4)	3 (17.6)

ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR)	16 (24.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
სტაბილური დაავადება (SD) \geq 6 თვე	17 (25.8)	2 (6.9)	3 (17.6)
კლინიკური ეფექტურობა/სარგებელის სიხშირე (CBR) (CR + PR + SD \geq 6 თვე)	33 (50.0)	3 (10.3)	6 (35.3)
პროგრესირებადი დაავადება (PD)	33 (50.0)	26 (89.7)	9 (52.9)
მკურნალობაზე პასუხი განსაზღვრული არ არის	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

შენიშვნა: 6 თვე = მკურნალობის 8 cycles ციკლი

დამატებითი კლინიკური კვლევა

WO209697 (Neosphere) (ნეოადიუვანტური კვლევა)

WO209697 (Neosphere) არის მეორე ფაზის მულტიცენტრული კვლევა, რომელშიც ჩართული პაციენტები ლოკალურად დიდი ზომის, ოპერაბელური და ანთებითი HER2-დადებითი ძუძუს კიბო და უნდა ჩატარებოდნენ ნეოადიუვანტური მკურნალობა. კვლევაში ჩართული 417 პაციენტი დაიყო 4 ჯგუფად (იხ. ცხრილი 4).

ცხრილი 4. სამკურნალო პრეპარატები WO209697 (Neosphere) კვლევის ჯგუფებში

ჯგუფი	ნეოადიუვანტური მკურნალობა	მკურნალობის სქემა	
A ჯგუფი (ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელი [T+D])	ჰერცეპტინი დოცეტაქსელი*	3 კვირაში ერთხელ x 4 ციკლი	ოპე- რა- ცია
B ჯგუფი (პერჯეტა +ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელი [P+T+D])	ჰერცეპტინი, პერჯეტა დოცეტაქსელი*	3 კვირაში ერთხელ x 4 ციკლი	
C ჯგუფი (პერჯეტა +ჰერცეპტინი [P+T])	ჰერცეპტინი, პერჯეტა	3 კვირაში ერთხელ x 4 ციკლი	
D ჯგუფი (პერჯეტა +დოცეტაქსელი [P+D])	პერჯეტა დოცეტაქსელი	3 კვირაში ერთხელ x 4 ციკლი	
კვირები	0 ----- 12		12-14

* დოცეტაქსელის საწყისი დოზაა 75 მგ/მ², შემდეგ შესაძლებელია დოზის გაზრდა 100 მგ/მ²-დ

კვლევის პირველად საბოლოო წერტილს წარმოადგენდა დაავადების სრული პასუხი ს(პრაქტიკულად განკურნება) სიხშირე ნეოადიუვანტური მკურნალობის შემდეგ.

პერჯეტა +ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელისჯგუფში (Bჯგუფი) აღინიშნა pCR სიხშირის გაუმჯობესება ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის ჯგუფთან (A ჯგუფი) შედარებით (45.8% vs 29.0%, p value = 0.0141)-იხ. ცხრილი 5. პერჯეტა+ჰერცეპტინის კომბინაციის (C ჯგუფი) დროს pCR სიხშირე იყო 16.8%, პერჯეტა+დოცეტაქსელის ჯგუფში (Dჯგუფი) და ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის ჯგუფი (A ჯგუფი) - 24% და 29% შესაბამისად. მეორადი საბოლოო წერტილები იყო კლინიკური ეფექტურობის სიხშირე, დაავადების გარეშე პერიოდი (DFS) და PFS.

ცხრილი 5. WO20697 კვლევა : პირველადი ეფექტურობის – pCR სიხშირე (ITT პოპულაცია)

	A ჯგუფი (ჰერცეპტინი+ დოცეტაქსელი) (N=107)	Bჯგუფი (პერჯეტა +ჰერცეპტინი +დოცეტაქსელი) (N=107)	C ჯგუფი (პერჯეტა +ჰერცეპტინი) (N=107)	D ჯგუფი (პერჯეტა +დოცეტაქსელი) (N=96)
pCR შეფასება	103 (96.3%)	101 (94.4%)	96 (89.7%)	92 (95.8%)
დადებითი პასუხი ¹	31 (29.0%)	49 (45.8%)	18 (16.8%)	23 (24.0%)
უარყოფითი პასუხი ¹	76 (71.0%)	58 (54.2%)	89 (83.2%)	73 (76.0%)
95% CI პასუხების სიხშირებისვის ²	[20.6; 38.5]	[36.1; 55.7]	[10.3; 25.3]	[15.8; 33.7]
განსხვავება პასუხების სიხშირებს შორის ³		+16.8 %	-12.2 %	-21.8 %
95% CI პასუხების სიხშირებისვის ⁴		[3.5; 30.1]	[-23.8; -0.5]	[-35.1; -8.5]
p - CMH ⁵		0.0094	0.0198	0.0010
P- (Simes Corr. For CMH Test) ⁶		0.0141	0.0198	0.0030

¹ დადებით პასუხად ითვლება შემთხვევა, თუ მიღწეული იქნა pCR , უარყოფით პასუხად ითვლება შემთხვევა, თუ pCR ვერ იქნა მიღწეული ან პასუხის შეფასება ვერ მოხერხდა.

² 95% CI Pearson-Clopper მეთოდის გამოყენებით.

³ B და C ჯგუფების მკურნალობის შედარება ხდება A ჯგუფთან, D-ჯგუფის-B ჯგუფთან.

⁴ დაახლოებით 95% CI განსხვავებისათვის ორ სიხშირეს შორის Hauck-Anderson მეთოდის გამოყენებით.

⁵ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ტესტი, რომლის სტრატეგიკაცია ხდება ძუძუს კიბოს ტიპის მიხედვით (ოპერაბელური, დიდი ზომის, ანთებითი) და ესტროგენ ან პროგესტერონ-დადებითი (ან დადებითი vs ორივე უარყოფითი).

⁶ - p- გამოთვლილი Cochran-Mantel-Haenszel ტესტიდან.

3.1.3 იმუნოგენობა

CLEOPATRA კვლევაში შესწავლილი იქნა პერჯეტას მიმართ ანტი-თერაპიული ანტისხეულები (ATA). პლაცებოს ჯგუფის პაციენტთა 6.2%-ს (23/372) და პერჯეტას ჯგუფის 2.8%-ს(11/386) აღმოაჩნდა დადებითი პასუხი ATA ანტისხეულებზე. ასეთ 34 პაციენტში (დადებითი პასუხით ATA ანტისხეულებზე) ATA ანტისხეულებთან პირდაპირ დაკავშირებული ანაფილაქსიური/ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები არ გამოვლენილა.

იმუნოგენობის ანალიზების შედეგები მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორზე, ანალიზის მგრძობელობასა და სპეციფიურობაზე, მეთოდოლოგიაზე, ჩატარების ტექნიკაზე, ნიმუშის აღების დროზე, თანმხლებ სამედიცინო მკურნალობაზე და თანმხლებ დაავადებაზე. ამ მიზეზების გამო, პერჯეტას და სხვა წამლების მიმართ ანტისხეულების გამოვლენის სიხშირეების შედარებამ შეიძლება შცდომაში შგვიყვანოს.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

პერჯეტასს 2-25 მგ დოზით მიღებისას სხვადასხვა ჩვენების დროს ჯვარედინი მრავალი კლინიკური კვლევის მიხედვით პერტუზუმაბის კლირენსის ცვლილება არ გამოვლენილა. პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მიხედვით, რომელშიც შედიოდა 444 შემთხვევა, პერტუზუმაბის საშუალო კლირენსი 0.239ლ/დღეში, საშუალო ნახევრადდაშლის პერიოდი კი 17.2 დღეს შეადგენდა.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მონაცემებით, ასაკი, სქესი და ეთნიკურობა (იაპონელი/არაიაპონელი) არ ახდენდა გავლენას პერტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პერტუზუმაბის კლირენსზე ყველაზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდა სისხლის შრატში ალბუმინის საწყისი დონე და სხეულის კუნთოვანი მასა- პერტუზუმაბის კლირენსი მცირდებოდა სისხლის შრატში ალბუმინის მაღალი საწყისი კონცენტრაციის დროს და იზრდებოდა დიდი კუნთოვანი მასის დროს. თუმცა

აღსანიშნავია, რომ პერჯეტას რეკომენდირებული დოზით და სქემით მიღებისას პრეკლინიკურ კვლევებში ქსენოტრანსპლანტაციურ მოდელებში პლაზმაში ალბუმინის საწყისი მაჩვენებლისა და სხეულის კუნთოვანი მასის რადიკალურად განსხვავებული მაჩვენებლების დროს პერტუზუმაბის მიერ სტაბილური ფაზის კონცენტრაციის სამიზნე დონის მიღწევის უნარი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა. ამდენად ამ მაჩვენებლების გათვალისწინებით პერჯეტას დოზის ცვლილება არ შეიძლება.

3.2.1 შეწოვა

პერჯეტა ინტრავენურად შეჰყავთ. პერტუზუმაბის სხვა გზით შეყვანისას შესახებ კვლევები არ ჩატარებულა.

3.2.2 განაწილება

ვენაში შეყვანისას პერტუზუმაბის განაწილების მოცულობა (3.07ლ)პლაზმის მოცულობას უახლოვდება. ცენტრალური განაწილების მოცულობა (V_c)და სტაბილური/წონასწორობის ფაზის მოცულობა (V_{ss}) მიუთითებს რომ პერტუზუმაბის შრატში განაწილების შეზღუდვაზე.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

პერჯეტას მეტაბოლიზმი შესწავლილი არ არის. ანტისხეულების დაშლა ძირითადად კატაბოლიზმის გზით ხდება.

3.2.4.გამოყოფა

პერჯეტას კლირენსი 0.239 ლ/დღეში, ნახევრად დაშლის პერიოდი კი $t_{1/2}$ დაახლოებით 17.2 დღეს შეადგენს.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკაგანსაკუთრებულშემთხვევებში

ხანდაზმული პაციენტები

ხანდაზმულ პაციენტებში ფარმაკოკინეტიკის კვლევები არ ჩატარებულა. ფარმაკოკინეტიკის პოპულაციური ანალიზის მიხედვით ასაკი არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას პერტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე. პერჯეტას პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკის კვლევაში პაციენტთა 32.5% (N=143) იყო 65 წელზე მეტი ასაკის, 9.1% (N=40) კი 75 წელზე მეტი ასაკის.

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს ოფიციალური პერჯეტას ფარმაკოკინეტიკის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, თირკმლის უკმარისობის დროს პერჯეტას ექსპოზიციის ცვლილებები მოსალოდნელი არ არის. თუმცა აღსანიშნავია, რომ პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით მიღებული მონაცემები თირკმლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობის დროს პერჯეტას ფარმაკოკინეტიკის შესახებ არასაკმარისია.

3.3. წინაკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1. კანცეროგენობა

პერჯეტას კანცეროგენული პოტენციალის შესაფასებელი ხანგრძლივი კვლევები ცხოველებში ჩატარებული არ არის

3.3.3. ნაყოფიერების დარღვევა

ცხოველებში პერჯეტას ნაყოფიერებაზე მოქმედების შესასწავლად კვლევები ჩატარებული არ არის. პრეჯეტას განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევებით მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში, რომლებიც დაახლოებით 6 თვის განმავლობაში გრძელდებოდა, პერტუზუმაბის უარყოფითი ზეგავლენა მდებარეობით და მამრობით რეპროდუქციულ ორგანოებზე არ გამოვლენილა

3.3.4. ტერატოგენობა.

რეპროდუქციული ტოქსიურობის კვლევები ჩატარებულია მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში. პრეჯეტას შეყვანა თავდაპირველად ხდებოდა 30-150მგ/კგ დატვირთვის/საწყისი დოზით, შემდეგ კი 10-100 მგ/კგ შემანარჩუნებელი დოზით კლინიკურად საკმარისი დოზით. პრეჯეტას ვენაში შეყვანისას ორსულობის მე-19 დღიდან 50-ე დღემდე (ორგანოგენეზის პერიოდი), გამოვლინდა პერტუზუმაბის ემბრიოტოქსიურობა-აღინიშნა დოზა-დამოკიდებული ემბრიო-ფეტალური სიკვდილობის გაზრდა ორსულობის 25-ე-70-ე დღეზე. ორსულობის მეასე დღეზე დაფიქსირდა თირკმლის განვითარების შეფერხება და ოლიგოჰიდრამნიოზი.

3.3.5 სხვა

მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში პრეჯეტას კვირაში ერთხელ 150 მგ/კგ-დე დოზით ინტრავენურად შეყვანა ჩვეულებრივ კარგად გადაიტანებოდა. 15 მგ/კგ-ზე მაღალი დოზით შეყვანისას აღინიშნებოდა მსუბუქი/საშუალო სიმძიმის დიარეა, რომელიც საჭიროებდა მკურნალობას. მაკაკას მაიმუნებში პრეჯეტას ხანგრძლივად მიღებისას

(7-26 კვირის განმავლობაში) აღინიშნებოდა დიარეათი გამოწვეული დეჰიდრატაციის ეპიზოდები, რაც საჭიროებდა სითხის ინფუზიების საშუალებით შევსებას.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვის პირობები

ფლაკონები

ფლაკონები ინახება მაცივარში 2°C-8°C ტემპერატურაზე.

არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ, რაც მითითებულია მუტყაოს კოლოფზე.

სინათლისაგან დაცვის მიზნით ფლაკონი ინახება მუყაოს კოლოფში.

არ შეიძლება პრეპარატის გაყინვა ან შენჯღრევა

პერჯეტა არ შეიცავს ანტიმიკრობულ დანამატებს, ამიტომ პრეჯეტას ხსნარის სტერილობის უზრუნველსაყოფად ხსნარის მომზადებისას დაცული უნდა იყოს ასეპტიკის პირობები.

პოლივინილქლორიდის ან არაპოლივინილქლორიდის კონტეინერში მოთავსებულ 0.9 % ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში პრეჯეტას გახსნით მიღებული ხსნარის შენახვა 2°C-8°C (36°F-46°F) ტემპერატურაზე შეიძლება 24 საათის განმავლობაში. მომზადებული პერჯეტას ხსნარი 30°C ტემპერატურამდე სტაბილურობას ინარჩუნებს 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ რადგან პრეპარატი არ შეიცავს ანტიმიკრობულ ნივთიერებებს, ინახება 2°C-8°C ტემპერატურაზე.

4.2. გამოყენების, მოპყრობისა და განადგურების ინსტრუქციები

განზავების ინსტრუქციები

პერჯეტას ხსნარი უნდა მომზადდეს სამედიცინო პერსონალის მიერ ასეპტიკის პირობების დაცვით.

ამოიღეთ პერჯეტას ხსნარი ფლაკონიდან ად განზავით 250 მლ პოლივინილქლორიდის ან არაპოლივინილქლორიდის კონტეინერში მოთავსებულ 0.9 % ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში.

არ შეიძლება პერჯეტას გახსნა 5%-იან დექსტროზას ხსნარში (იხ. შეუთავსებლობა). ხსნარის აქაფების თავიდან ასაცილებლად ინფუზიურ პაკეტებში პრეჯეტას ხსნარის შეყვანის შემდეგ კონტეინერი ნელა გადაატრიალეთ.

პრეპარატის პარენტერალურად შეყვანისას აუცილებელია საინექციო ხსნარის შემოწმება. საინექციო ხსნარი არ უნდა ფერშეცვლილი და არ უნდა შეიცავდეს ხილულ ნაწილაკებს. (იხ. 4.1. შენახვის პირობები).

შეუთავსებლობა

შეუთავსებლობა პრეჯეტასა და პოლივინილქლორიდის ან არაპოლივინილქლორიდის პაკეტებში მოთავსებულ ხსნარებს შორის არ გამოვლენილა.

პერჯეტა არ უნდა გაიხსნას 5%-იან დექსტროზას ხსნარში, რადგან პრეჯეტა ასეთ ხსნარებში ქიმიურ და ფიზიკურ სტაბილურობას ვერ ინარჩუნებს. (5% იანი გლუკოზას წყალხსნარის საინექციო კონტეინერებში განზავებისას ხსნარის 24 სთ-ის განმავლობაში მაცივრის ტემპერატურაზე (2-8°C) და შემდეგ 24 სთ-ის განმავლობაში

ოთახის ტემპერატურაზე(27-33°C)შენახვისას პერჯეტას სტაბილური pH შენარჩუნება ვერ ხერხდება).

არ შეიძლება პერჯეტას სხვა პრეპარატებთან შერევა ან განზავება.

4.2 განსაკუთრებული მითითებები გამოყენებისათვის, მოპყრობისა და გადაგდებისათვის

წამლებისათვის უფლად გადაგდება გარემოში მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი.

წამლები არ უნდა ჩაისხას/ჩაიყაროს წყალში და საყოფაცხოვრებონაგავში.

თუმოსაწვდომია თქვენს რეგიონში,

გამოიყენეთ სპეციალური წამლებისათვის უფლად გადაგდება გარემოში მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. წამლები არ უნდა ჩაისხას/ჩაიყაროს წყალში და საყოფაცხოვრებონაგავში.

თუმოსაწვდომია თქვენს რეგიონში,

გამოიყენეთ სპეციალური

“შესაგროვებლის ისტემები”.

4.3 გამოშვების ფორმა

ფლაკონები 420მგ/14მლ

ინახება ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე
--

გამოშვების თარიღი: ნოემბერი 2011წ.

დამზადებულია დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd -თვის, ბაზელი, შვეიცარია Roche Diagnostics GmbH მიერ, მანჰაიმი, გერმანია.