

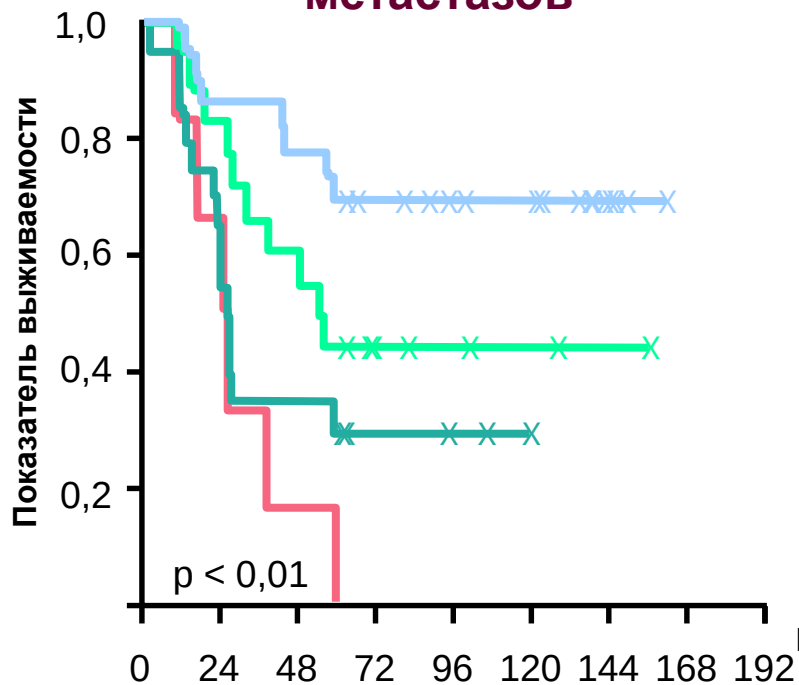
Современные подходы к системной терапии метастатического HER2+ РМЖ

Овчинникова Е.Г.,
к.м.н., зав. дневным стационаром химиотерапии
ГБУЗ НО «НОКОД»
г. Нижний Новгород

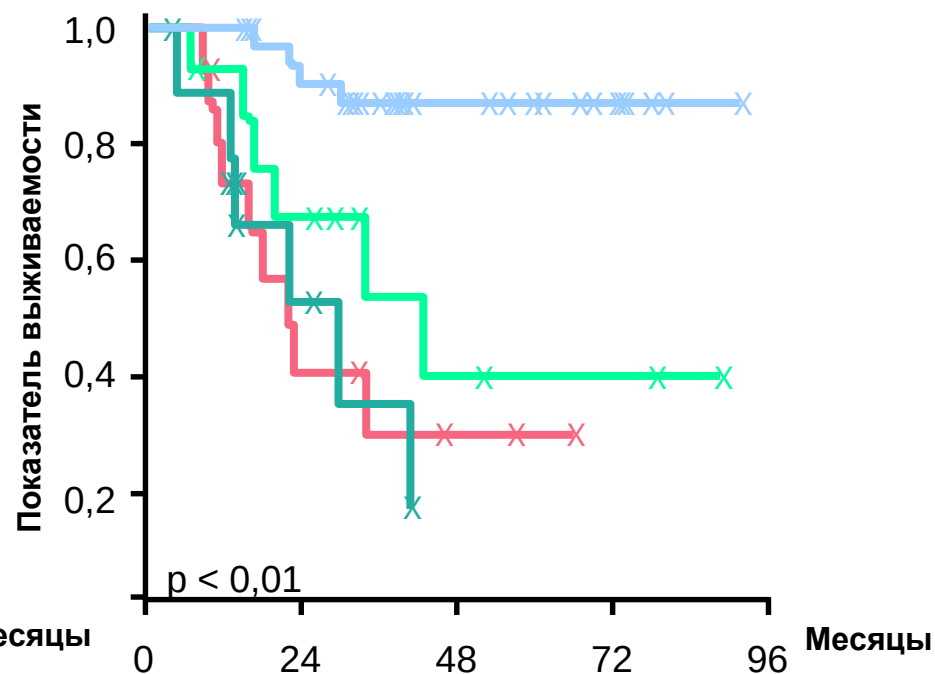
HER2-положительный статус – негативный фактор прогноза заболевания



Время до появления отдаленных метастазов



Общая выживаемость



— Люминальный А
40%,
гормонопозитивный

— Люминальный В
20%,
гормонопозитивный
HER2 +

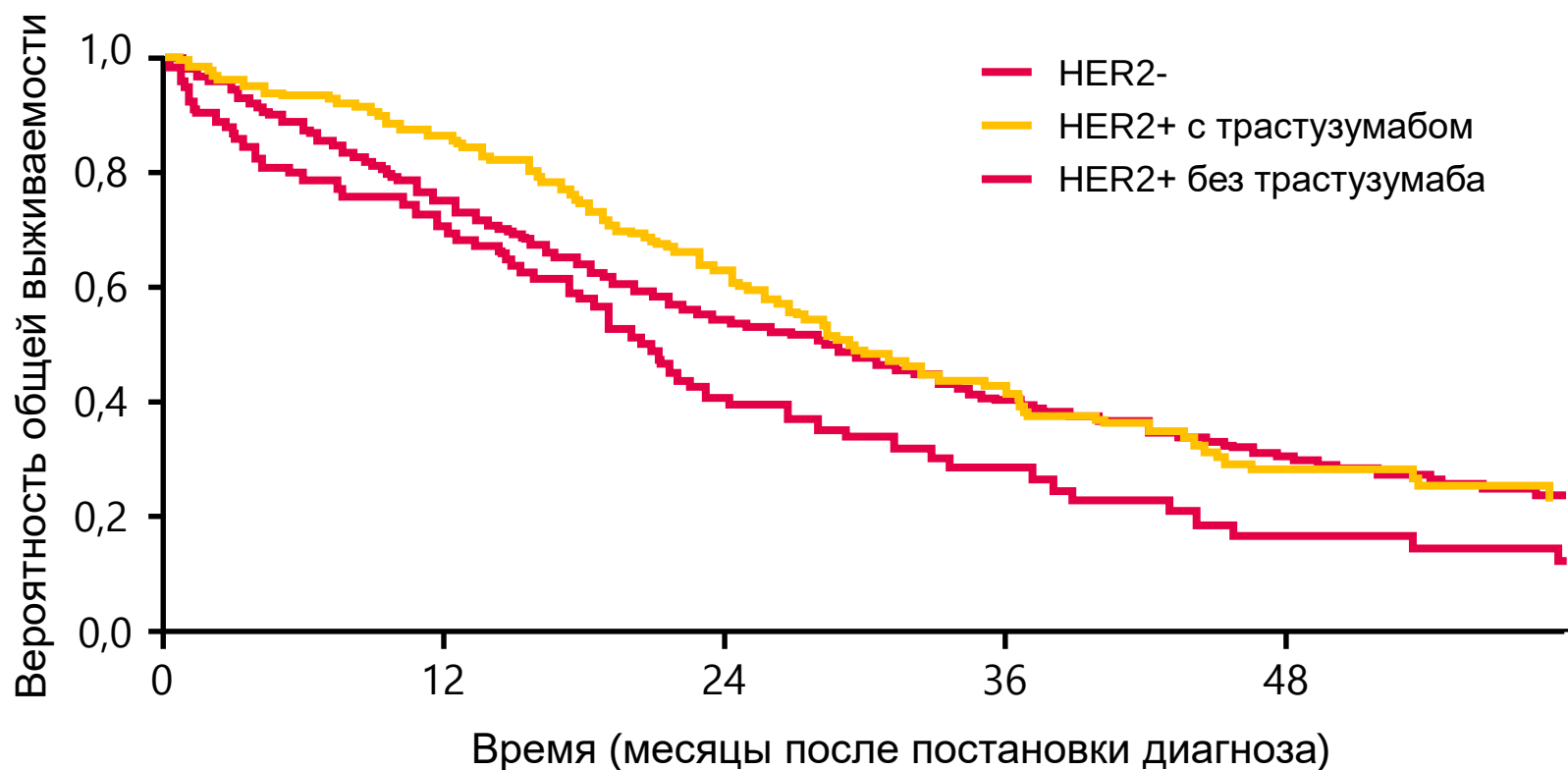
— Базальный
20%, тройной
негативный

— HER2+
20%,
гормононегативный

Трастузумаб - стандарт в 1 линии терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы



После введения в клиническую практику трастузумаба изменилось прогностическое значение позитивного HER2-статуса



Рекомендации NCCN.Version 6.2020

mHER2+ РМЖ: рекомендуемые режимы терапии



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Positive - Preferred regimens:^{i,j,k}

- **Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel³⁴**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days
 - ▶ Docetaxel 75–100 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days.

- **Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel³⁵**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
 - ◊ Cycled every 21 days.
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV day 1 weekly³⁵or
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² day 1
 - ◊ Cycled every 21 days.

HER2-Positive - Other recommended regimens:^{i,j}

- **Tucatinib + trastuzumab + capecitabine³⁷**
 - ▶ Tucatinib 300 mg orally twice daily on days 1-21
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days
 - ▶ Capecitabine 1000mg/m² orally twice daily on days 1-14
 - ◊ Cycled every 21 days

- **Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)³⁸**
 - ▶ 3.6 mg/kg IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days.

- **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁹**
 - ▶ 5.4 mg/kg IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days.

- **Paclitaxel/carboplatin + trastuzumab⁴⁰**
 - ▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days.
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days.³⁶

- **Weekly paclitaxel/carboplatin + trastuzumab⁴¹**
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² IV days 1, 8, and 15
 - ▶ Carboplatin AUC 2 IV days 1, 8, and 15
 - ◊ Cycled every 28 days.
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Trastuzumab + paclitaxel^{42,43}**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days⁴²
 - or
 - ▶ Paclitaxel 80–90 mg/m² IV day 1 weekly⁴³
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
 - or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Trastuzumab + docetaxel^{44,45}**
 - ▶ Docetaxel 80–100 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days⁴⁴
 - or
 - ▶ Docetaxel 35 mg/m² IV days 1, 8, and 15 weekly⁴⁵
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly

1 линия терапии:

Таксаны+трастузумаб
+пертузумаб

2 линия терапии:

Трастузумаб эмтанзин,
тукатиниб+трастузумаб
+капецитабин

Рекомендации NCCN.Version 6.2020

мHER2+ РМЖ: рекомендуемые режимы терапии



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Positive - Other recommended regimens (continued):^{i,j}

- **Trastuzumab + vinorelbine⁴⁶⁻⁴⁸**
 - ▶ Vinorelbine
 - ◊ 25 mg/m² IV day 1 weekly; or
 - ◊ 20–35 mg/m² IV days 1 and 8; cycled every 21 days; or
 - ◊ 25–30 mg/m² IV days 1, 8, and 15; cycled every 28 days
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Trastuzumab + capecitabine⁴⁹**
 - ▶ Capecitabine 1000–1250 mg/m² PO twice daily days 1–14 cycled every 21 days
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly^{42,50} or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Lapatinib + capecitabine⁵¹**
 - ▶ Lapatinib 1250 mg PO daily days 1–21
 - ▶ Capecitabine 1000 mg/m² PO twice daily days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days.
- **Trastuzumab + capecitabine⁵²**
 - ▶ Capecitabine 1000–1250 mg/m² PO twice daily days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days.
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly^{42,50} or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Trastuzumab + lapatinib⁵³**
 - ▶ Lapatinib 1000 mg PO daily
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly or
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV day 1 every 21 days³⁶
- **Neratinib + capecitabine⁵⁴**
 - ▶ Neratinib 240 mg PO daily on days 1–21
 - ▶ Capecitabine 750 mg/m² PO twice daily on days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days.

Последующие линии терапии:
комбинации трастузумаба с
винорелбином, капецитабином,
лапатинибом, нератиниб+капецитабин

Клинические рекомендации РМЖ 2020 (AOP, RUSSCO, POOM)



3.4. Рецидивный и метастатический рак молочной железы

3.4.1. Лечение изолированных местных рецидивов

***С целью уменьшения риска рецидива РМЖ и смерти** после удаления изолированного местного рецидива лекарственная терапия проводится в соответствии со следующими принципами:*

- *при тройном негативном фенотипе – адъювантная ХТ (необходимо учесть суммарную дозу антрациклинов и родственных соединений, если они назначались ранее);*
- *при люминальном HER2-отрицательном фенотипе – только адъювантная ГТ; выбор препарата определяется предшествующей ГТ, если таковая проводилась, и функцией яичников;*
- ***при HER2-положительном фенотипе – ХТ + анти-HER2 терапия ± ГТ (в зависимости от уровня экспрессии РЭ и РП);***
- *рассмотреть назначение ЛТ во всех случаях, когда она не проводилась ранее, а также при наличии возможности дополнительного безопасного облучения пораженной зоны.*



Олигометастатическая болезнь

- Термин «олигометастатическая болезнь» был впервые предложен Hellmann and Weichselbaum в 1995 г.
- Он подразумевал клинические случаи с низким метастатическим потенциалом, когда контроль над заболеванием достигается с помощью локальных методов терапии.
- Это, по мнению авторов, специфическое промежуточное состояние между локальной потенциально излечимой болезнью и некурабельным метастатическим состоянием.
- Эрадикация отдаленных единичных метастазов, которая может быть достигнута хирургически или с помощью стереотактической аблятивной радиотерапии (САРТ) - новой технологии использования высоких прецизионных доз, подведенных прицельно к очагу - согласно этой гипотезе, может привести к значительному увеличению выживаемости и даже к излечению.

Клинические рекомендации РМЖ 2020 (AOP, RUSSCO, POOM)



Диссеминированный рак = генерализованный рак = метастатический рак – опухоль с отдаленными метастазами.

3.4.2. Лечение диссеминированного рака молочной железы

Рекомендуется с целью улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности проводить лекарственное лечение пациентам диссеминированным РМЖ.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).



Алгоритм терапии HER2+ мРМЖ

(на основании международных и российских клинических рекомендаций)

Гормононегативный HER2+ РМЖ

1 линия терапии: Трастузумаб + Пертузумаб + Таксаны (доцетаксел)

2 линия терапии: Трастузумаб эмтанзин

≥ 3 линия терапии: другие линии терапии + анти-HER2 агенты

Лапатиниб + Капецитабин

другие химиопрепараты + Трастузумаб

Лапатиниб + Трастузумаб

Пертузумаб или Трастузумаб эмтанзин – если не было ранее

Гормонопозитивный HER2+ РМЖ:

Рекомендуется пациентам с гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать ГТ (ароматазы ингибиторами, тамоксифеном или фулвестрантом) в сочетании с анти-HER2 препаратом.

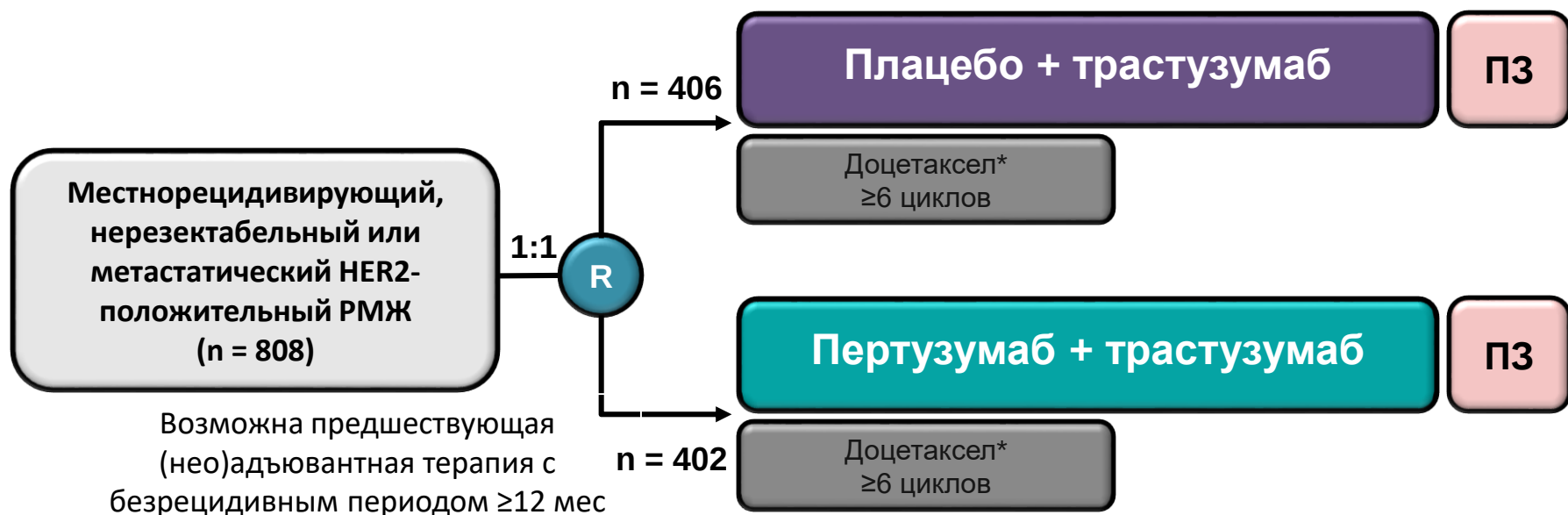
Алгоритм терапии HER2+ люминального РМЖ (РЭ+/РП+/HER2+++)



**Для HER2-положительного люминального РМЖ (РЭ+/РП+/HER2+++)
(в отсутствие признаков висцерального криза):**

- *Ароматазы ингибиторы + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности;*
- *ароматазы ингибиторы + лапатиниб 1500 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности;*
- *ароматазы ингибиторы + трастузумаб + #лапатиниб 1000 мг/сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности;*
- *фулвестрант + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности;*
- *тамоксифен + трастузумаб до прогрессирования или неприемлемой токсичности*

CLEOPATRA (III фаза): эффективность терапии комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом в 1й линии HER2-положительного РМЖ



Основная цель исследования:
Выживаемость без прогрессирования
(независимая оценка)

Вторичные цели исследования:
ВБП (оценка исследователей), ОВ,
Частота объективного ответа,
Профиль безопасности (независимый мониторинг)

Характеристики пациентов в исследовании CLEOPATRA

		TD (n = 406)	PTD (n = 402)
Медиана возраста	Годы, (диапазон)	54,0 (27–89)	54,0 (22–82)
Регион, %	Азия	32	31
	Европа	37	38
	Северная Америка	17	17
	Южная Америка	14	14
Общее состояние по шкале ECOG, %	0	61	68
	1	39	31
	≥2	0,2	0,7
Статус HER2 по ИГХ, %	0/1+	0,5	1
	2+	8	12
	3+	91	87
	Нет данных	0,2	0,2
Статус гормональных рецепторов, n (%)	ER- и/или PR-положительный	49	47
	ER- и PR-отрицательный	48	53
	Неизвестно	3	0,2
Наличие висцеральных метастазов, %	Нет	22	22
	Да	78	78

Исходные характеристики в двух группах не имели существенных отличий,
в подгруппе терапии с плацебо находились 2 мужчин

Наличие предшествующей (нео)адъювантной терапии

		TD (n = 406)	PTD (n = 402)
Предшествующая (нео)адъювантная ХТ, %	Да	47	46
	Нет	53	54
Компоненты (нео)адъювантной терапии,* %	Антрациклин	40	37
	Гормоны	24	26
	Таксан	23	23
	Трастузумаб	10 (41 чел)	12 (47 чел)

* пациенты могли получали несколько видов (нео)адъювантной терапии

План анализов исследования CLEOPATRA¹

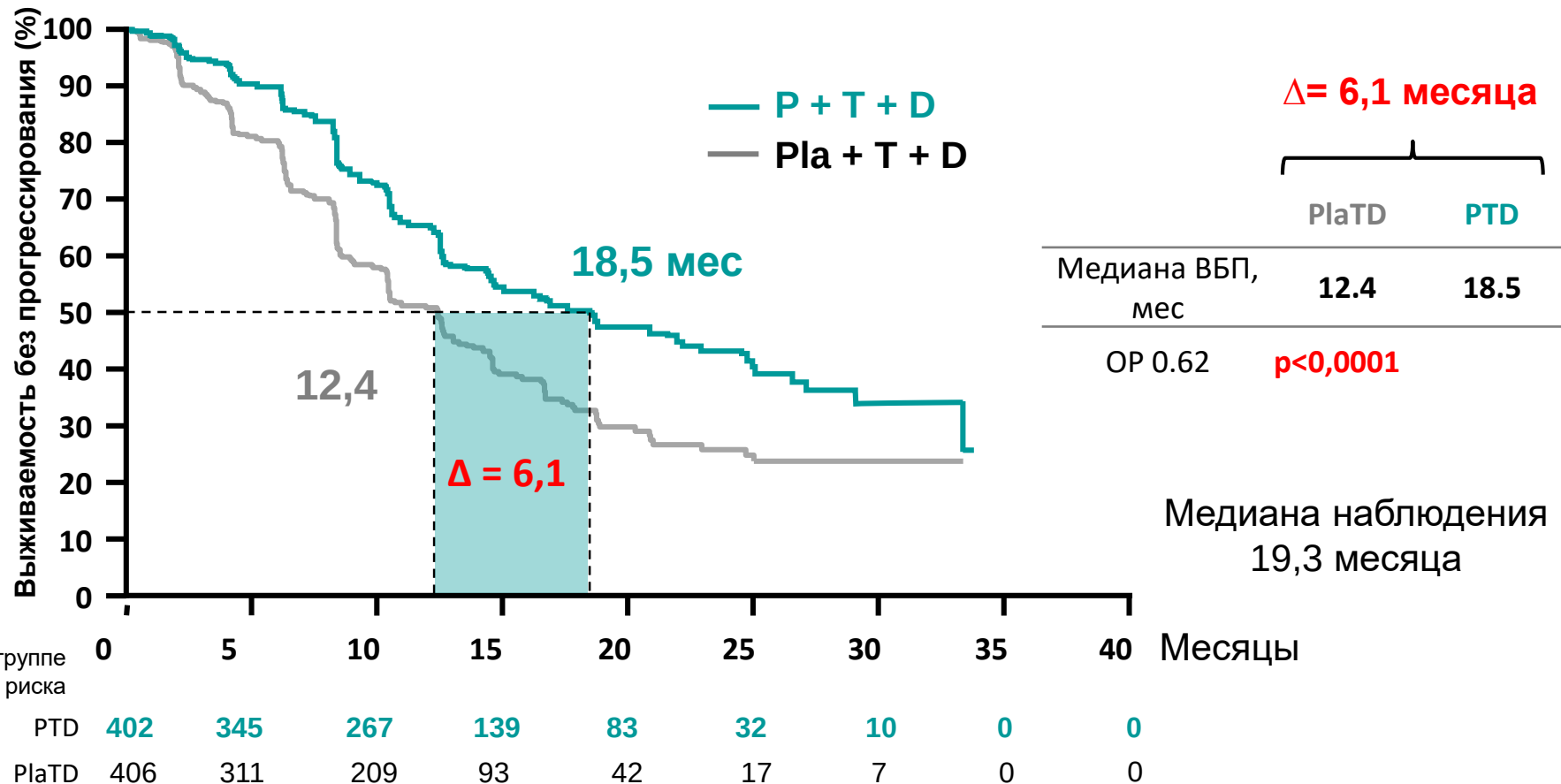


ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; PEREX – PERJETA extension study (NCT02320435); PTAP – программа доступа после исследования; SoC – стандарт лечения.

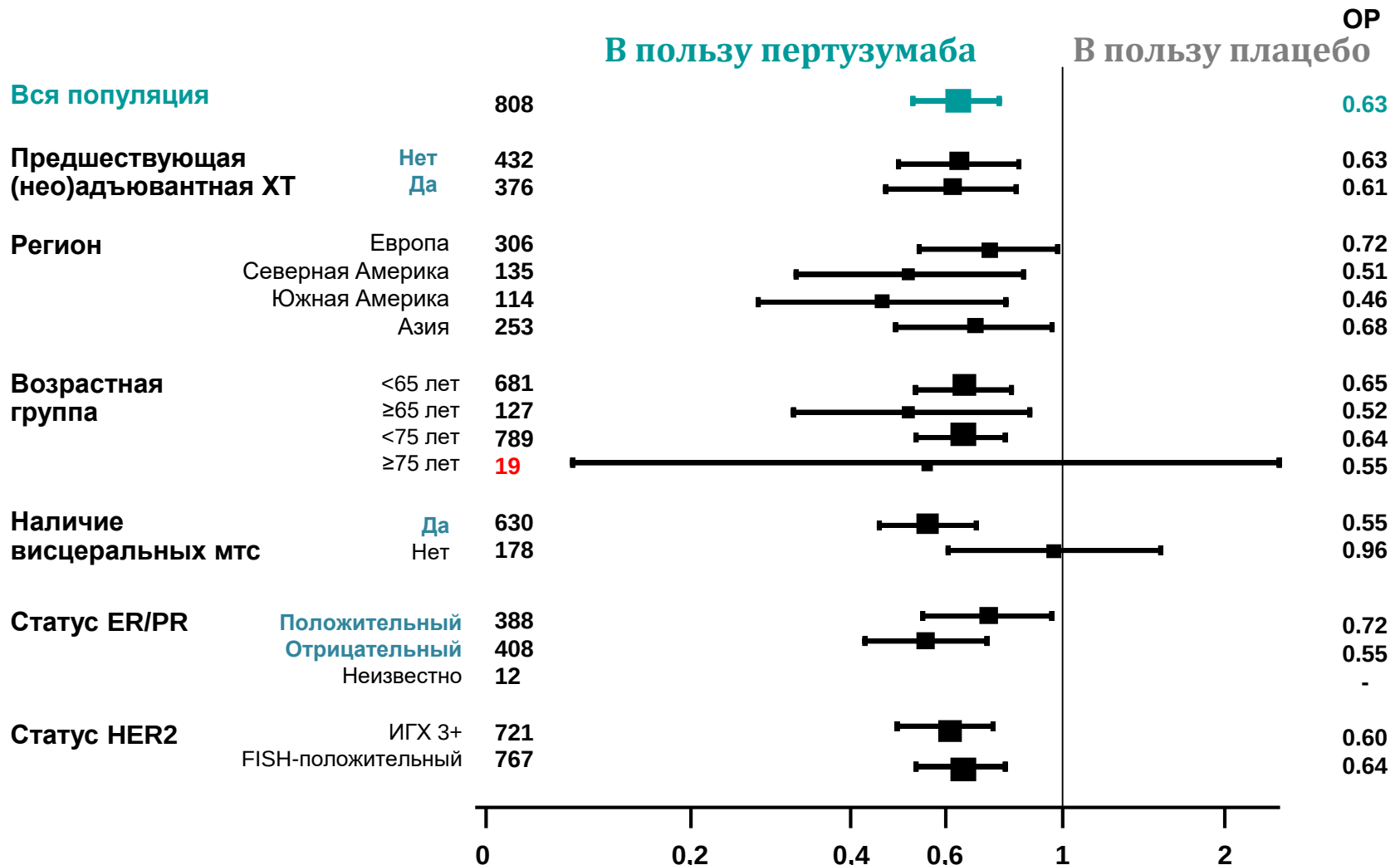
1. Swain SM, *et al.* ASCO 2019, abstract 1020; 2. Baselga J, *et al.* *N Engl J Med* 2012; **366**:109–119; 3. Swain SM, *et al.* *Lancet Oncol* 2013; **14**:461–471; 4. Swain SM, *et al.* *N Engl J Med* 2015; **372**:724–734;

Комбинация пертузумаба и трастузумаба с курсом доцетаксела значительно превосходит по эффективности режим трастузумаб + доцетаксел

Выживаемость без прогрессирования по независимой оценке



Комбинация пертузумаба и трастузумаба показывает эффективность в отношении показателя ВБП в различных подгруппах пациентов



ER/PR -эстрогеновые /прогестероновые рецепторы;

ИГХ = иммуногистохимия; FISH = флуоресцентная гибридизация *in situ*;

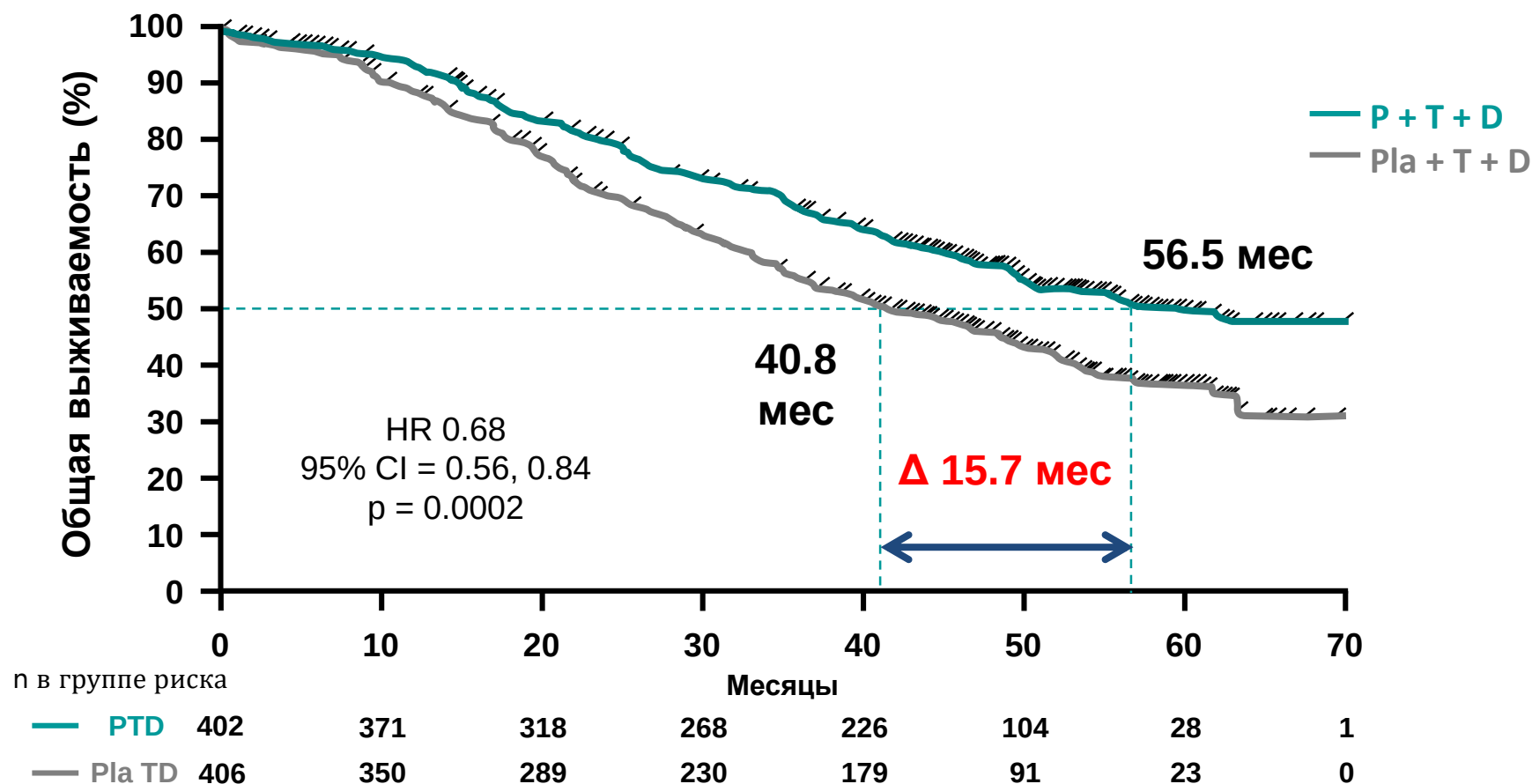
ВБП = выживаемость без прогрессирования;

Baselga et al. N Engl J Med 2011;366(2):109-19;

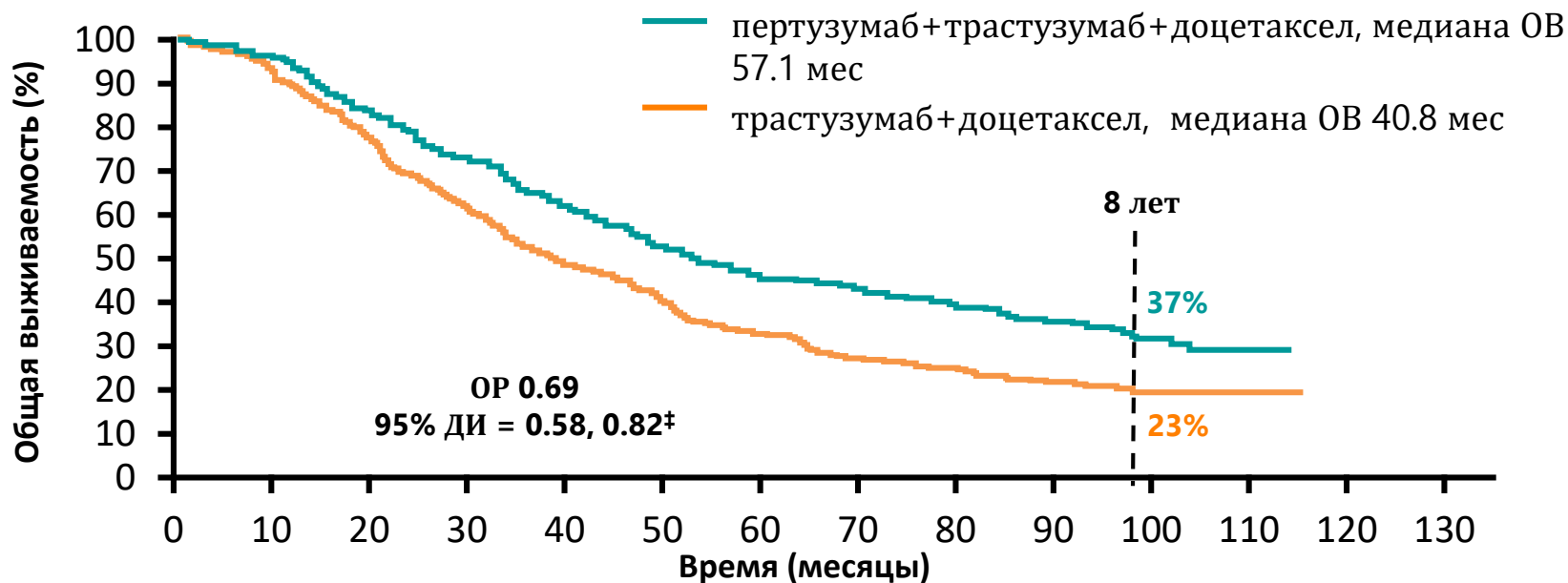
Swain S, et al. Lancet Oncol 2013; 14:461-71

Терапия комбинацией пертузумаба и трастузумаба с курсом доцетаксела значительно превосходит по эффективности режим трастузумаб+доцетаксел

Увеличение медианы общей выживаемости до 5 лет



37% пациентов получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом переживают 8-летний рубеж



*ITT анализ: пациенты перешедшие в группу пертузумаб+трастузумаб+доцетаксел, анализируются в группе трастузумаб+доцетаксел.

[‡] Так как финальный анализ ОВ уже был проведен ранее, данный анализ носит описательных характер.

ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Swain, Sandra M., et al. "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study." *The Lancet Oncology* (2020).

Профиль безопасности двойной HER2 блокады сохранялся на протяжении всего исследования, в том числе и среди пациентов, перешедших в группу пертузумаба

Пациенты, n (%)	До перехода (safety population)		Пациенты, перешедшие в группу пертузумаба
	ТД (n = 396)	ПТД (n = 408)	ПТД (n = 50)
Диарея	191(48.2)	280 (68.6)	25 (50.0)
Степень тяжести ≥ 3	20 (5.1)	40 (9.8)	1 (2.0)
Сыпь	155 (39.1)	213 (52.2)	18 (36.0)
Степень тяжести ≥ 3	6 (1.5)	15 (3.7)	0
Клинически выраженная СДЛЖ по оценке исследователя	7 (1.8)	6 (1.5)	1 (2.0)*
ФК III/IV по NYHA	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (2.0)*
СДЛЖ (РТ)	34 (8.6)	32 (7.8)	3 (6.0)
Степень тяжести ≥ 3	13 (3.3)	6 (1.5)	2 (4.0)*
СНЯ свидетельствующие о ХСН	8 (2.0)	8 (2.0) [†]	1 (2.0)*
Степень тяжести ≥ 3	7 (1.8)	7 (1.7) [†]	1 (2.0)*
Снижение ФВЛЖ $\geq 10\%$ от исходного до величины $< 50\%$, n/N (%) [‡]	28/378 (7.4)	28/394 (7.1)	3/49 (6.1)

* Развились через ~46 мес. после перехода в группу пертузумаба: разрешение симптомов через 34 дня; пациент прекратил лечение препаратом.

[†] Для одного пациента с событием в этой категории со времени предыдущего анализа проявления появились через ~ 77 месяцев лечения в группе пертузумаба, разрешение через 34 дня; пациент продолжал получать препарат.

[‡] N представляет количество пациентов с исходной оценкой ФВЛЖ и ≥ 1 оценками после исходной.

NYHA, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ФК – функциональный класс; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Курс лечения доцетакселом

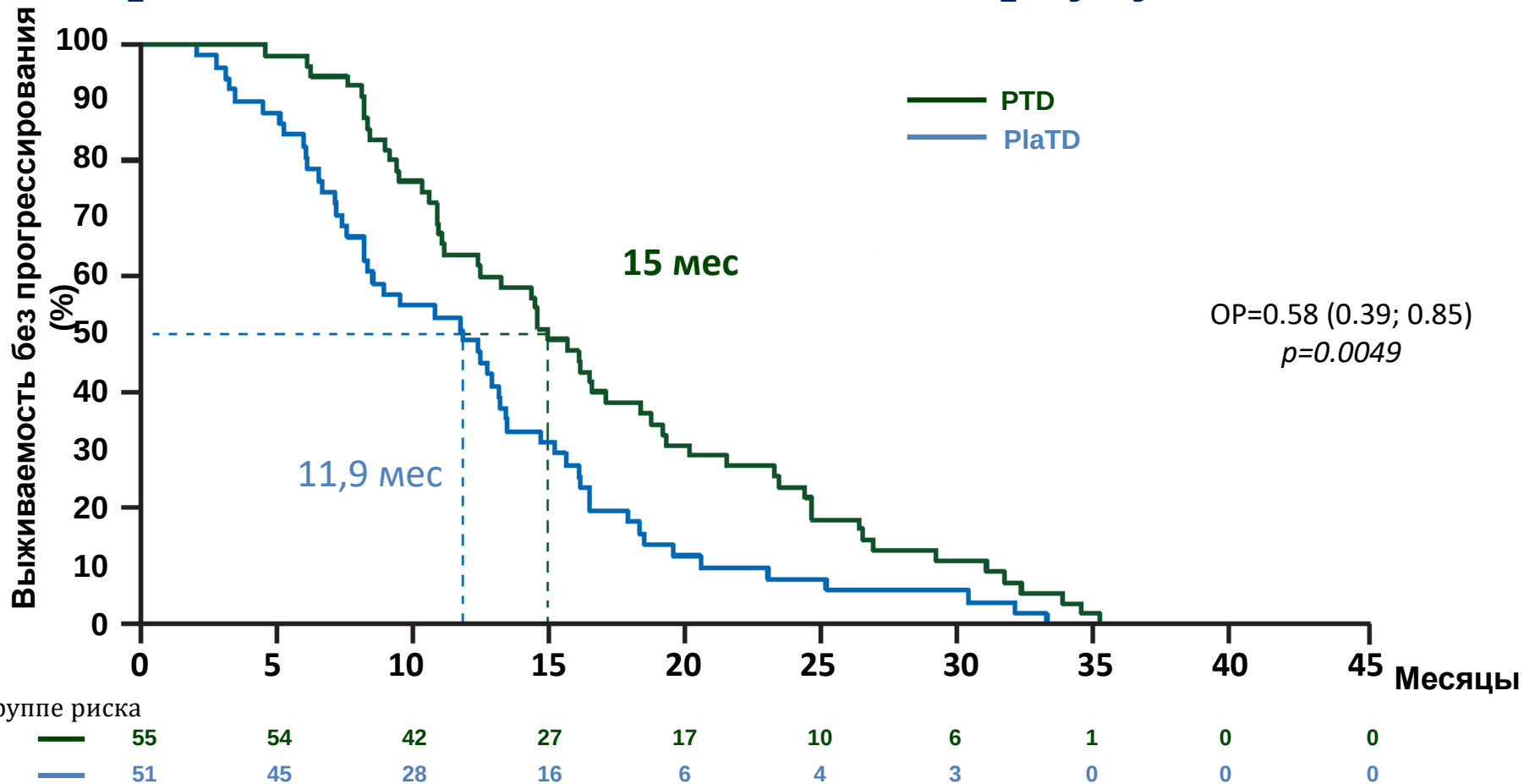
- Рекомендовалось введение доцетаксела не менее 6 циклов
- Отмена после 6 циклов была возможна при выводе, что пациент получил максимально возможный эффект от терапии доцетакселом
- Более раннее прекращение терапии доцетакселом вследствие развития токсичности было зафиксировано у 10 пациентов (2,5%) в группе плацебо и 13 пациентов (3,2%) в группе пертузумаба

Профиль безопасности ДО и ПОСЛЕ отмены доцетаксела

Нежелательное явление, все степени, %	PlaTD <u>до</u> (n = 396)	PlaTD <u>после</u> (n = 261)	PTD <u>до</u> (n = 408)	PTD <u>после</u> (n = 306)
Диарея	48	14	68	28
Алопеция	61	→ 2,3	60	→ 1,5
Нейтропения	50	→ 5	53	→ 3
Тошнота	43	12	44	13
Утомляемость	37	→ 10	37	→ 13
Сыпь	24	8	37	18
Снижение аппетита	27	5	30	7
Воспаление слизистых	20	2	27	4
Астения	31	9	27	13
Периферический отек	30	12	25	9
Запор	25	7	15	6
Фебрильная нейтропения	8	→ 0	14	→ 0
Сухость кожи	5	4	11	3

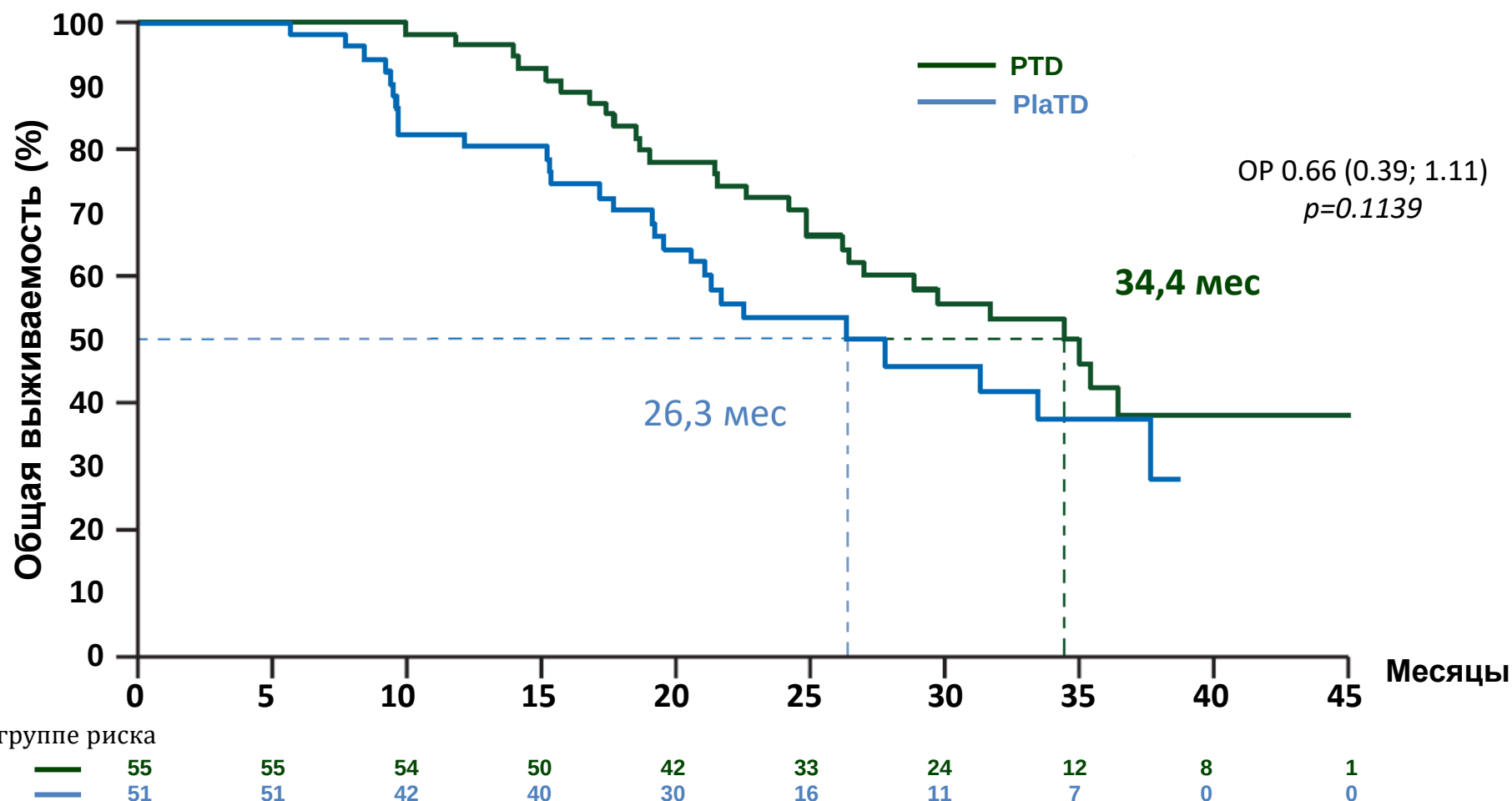
**Уменьшение частоты НЯ после прекращения
введения доцетаксела**

Увеличение медианы времени до появления метастазов в головной мозг* до 15 месяцев при применении комбинации с пертузумабом



*в качестве первичных отдалённых метастазов РМЖ

Увеличение ОВ до 34,4 месяца у больных с метастазами в головной мозг*



*в качестве первичных отдалённых метастазов РМЖ

Режим двойной HER2 блокады (трастузумаб+пертузумаб) остается признанным стандартом лечения в 1 линии терапии HER2+ метастатического РМЖ

- Исследование CLEOPATRA имеет самым длительный период наблюдения за пациентами в 1 линии лечения HER2+ метастатического РМЖ (120 месяцев)
- Режим двойной HER2 блокады продолжает демонстрировать преимущество в общей выживаемости на протяжении всего исследования¹⁻³
- 37% пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, переживают 8-летний рубеж
- Профиль безопасности двойной HER2 блокады сохранялся на протяжении всего исследования, в том числе и среди пациентов, перешедших в группу пертузумаба
- В исследовании подтверждена кардиобезопасность HER2 блокады с препаратом пертузумаб¹⁻³

Исследование PERUSE: международное многоцентровое открытое исследование безопасности и переносимости пертузумаба в комбинации с трастузумабом и таксаном в 1-й линии лечения мРМЖ

- 1436 пациентов с HER2 положительным мРМЖ не получавших ранее системного лечения по поводу метастатического заболевания (за исключением не более 2-х линий гормональной терапии);
- Медиана наблюдения 68.7 мес. (95% ДИ 67.5–69.3) $\approx$ 5,7 лет;
- Медиана продолжительности лечения препаратами исследования составила 16,2 мес. (0,0–86,4 мес.):
 - ✓ 4,2 мес. – медиана продолжительности терапии таксаном
 - ✓ 16,1 мес. – медиана продолжительности анти-HER2 терапии

Профиль безопасности комбинации пертузумаб + трастузумаб + таксан соответствовал данным по отдельным компонентам и результатам по безопасности из исследования CLEOPATRA

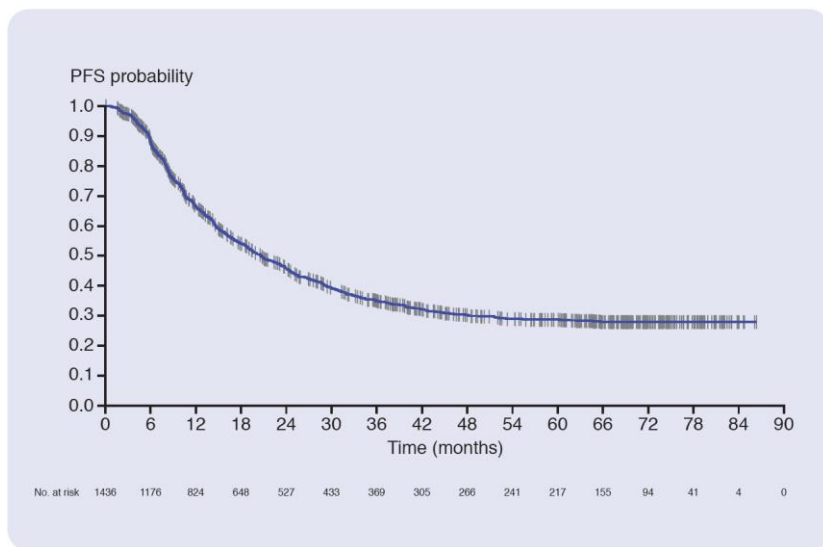
Characteristic		Patients, n (%)
Median age, years (range)		54 (23–87)
Female		1429 (100)
ECOG performance status ^a 0/1		1371 (95)
2		63 (4)
Race	White	1032 (72)
	Asian	88 (6)
	Native American	28 (2)
	Black	9 (1)
	Other	57 (4)
Not collected per local regulations		222 (15)
HR status ^b	Positive	918 (64)
	Negative	512 (36)
Visceral disease		992 (69)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy		786 (55)
Prior trastuzumab		400 (28)
de novo mBC		510 (36)
Disease-free interval ^c	≤ 12 months	616 (43)
	> 12 months	803 (56)

^aMissing in 2 patients (<1%). ^bUnknown in 6 patients (<1%). ^cMissing in 17 patients (1%).

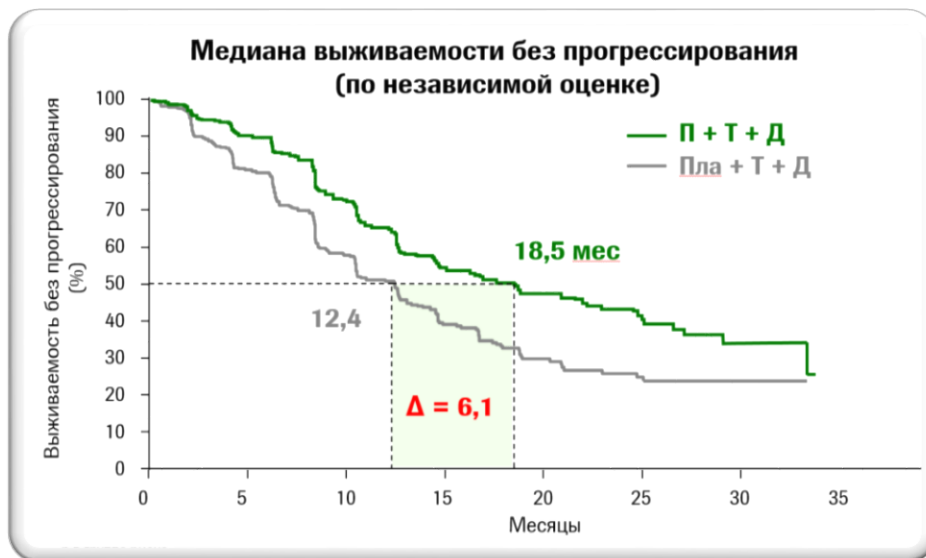
AE	No. of patients (%)
Any grade	1419 (99)
Grade ≥ 3	879 (61)
Grade ≥ 3 related to pertuzumab	286 (20)
Grade ≥ 3 related to trastuzumab	245 (17)
Grade ≥ 3 related to taxane	514 (36)
Leading to discontinuation of pertuzumab	140 (10)
Leading to discontinuation of trastuzumab	133 (9)
Leading to discontinuation of taxane	286 (20)

Исследование PERUSE подтверждает эффективность комбинации пертузумаб + трастузумаб + таксан в 1-й линии мРМЖ: данные по выживаемости без прогрессирования

PERUSE¹: медиана ВБП – 20,7 мес.



CLEOPATRA²: медиана ВБП – 18,5 мес.

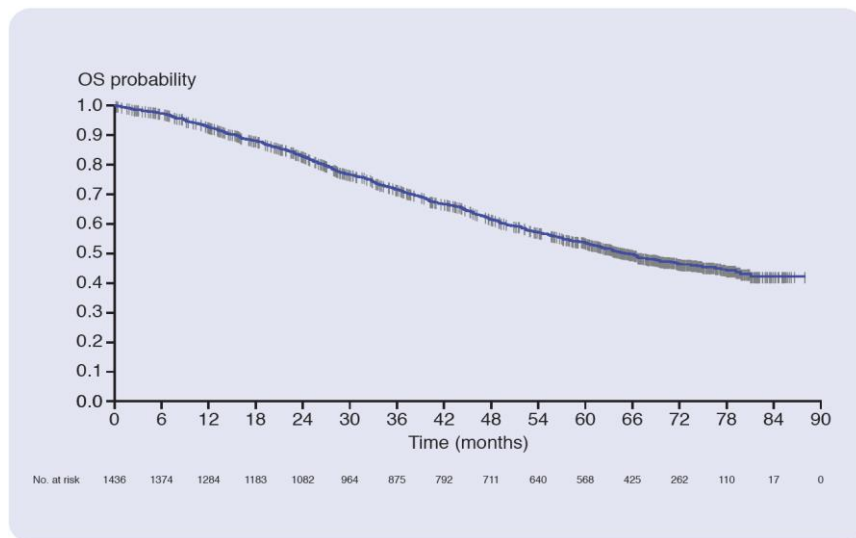


П – пертузумаб; Т – трастузумаб; Д – доцетаксел; Пла – плацебо; ВБП – выживаемость без прогрессирования; мРМЖ – метастатический РМЖ

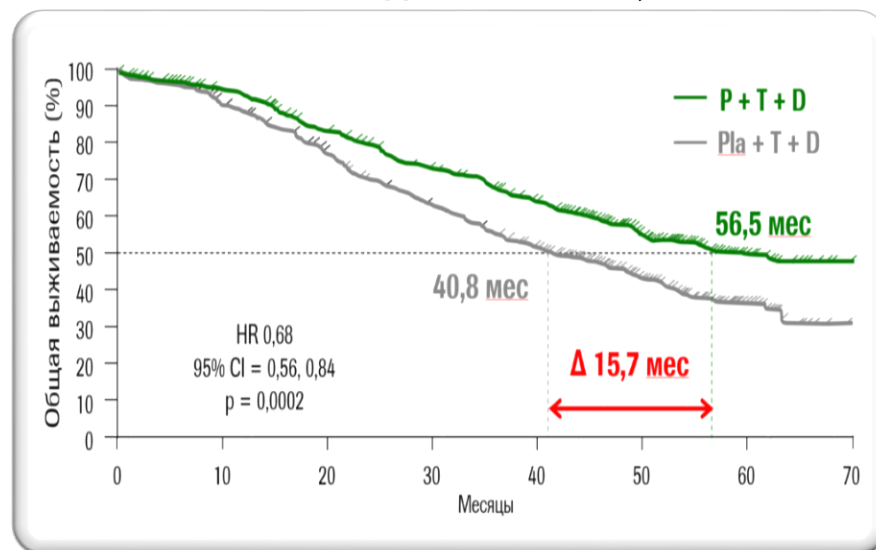
1. D Miles et al. ESMO Virtual Meeting 2020. Poster 288P. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.390>
2. Swain S, et al. Lancet Oncol 2013; 14:461-71

Исследование PERUSE подтверждает эффективность комбинации пертузумаб + трастузумаб + таксан в 1-й линии мРМЖ: данные по общей выживаемости

PERUSE¹: медиана ОБ – 65,3 мес.



CLEOPATRA²: медиана ОБ – 56,5 мес.



П – пертузумаб; Т – трастузумаб; Д – доцетаксел; Пла – плацебо; ОБ – общая выживаемость; мРМЖ – метастатический РМЖ

1. D Miles et al. ESMO Virtual Meeting 2020. Poster 288P.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.390>
2. Swain SM, et al. N Engl J Med 2015; 372:724–734



Алгоритм терапии HER2+ мРМЖ

(на основании международных и российских клинических рекомендаций)

Гормононегативный HER2+ РМЖ

1 линия терапии: Трастузумаб + Пертузумаб + Таксаны (доцетаксел)

2 линия терапии: Трастузумаб эмтанзин

≥ 3 линия терапии: другие линии терапии + анти-HER2 агенты

Лапатиниб + Капецитабин

другие химиопрепараты + Трастузумаб

Лапатиниб + Трастузумаб

Пертузумаб или Трастузумаб эмтанзин – если не было ранее

Гормонопозитивный HER2+ РМЖ:

Рекомендуется пациентам с гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать ГТ (ароматазы ингибиторами, тамоксифеном или фулвестрантом) в сочетании с анти-HER2 препаратом.

Трастузумаб эмтанзин : механизм блокады HER2-рецепторов и внутриклеточной цитотоксичности

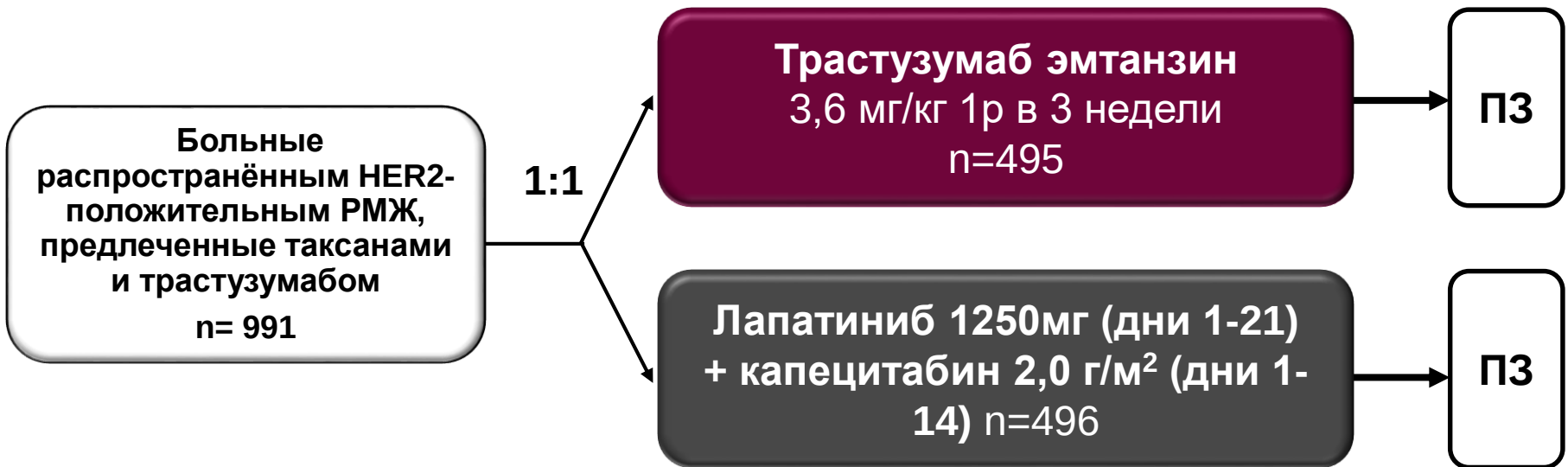


Противоопухолевая активность трастузумаба*	Связывание с рецептором HER2	Интернализация	Высвобождение DM1	Цитотоксическое действие DM1
Блокада HER2 - рецепторов - Активация антитело-зависимой клеточной цитотоксичности - Предотвращение протеолитического отщепления внеклеточного домена HER2-рецептора	T-DM1 избирательно присоединяется к IV субдомону рецептора HER2	Комплекс препарата T-DM1 и HER2 – рецептора посредством эндоцитоза поступает внутрь опухолевой клетки	T-DM1 расщепляется внутри клетки с высвобождением DM1	DM1 связывается с микротрубочками и ингибирует их полимеризацию, что приводит к прерыванию клеточного цикла и гибели опухолевой клетки

* Основано на доклинических исследованиях. АЗКЦ = антитело-зависимая клеточная цитотоксичность.
Т Катаболиты цитотоксического компонента DM1 (преимущественно связанный лизином эмтанзин)

EMILIA: открытое международное многоцентровое исследование III фазы

**Эффективность и безопасность Т-DM1 в сравнении со
стандартной терапией метастатического HER2+ РМЖ**



Основные цели исследования:

- выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по независимой оценке
- общая выживаемость и безопасность

Дополнительные цели:

- ВБП по оценке исследователей
- Объективный ответ, длительность ответа, время до усиления симптомов заболевания

Распределение пациентов: характеристика злокачественного процесса

		К+Л (n = 496)	T-DM1 (n = 495)
Наличие измеряемых опухолевых очагов, %		78	80
Наличие висцеральных метастазов, %	Да	68	67
	Нет	32	33
Количество метастатических очагов, %	<3	62	60
	≥3	35	38
	Неизвестно	3	2
Статус гормональных рецепторов, %	ER+ и/или PR+	53	57
	ER- и PR-	45	41
	Неизвестно	2	2

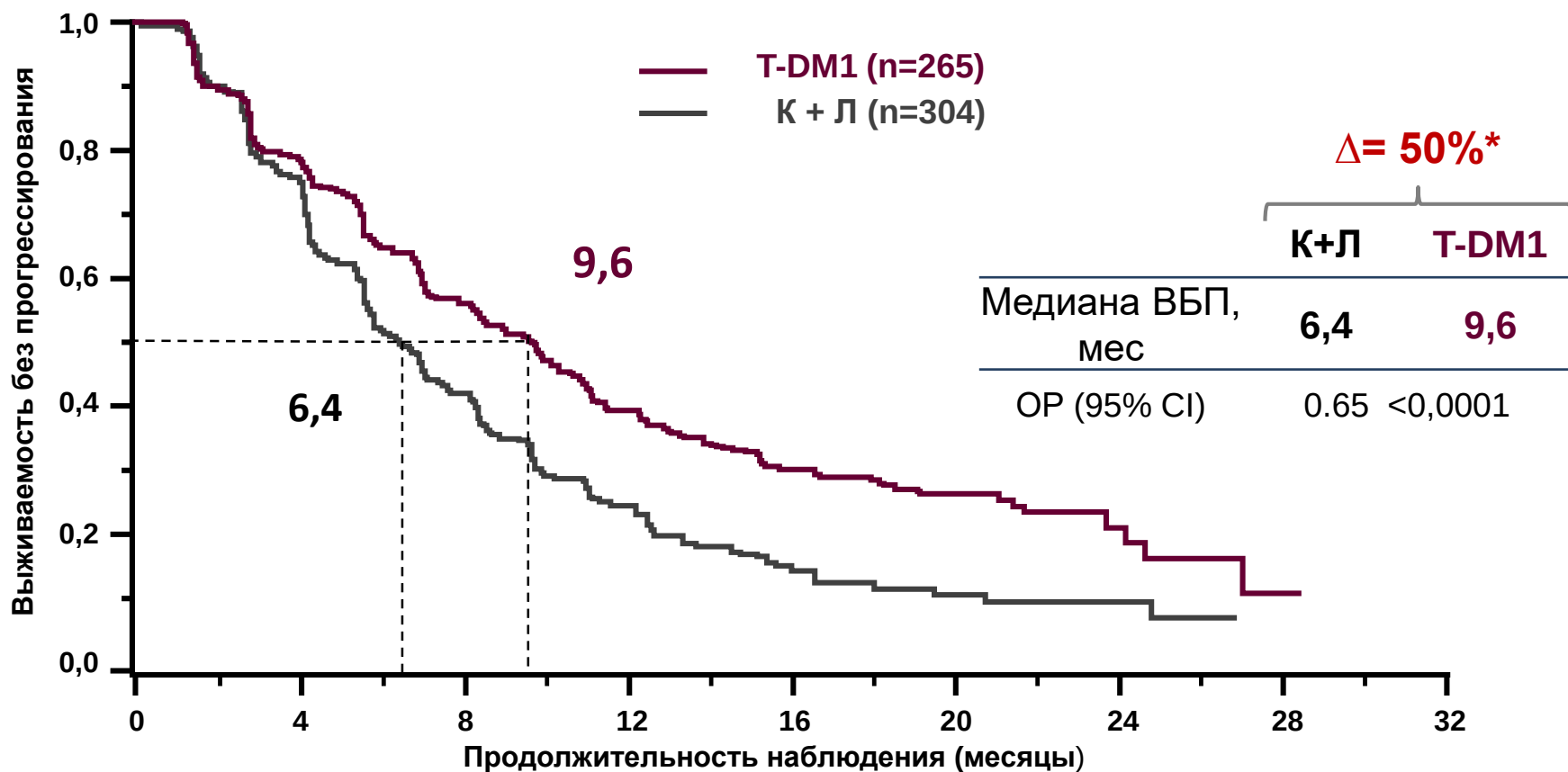
Распределение пациентов: предшествующая терапия

		К+Л (n = 496)	T-DM1 (n = 495)
Вид предшествующей терапии, %	Схемы ХТ с таксанами	100	100
	Схемы ХТ с антрациклинами	61	61
	Гормональная терапия	41	41
Терапия по поводу метастатического процесса, %	Да	88	88
	Нет	12	12
Длительность терапии трастузумабом, %	<1 года	43	42
	≥1 года	57	58
Медиана времени с момента последнего назначения трастузумаба, месяцев (диапазон)		1.5 (0–98)	1.5 (0–63)

Все пациенты получали предшествующую терапию трастузумабом (по 16% в каждой группе – по поводу раннего рака)

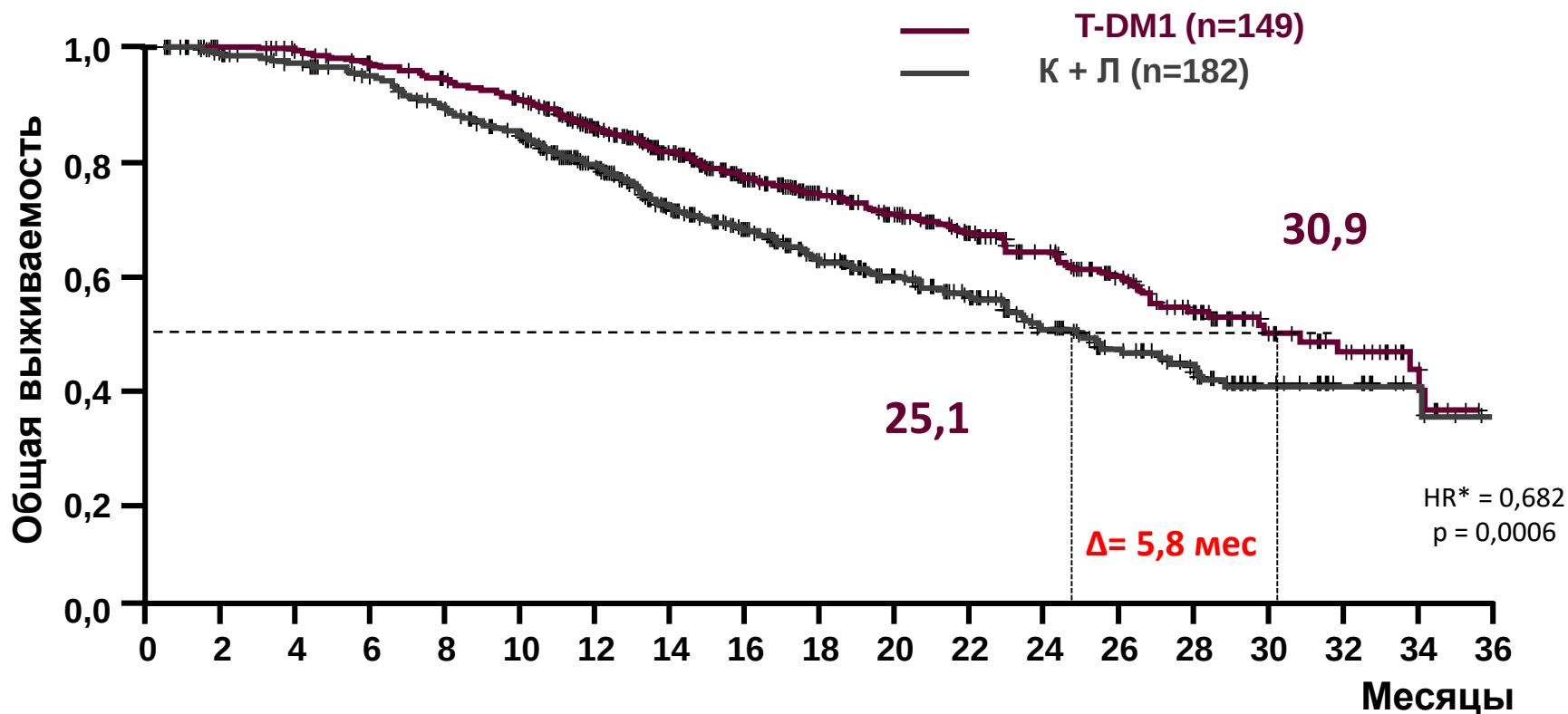
Достоверная эффективность T-DM1 в отношении показателя ВБП

T-DM1 увеличивает выживаемость без прогрессирования на 50% в сравнении со стандартной ХТ капецитабином и лапатинибом



* по сравнению с медианой ВБП в группе стандартной терапии

Применение T-DM1 увеличивает медиану общей выживаемости до 30,9 мес!



K + Л	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

* Срез данных: июль 31, 2012

Профиль безопасности

	К + Л (n=488)		T-DM1 (n=490)	
НЯ, %	Все степени	Степень ≥ 3	Все степени	Степень ≥ 3
Диарея	80	21	23	2
ЛП-синдром	58	16	1	0
Рвота	29	5	19	0,8
Гипокалиемиа	9	4	9	2
Слабость	28	4	35	2
Тошнота	45	3	39	0,8
Мукозиты	19	2	7	0,2
Нейтропения	9	4	6	2
Тромбоцитопения	3	0,2	28	13
Анемия	8	2	10	3
Повышение АСТ	9	0,8	22	4
Повышение АЛТ	9	1	17	3

НЯ представлены по НЯ ≥ 3 степени с частотой $\geq 2\%$

Благоприятный профиль безопасности терапии T-DM1

- НЯ ≥ 3 степени выраженности наблюдались **более чем у половины** (57%) пациенток в группе стандартной терапии капецитабином и лапатинибом
- Терапия T-DM1 реже вызывала НЯ ≥ 3 степени (40,8%)

Терапия T-DM1 не требует значительного снижения дозы и позволяет максимально получить запланированное лечение

	Капецитабин (n = 487)	Лапатиниб (n = 488)	T-DM1 (n = 490)
Суммарная общая доза, %	77	93	99,9
Редукция дозы, %	53	27	16

Метастазы в головной мозг при HER2+ РМЖ.

EMILIA: Характеристика больных с метастазами в ГМ

Характеристика	В популяции назначенного лечения	К + Л (n=50/496)	T-DM1 (n=45/495)
Возраст, лет	53 (24-84)	53 (24-83)	51 (25-84)
ECOG -1	38%	51%	51,1%
Висцеральные метастазы	68%	76%	82,2%
Более 3 и более метастазов в ГМ	37%	84%	82,2%
РЭ-/РП-	43%	54%	42,2%
Число предшествующих схем терапии			
• всего	5 (2-17)	4 (2-13)	5 (2-10)
• по поводу мРМЖ	3 (1-13)	3 (1-13)	3 (1-8)
Предшествующая лучевая терапия			
• ПОГМ	-	60%	51,1%
• СТЛТ	-	10%	17,8%
• не было	-	30%	31,1%

ГМ-головной мозг,

ПОГМ-полное облучение ГМ,

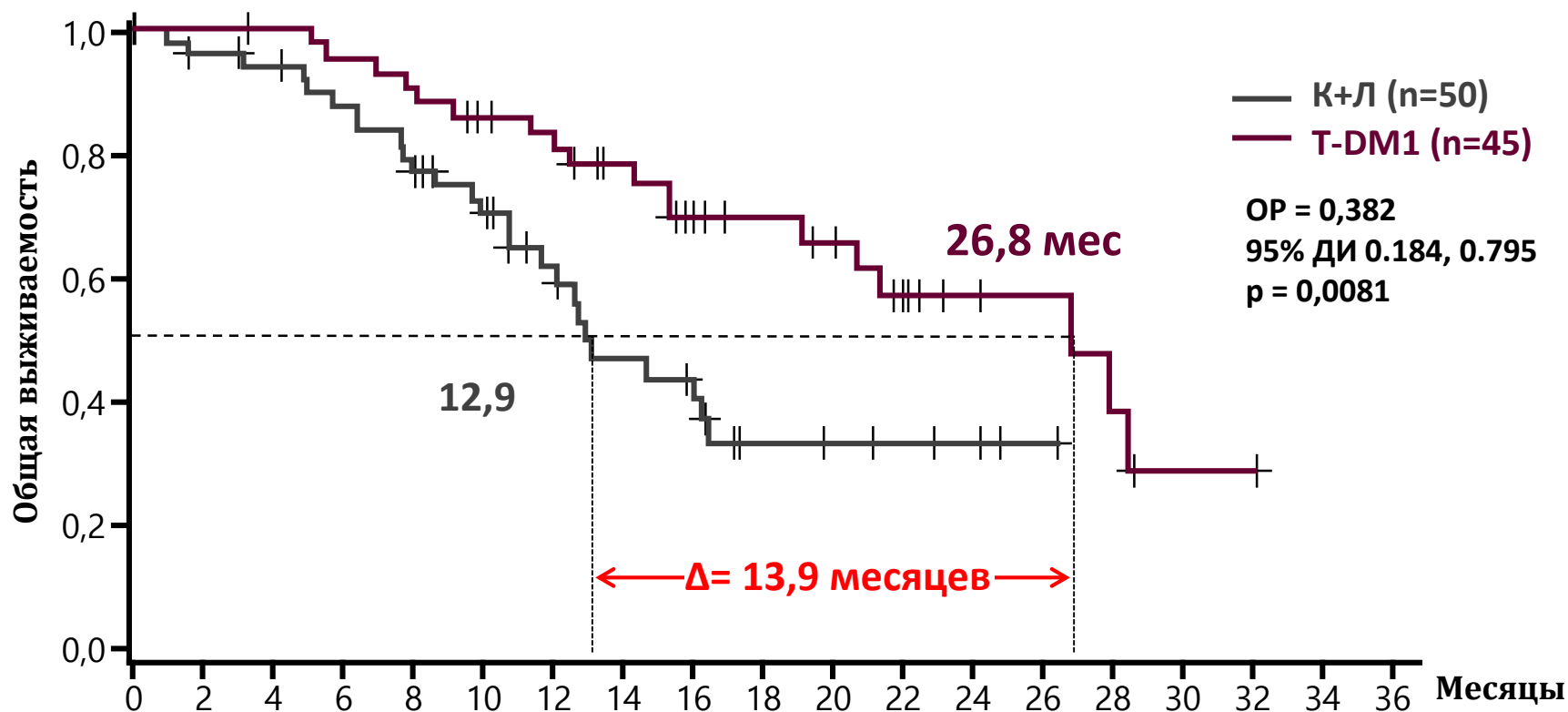
СТЛТ-стереотаксическая лучевая терапия

Verma S. et al. N Engl J Med 2012, 367 (19):1783-91

Krop I, et al. An of Oncol 2014; 26: 113-119.

Метастазы в головной мозг при HER2+ РМЖ.

EMILIA: Общая выживаемость у пациентов с метастазами в ГМ

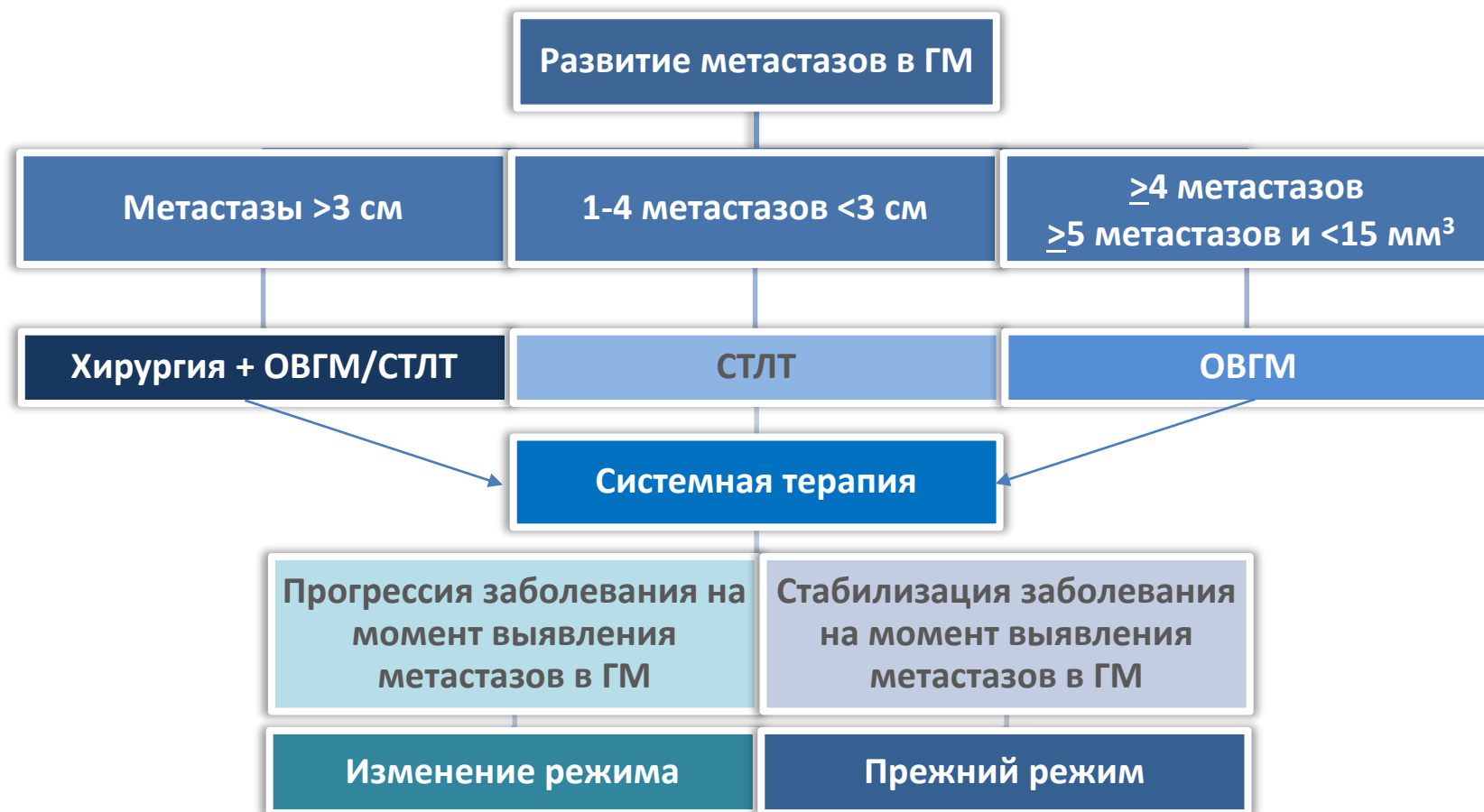


Монотерапия T-DM1 достоверно увеличивает ОВ на 14 месяцев у пациентов с метастазами в головной мозг* на терапии T-DM1

* у пациенток с бессимптомными метастазами в ГМ, лучевая терапия по поводу которых была завершена не менее чем за 14 дней до включения в исследование. Пациенты, у которых единственным проявлением болезни были метастазы в головной мозг, не включались в исследование EMILIA

Метастазы в головной мозг при HER2+ РМЖ.

Алгоритм терапии



ОВГМ – облучение всего головного мозга
СТЛП – стереотаксическая лучевая терапия
ГМ – головной мозг

Naoki Niikura et al. Jpn J Clin Oncol 2014.
Ramakrishna N, et al. JCO 2014; 32: 2100-2108.

Исследование TDM1RM: T-DM1 после прогрессирования на двойной HER2 блокаде + таксан у пациентов с метастатическим РМЖ



HCU VIRGEN DE LA
ARRIXACA. MURCIA. SPAIN

ESMO 2020
POSTER 291P

Trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer after pertuzumab and trastuzumab. TDM1RM Study.

J. Martínez-García¹, A. Puertes Boix¹, P. Sánchez Henarejos¹, M.D. Jiménez Lucas¹, Ana Sánchez¹, M. Luengo², R. Carrillo², M.J. Martínez Ortiz², J. Balsalobre², P. de la Morena³, E. García-Garre³, E. García³, G. Marín³, E. García Torralba³, F. Ayala³, D. Collado Martínez¹, A. López Muñoz¹, T.A. Quiros Figallo¹, Domingo Sánchez¹, J.L. Alonso-Romero¹.

¹Medical Oncology, Clinical University Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, ES

²Medical Oncology, University Hospital Santa Lucía, Cartagena, ES

³Medical Oncology, University Hospital Morales Meseguer, Murcia, ES

Corresponde to: jeronimo@seom.org

Ретроспективное наблюдательное многоцентровое исследование:

- 52 пациента с HER2+ мРМЖ, получавшие T-DM1 после терапии трастузумабом + пертузумабом + таксаном;
- Основные характеристики: медиана возраста – 50 лет, метастазы в головной мозг в анамнезе – 38%, висцеральные метастазы – 79%

Показатели эффективности:

- Частота объективного ответа: **42%**
- Медиана ВБП – **8,4 мес** (95% ДИ 6,9 – 9,9)
- Медиана ОВ – **23,6 мес** (95% ДИ 17,5 – 29,7)

Показатели безопасности:

- Редукция дозы из-за НЯ – 25% пациентов;
- Основные НЯ 3-4 степени: тромбоцитопения – 8%, нейтропения – 4%, астения – 4%, анемия – 2%, повышение АЛТ/АСТ – 2%

Результаты исследования TDM1RM были сопоставимы с данными, полученными в регистрационных исследованиях T-DM1

	Th3resa Study	EMILIA Study	TDM1RM Study
Baseline Characteristics			
N	404	495	52
Age (median, range)	53 (27-89)	53 (25-84)	50 (29-75)
ECOG – %			
0	45	60	15
1	50	39	61
2	5		23
Hormone-receptor status – %			
HR+	51	57	64
HR-	46	41	35
Visceral involvement – %	75	67	79
Previously brain metastasis – %	10	9	38
Prior chemotherapy regimens – %			
0 or 1	(≤ 3 regimens) 33	61	81
>1	(> 3) 67	39	19
Lapatinib-capecitabine previous - %	100	0	15
PTT previous - %	0	0	100
Response and survival			
ORR – no. (%)	108 (31)	173 (44)	22 (42)
Median duration of response – median (95% IC)	9,7 (6,6-10,5)	12,6 (8,4 – 20,8)	9,7 (6,6 – 12,8)
PFS (median, 95% IC)	6,2 (5,6 – 6,9)	9,6	8,4 (6,9 – 9,9)
OS (median, 95% IC)	22,7 (19,4 – 27,5)	30,9	23,6 (17,5 – 29,7)
Adverse event			
Dose reduction - %	9	16	25
Grade 3 toxicity – no. (%)			
Asthenia	4 (1)	12 (2)	2 (4)
Anemia	14 (4)	13 (3)	1 (2)
Thrombopenia	24 (6)	63 (13)	4 (8)
Neutropenia	10 (3)	10 (2)	2 (4)
Elevated AST/ALT	6 (2)	21 (4)	1 (2)



Алгоритм терапии HER2+ мРМЖ

(на основании международных и российских клинических рекомендаций)

Для гормононегативного HER2+ РМЖ

1 линия терапии: Трастузумаб + Пертузумаб + Таксаны (доцетаксел)

2 линия терапии: Трастузумаб эмтанзин

≥ 3 линия терапии: другие линии терапии + анти-HER2 агенты

Лапатиниб + Капецитабин

другие химиопрепараты + Трастузумаб

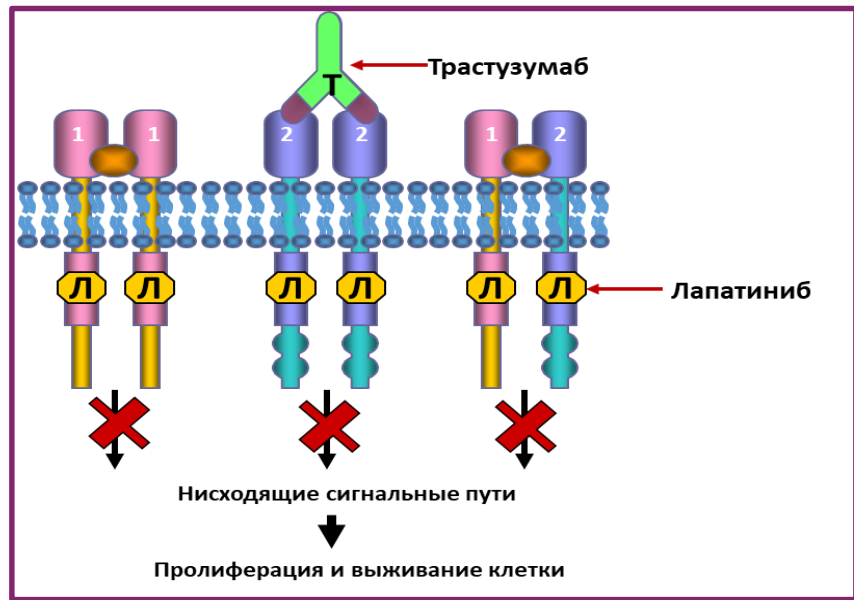
Лапатиниб + Трастузумаб

Пертузумаб или Трастузумаб эмтанзин – если не было ранее

Для гормонопозитивного HER2+ РМЖ:

Рекомендуется пациентам с гормонозависимым HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, начинать ГТ (ароматазы ингибиторами, тамоксифеном или фулвестрантом) в сочетании с анти-HER2 препаратом.

Потенциальные преимущества назначения лапатиниба в комбинации с трастузумабом



Моноклональное АТ – трастузумаб

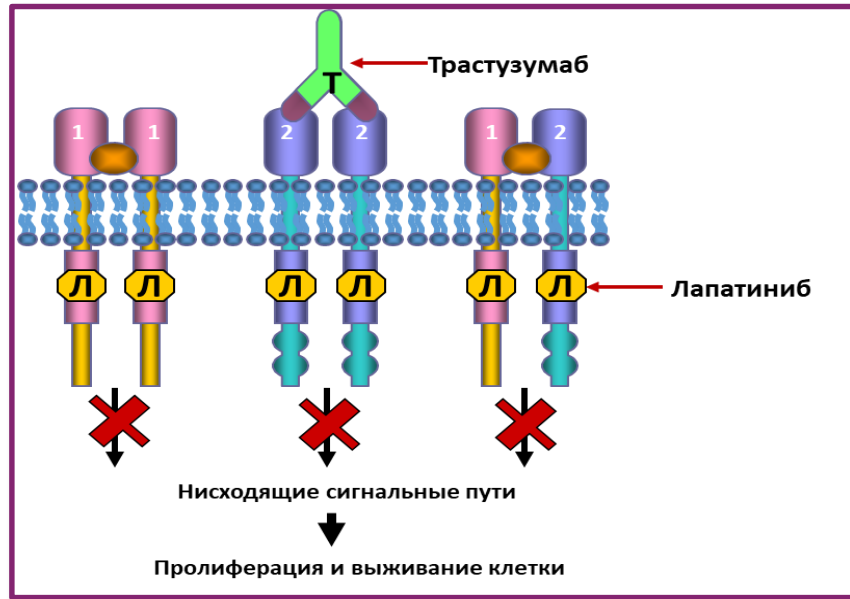
- Направлен на внеклеточную часть рецептора HER2
- Активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность

Малая молекула – лапатиниб

- Внутриклеточно ингибирует активность тирозинкиназ,
- Эффективность не зависит от состояния внеклеточного фрагмента рецептора HER2 (эффективен при резистентности к Трастузумабу - p95HER)

Сочетание внеклеточной активности моноклонального антитела и малой молекулы с внутриклеточным механизмом действия - это более мощный, синергичный подход к лечению

Потенциальные преимущества назначения лапатиниба в комбинации с трастузумабом



**Вертикальная двойная блокада –
эффективная стратегия достижения
успеха в лечении HER2+ РМЖ**

Более эффективная блокада HER2-опосредованного проведения пролиферативного сигнала

Снергизм механизмов действия лапатиниба обеспечивает накопление неактивных HER2-рецепторов и усиление трастузумаб-опосредованной антителозависимой клеточной цитотоксичности

Лапатиниб и трастузумаб имеют различные механизмы развития резистентности:

Лапатиниб связывается с внутриклеточным тирозинкиназным доменом рецептора HER2, резистентность к трастузумабу может быть связана с наличием укороченных внеклеточных доменов рецептора HER2

Потенциальные преимущества назначения лапатиниба в комбинации с капецитабином

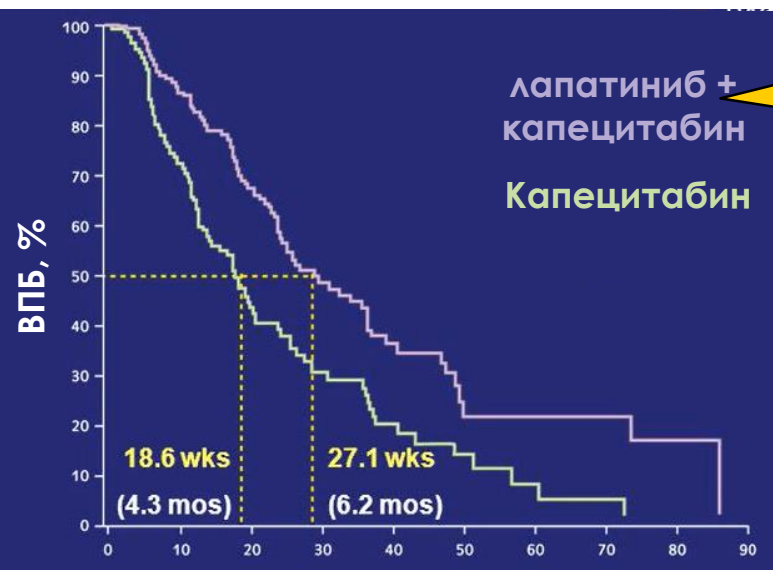
Исследование EGF 100151

HER2+ pPMЖ, предлеченные антрациклинами, таксанами и трастузумаб-содержащей терапией
2я линии терапии

1:1

Капецитабин

Лапатиниб + капецитабин

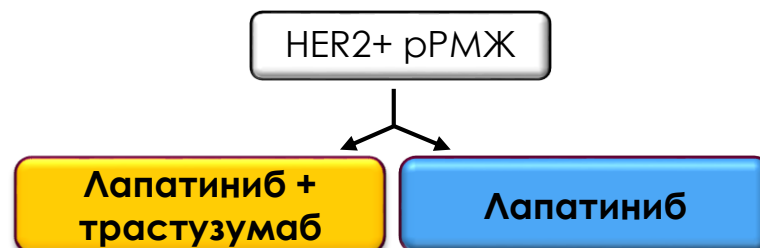
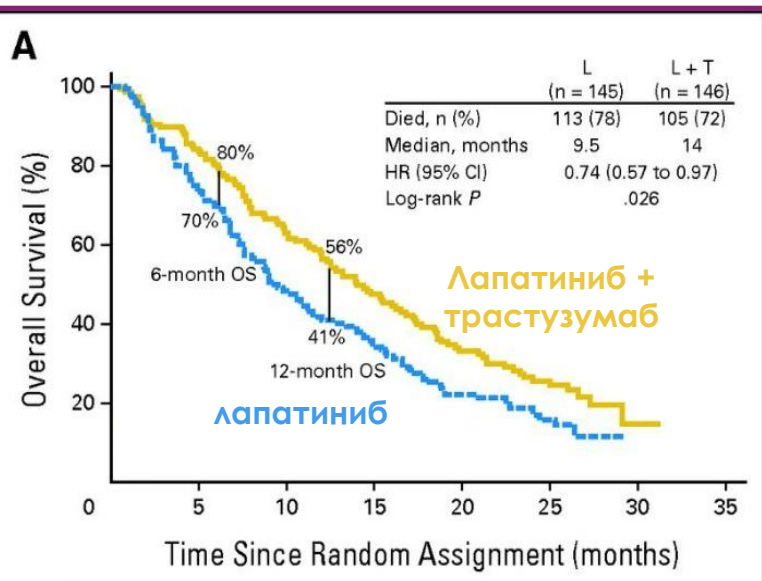


Комбинация лапатиниба с капецитабином снижает риск прогрессирования на 43% и достоверно увеличивает мВБП (с 4,3 до 6,2 мес, $p < 0,001$)

	Лап + Кап (n=198)	Кап (n=201)	P value
Медиана ВБП, мес	6,2	4,3	<0,001
Медиана ОВ, мес	15,6	15,3	0,177
Объект. ответ, %	23,7%	13,9%	0,017
Контроль над болезнью, %	29,3%	17,4%	0,008

Потенциальные преимущества назначения лапатиниба в комбинации с трастузумабом

Исследование EGF104900



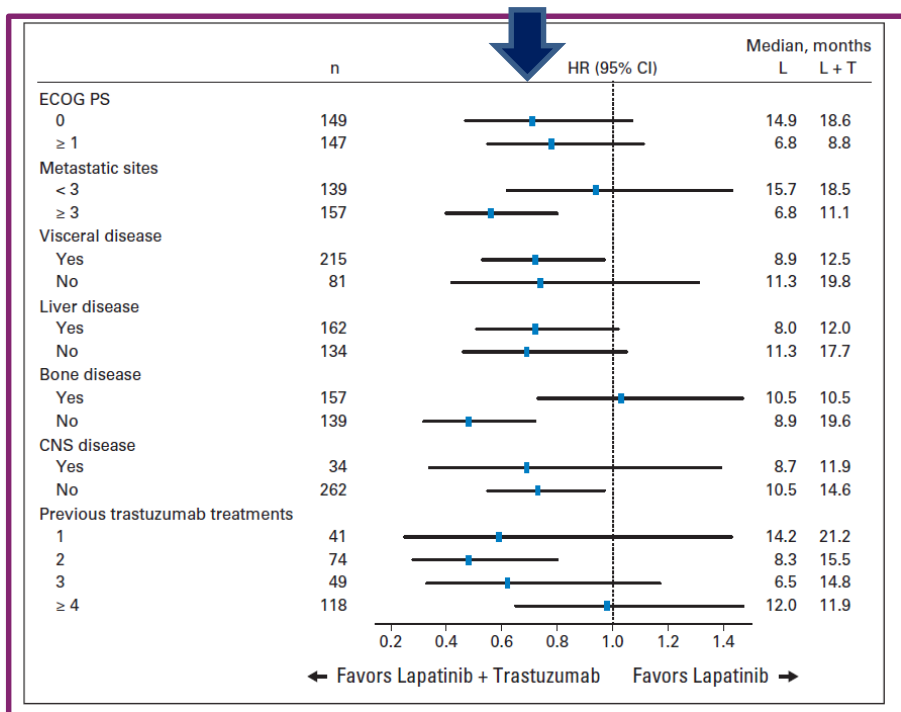
Комбинация Трастузумаб + Лапатиниб показала преимущество в **снижении риска прогрессирования на 26%** и **увеличении медианы ВБП – с 8,1 до 11,1 недель** (HR 0,74, $p=0,01$) и **↓ риска смерти на 26%** и **увеличении медианы ОВ – с 9,5 до 14 месяцев** (HR 0,74, $p=0,026$).

Абсолютный выигрыш в ОВ двойной анти-HER2 блокады с лапатинибом составил 10% к 6 месяцам и 15% - к 12 месяцам наблюдения в пользу лапатиниба

Потенциальные преимущества назначения лапатиниба в комбинации с трастузумабом

у пациенток с поражением головного мозга

Исследование EGF104900



HER2+ pPMЖ

Лапатиниб +
трастузумаб

Лапатиниб

Максимальный выигрыш от назначения комбинации Трастузумаб + Лапатиниб имели пациентки с висцеральными МТС, мультиорганным поражением, внекостными метастазами, с поражением головного мозга, получившие не более трех предшествующих линий терапии с трастузумабом

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ПЕРЬЕТА®

Показания к применению: *Метастатический рак молочной железы.* В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания. *Неметастатический рак молочной железы.* В комбинации с трастузумабом и химиотерапией: в качестве неоадъювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы; в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%. Застойная сердечная недостаточность в анамнезе. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м². Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адъювантной терапии трастузумабом. Предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек. **Побочное действие;** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Перьета®, возникали у >10% пациентов: *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения (в том числе с летальным исходом), лейкопения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* инфузионные реакции; *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* снижение аппетита. *Нарушения психики:* бессонница. *Нарушения со стороны нервной системы:* дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия. *Нарушения со стороны органа зрения:* повышенное слезоотделение. *Нарушения со стороны сосудов:* «приливы». *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, кашель, одышка; *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, диспепсия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи; *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек различной локализации, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), назофарингит. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета® и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции. В доклинических исследованиях препарата Перьета® у яванских макак в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Таким образом, применение препарата Перьета® беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия. Влияние препарата Перьета® на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности. **Полная информация о препарате Перьета® представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ ЛП-002034**

О нежелательных реакциях при применении препарата Перьета®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Перьета® или в течение 6 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАДСИЛА®

Показания к применению: Лечение пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации), которые получали предшествующее лечение метастатического заболевания или у которых произошло прогрессирование заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной терапии.

Адъювантная терапия пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неоадъювантной терапии таксаном и трастузумабом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Узловая регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз >3× верхней границы нормы (ВГН) при концентрации общего билирубина >2×ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения; хроническая сердечная недостаточность в анамнезе; одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения; количество тромбоцитов <100 000/мм³ перед началом лечения; периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** Нарушение функции печени легкой или умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушения функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»). Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»). Одновременное проведение антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии. **Побочное действие:** Ранний рак молочной железы Наиболее частыми (>25%) нежелательными реакциями являются повышенная утомляемость, тошнота, запор, стоматит, рвота, сухость во рту, диарея, боль в животе; Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела; Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей. Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: косто-мышечная боль, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, периферическая нейропатия, головокружение; Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель; Нарушения со стороны сосудов: кровотечения*; *включая одно явление с летальным исходом. Метастатический рак молочной железы Наиболее частыми (>0.5%) серьезными нежелательными реакциями являются кровотечения, повышение температуры тела, одышка, косто-мышечные боли, тромбоцитопения, боли в животе и рвота. Наиболее частыми (≥25%) нежелательными реакциями являются тошнота, повышенная утомляемость, головная боль. Большинство наблюдавшихся нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми (>2%) нежелательными реакциями ≥3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTC AE) являются тромбоцитопения, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, нейтропения, повышенная утомляемость, гипокалиемия, косто-мышечные боли и кровотечения. **НЯ с частотой ≥10%:** Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия; Нарушения обмена веществ и питания: гипокалиемия. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головная боль; Нарушения со стороны сосудов: кровотечения; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: косто-мышечная боль, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей. Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб;

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз; **Дополнительная информация:** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после последнего приема препарата Кадсила®.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Кадсила® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 495 229 29 99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow_ds@roche.com. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

Спасибо за внимание!!!