

# Оценка биоэквивалентности препарата VCD-022 (трастузумаб производства ЗАО «Биокад», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: результаты международного двойного слепого клинического исследования III фазы

Е.О.Игнатова<sup>1</sup>, О.Н.Бурдаева<sup>2</sup>, М.В.Копп<sup>3</sup>, Б.Н.Котив<sup>4</sup>, Д.П.Удовица<sup>5</sup>, Д.Л.Строяковский<sup>6</sup>, С.М.Алексеев<sup>7</sup>, Л.П.Шевелева<sup>8</sup>, А.В.Хоринко<sup>9</sup>, Ю.С.Шаповалова<sup>10</sup>, В.М.Моисеенко<sup>11</sup>, Р.А.Иванов<sup>12</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ГБУЗ АО Архангельский клинический онкологический диспансер. 163045, Россия, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1;

<sup>3</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер. 443031, Россия, Самара, ул. Солнечная, д. 50;

<sup>4</sup>ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

<sup>5</sup>ГБУЗ Онкологический диспансер №2. 354067, Россия, Сочи, ул. Дагомысская, д. 38;

<sup>6</sup>ГАУЗ Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы. 143423, Россия, Московская область, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27;

<sup>7</sup>ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

<sup>8</sup>ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1. 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 78;

<sup>9</sup>ГБУЗ ПК Пермский краевой онкологический диспансер. 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 15;

<sup>10</sup>НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД». 454000, Россия, Челябинск, ул. Доватора, д. 23;

<sup>11</sup>ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический). 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А;

<sup>12</sup>ЗАО «Биокад». 198515, Россия, Санкт-Петербург, ул. Связи, д. 34А

**Цель.** В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования изучить биоэквивалентность (непосредственную эффективность, безопасность и фармакокинетику) препарата VCD-022 (трастузумаб, ЗАО «Биокад», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (трастузумаб, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), применяемых в комбинации с паклитакселом у пациенток с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с гиперэкспрессией HER2 – HER2(+) мРМЖ.

**Материалы и методы.** В анализ включены 126 больных HER2(+) мРМЖ в возрасте от 18 до 75 лет (65 – в группу исследуемого препарата VCD-022 и 61 – в группу препарата Герцептин®). Лечение проводилось по схеме VCD-022 или Герцептин® 8 мг/кг внутривенно капельно, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1 день 3-недельного курса, далее по той же схеме с использованием трастузумаба в дозе 6 мг/кг. Лечение продолжалось в течение 6 курсов или до прогрессирования/развития явлений непереносимой токсичности. Рандомизация в группы производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой для оценки непосредственной эффективности была общая частота ответов (частота полных ответов + частота частичных ответов), для оценки безопасности – частота нежелательных явлений (НЯ). Одной из основных конечных точек для оценки фармакокинетики была площадь под кривой «концентрация–время» (AUC<sub>0-504</sub>) трастузумаба после однократного применения. Оценка непосредственной эффективности производилась по данным компьютерной томографии с контрастированием с использованием критериев RECIST 1.1. В анализ безопасности входило изучение иммуногенности исследуемых препаратов по частоте образования и титру связывающих и нейтрализующих антител к трастузумабу.

**Результаты.** Из 126 больных HER2(+) мРМЖ 110 вошли в анализ непосредственной эффективности: 56 – в группу препарата VCD-022 и 54 – в группу препарата Герцептин®. У 16 пациенток не представлялось возможным провести оценку эффекта ввиду отсутствия необходимых данных: 9 – в группе препарата VCD-022 и 7 – в группе препарата Герцептин® (p=0,9). Из них 2 больные в группе выбыли до начала лечения, 4 из 16 пациенток выбыли до первой оценки эффекта по причинам, не связанным с подтвержденным прогрессированием. У 1 из 16 больных нарушен режим дозирования трастузумаба, в связи с чем сравнение непосредственной эффективности некорректно. У 1 из 16 пациенток выявлено несоответствие критериям включения/невключения, больная исключена из исследования. У 8 из 16 пациенток характеристики очагов или методика их визуализации не позволяли провести оценку в соответствии с критериями RECIST 1.1. Эти больные получили терапию в объеме 6 курсов по протоколу с достижением клинической эффективности. Общая частота ответа зарегистрирована у 30 из 56 (53,6%) [95% доверительный интервал – ДИ 40,7–65,9%] и 29 из 54 (53,7%) [95% ДИ 40,6–66,3%] больных в группе VCD-022 и Герцептин® соответственно (p=0,9). Статистически значимых различий не выявлено при сравнении прочих параметров непосредственной эффективности: полный ответ зарегистрирован у 3/56 (5,4%) и 2/54 (3,7%) пациенток, частичный ответ – у 27/56 (48,2%) и 27/54 (50,0%), стабилизация – у 14/56 (25,0%) и 14/54 (25,9%), прогрессирование – у 12/56 (21,4%) и 11/54 (20,4%) больных в группах препаратов VCD-022 и Герцептин® соответственно (p>0,05). Сравнение по всем основным фармакокинетическим параметрам (AUC<sub>0-504</sub>, максимальная сывороточная концентрация, время достижения максимальной сыворо-

точной концентрации, период полувыведения, изменение минимальной сывороточной концентрации) показало отсутствие статистически значимых различий между группами. Из 126 больных 124 вошли в анализ безопасности: 63 – в группу BCD-022 и 61 – в группу Герцептин®. Две больные выбыли из исследования до начала лечения. НЯ зарегистрированы у 62/63 (98,4%) и 60/61 (98,4%) больных в группах препаратов BCD-022 и Герцептин® соответственно. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из НЯ. Среди них наиболее часто встречались гематологическая токсичность, миалгия, артралгия. Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую и умеренную степень по СТСАЕ 4.03. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) зарегистрированы у 10 пациенток: 4/63 (6,4%) больных в группе BCD-022 и 7/61 (11,5%) – в группе препарата Герцептин® (у 1 пациентки в группе препарата Герцептин® было зарегистрировано 2 СНЯ);  $p=0,2$ ). В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, либо другими, не связанными с исследуемой терапией, причинами. СНЯ, связанные с применением трастузумаба, зарегистрированы у 5 больных: 1 из 63 (1,6%) в группе BCD-022 и 4/61 (6,5%) – в группе препарата Герцептин® ( $p=0,2$ ). По результатам исследования иммуногенности, появление связывающих антител к трастузумабу зарегистрировано у 3 из 63 (4,7%) пациенток в группе BCD-022 и 1 из 61 (1,6%) – в группе препарата Герцептин®, из них нейтрализующие антитела к трастузумабу зарегистрированы у 1 пациентки в группе BCD-022 и 1 – в группе препарата сравнения ( $p=1,0$ ).

**Заключение.** BCD-022 (трастузумаб, ЗАО «Биокад», Россия) по своему профилю непосредственной эффективности, безопасности и фармакокинетическим свойствам эквивалентен оригинальному препарату трастузумаба Герцептин® (Ф.Хорффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, HER2-рецептор, трастузумаб, Герцептин, BCD-022.

✉md.ignatova@gmail.ru

**Для цитирования:** Игнатова Е.О., Бурдаева О.Н., Копп М.В. и др. Оценка биоэквивалентности препарата BCD-022 (трастузумаб производства ЗАО «Биокад», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (Ф.Хорффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: результаты международного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 39–47.

## Bioequivalence assessment of BCD-022 (trastuzumab, manufactured by JSC BIOCAD, Russia) as compared with Herceptin® (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland), used in combination with paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients: findings of the international, double-blind phase III clinical study

E.O.Ignatova<sup>✉1</sup>, O.N.Burdaeva<sup>2</sup>, M.V.Kopp<sup>3</sup>, B.N.Kotiv<sup>4</sup>, D.P.Udovitsa<sup>5</sup>, D.L.Stroiakovskii<sup>6</sup>, S.M.Alekseev<sup>7</sup>, L.P.Sheveleva<sup>8</sup>, A.V.Khorinko<sup>9</sup>, Iu.S.Shapovalova<sup>10</sup>, V.M.Moiseenko<sup>11</sup>, R.A.Ivanov<sup>12</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary. 163045, Russian Federation, Arkhangelsk, pr. Obvodnyi kanal, d. 145, korp. 1;

<sup>3</sup>Samara Regional Clinical Oncology Center. 443031, Russian Federation, Samara, ul. Solnechnaia, d. 50;

<sup>4</sup>S.M.Kirov Medico-Military Academy. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

<sup>5</sup>2 Sochi Clinical Oncology Dispensary №2. 354067, Russian Federation, Sochi, ul. Dagomysskaia, d. 38

<sup>6</sup>Moscow City Oncological Hospital №62 of the Department of Health of Moscow. 143423, Russian Federation, Moscow oblast, p/o Stepanovskoe, pos. Istra, d. 27;

<sup>7</sup>N.N.Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaya, d. 68;

<sup>8</sup>Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary №1. 400138, Russian Federation, Volgograd, ul. im. Zemliachki, d. 78;

<sup>9</sup>Perm Regional Oncological Dispensary. 614066, Russian Federation, Perm, ul. Baumana, d. 15;

<sup>10</sup>Road Clinical Hospital at st. Chelyabinsk. 454000, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Dovatora, d. 23;

<sup>11</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncological). 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaya, d. 68A;

<sup>12</sup>Biocad. 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Svazi, d. 34A

**Objective.** Within the multi-center double-blind randomized clinical study, investigate the bioequivalence (immediate efficacy, safety and pharmacokinetics) of BCD-022 (trastuzumab, JSC BIOCAD, Russia), as compared with Herceptin® (trastuzumab, F.Hoffmann-La Roche, Switzerland), used in combination with paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer (HER2+) MBC patients.

**Subjects and methods.** The analysis included 126 HER2(+) MBC patients aged 18 to 75 years (65 in the BCD-022 group and 61 in the Herceptin® group). The treatment was provided by scheme BCD-022 or Herceptin® 8 mg/kg intravenous drip, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenous drip in day 1 of the three-week course, then by the same scheme with trastuzumab 6 mg/kg. The treatment was continued for 6 courses or until disease progression/development of intolerable toxicity effects. The groups were randomized at 1:1 ratio. The primary endpoint for the immediate efficacy evaluating was the overall response rate (complete response rate + partial response rate), for the safety evaluating - the adverse event (AE) rate. One of the primary endpoint for the pharmacokinetics evaluating was the area under concentration-time curve (AUC<sub>0-504</sub>) of trastuzumab after a single administration. Immediate efficacy was evaluated by CT with contrast

using RECIST 1.1 criteria. The safety analysis included immunogenicity evaluating of the study drugs by the formation rate and titer of binding and neutralizing antibodies to trastuzumab.

**Findings.** Out of 126 HER2(+) MBC patients, 110 were included in the immediate efficacy analysis: 56 in BCD-022 group and 54 in Herceptin® group. It was impossible to assess the effect in 16 patients due to the lack of the necessary data: 9 in BCD-022 group and 7 in Herceptin® group ( $p=0.9$ ). Of these, 2/16 patients withdrew before the start of treatment and 4/16 patients withdrew prior to the first assessment of the effect for reasons not related to confirmed progression. One patient of 16 had disturbance of trastuzumab dosing regimen, and therefore the comparison of immediate efficacy would be incorrect. One patient of 16 showed nonconformity to the inclusion/non-inclusion criteria, and the patient was excluded from the study. In 8/16 patients, characteristics of lesions or their visualization technique did not allow an assessment in accordance with RECIST 1.1 criteria. These patients received treatment in the amount of 6 courses on the Protocol to the achievement of clinical efficacy. Overall response rate was recorded in 30/56 (53.6%) (95% CI 40.7–65.9%) and 29/54 (53.7%) (95% CI 40.6–66.3%) patients in BCD-022 group and Herceptin® group, respectively ( $p=0.9$ ). No statistically significant differences were found when comparing the other parameters of immediate efficiency: complete response was observed in 3/56 (5.4%) and 2/54 (3.7%) patients, partial response in 27/56 (48.2%) and 27/54 (50.0%), stabilization in 14/56 (25.0%) and 14/54 (25.9%), progression in 12/56 (21.4%) and 11/54 (20.4%) patients in BCD-022 and Herceptin® group, respectively ( $p>0.05$ ). Comparison by all the main pharmacokinetic parameters ( $AUC_{0-504}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  and  $C_{trough}$ ) showed no statistically significant differences between the groups. Out of 126 patients, 124 were included in the safety analysis: 63 in BCD-022 group and 61 in Herceptin® group. Two patients withdrew from the study prior to treatment. AEs were registered in 62/63 (98.4%) and 60/61 (98.4%) patients in BCD-022 group and Herceptin® group, respectively. Statistically significant differences between the groups were not identified in any of the AEs. The most common AEs were hematologic toxicity, myalgia and arthralgia. Most reported AEs were mild to moderate by CTCAE 4.03. Serious adverse events (SAEs) were reported in 10 patients: in 4/63 (6.4%) patients in BCD-022 group and in 7/61 (11.5%) Herceptin® group (2 SAEs were reported in 1 patient in the Herceptin® group) ( $p=0.2$ ). In most cases SAEs were due to concomitant diseases, exposure to chemotherapeutic agents or other non-study therapy causes. Trastuzumab-related SAEs were reported in 5 patients: in 1/63 (1.6%) in BCD-022 group and in 4/61 (6.5%) in Herceptin® ( $p=0.2$ ) group. Immunogenicity study revealed the emergence of binding antibodies to trastuzumab in 3/63 (4.7%) patients in BCD-022 group and in 1/61 (1.6%) in Herceptin® group, of them neutralizing antibodies to trastuzumab were reported in 1 patient in BCD-022 group and in 1 in the control group ( $p=1.0$ ).

**Conclusion.** BCD-022 (trastuzumab, JSC BIOCAD, Russia) is non-inferior to the original trastuzumab drug Herceptin® (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) on the profile of immediate efficacy, safety and pharmacokinetic properties.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, HER2-receptor, trastuzumab, Herceptin, BCD-022.

✉ md.ignatova@gmail.ru

**For citation:** Ignatova E.O., Burdaeva O.N., Kopp M.V. et al. Evaluation of BCD-022 drug (trastuzumab, manufactured by CJSC BIOCAD, Russia) bioequivalence in comparison with HerceptinR (F.Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland), used in combination with paclitaxel in patients with metastatic breast cancer associated with HER2 overexpression: the results of international double-blind clinical studies, Phase III. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (2): 39–47.

В структуре онкологической заболеваемости среди женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, и частота его неуклонно растет [1]. Гиперэкспрессия/амплификация HER2 обнаруживается у 18–20% всех больных РМЖ и характерна для HER2-обогащенного молекулярного подтипа РМЖ и люминального В-подтипа с гиперэкспрессией HER2 [2]. Несмотря на определенные различия в прогнозе и терапевтических подходах, использование анти-HER2-препаратов имеет решающее значение для судьбы больных в обеих группах. Основным препаратом, не только прочно вошедшим в клиническую практику, но и позволяющим реально улучшить прогноз у пациенток с РМЖ с гиперэкспрессией HER2, является trastuzumab, оригинальный препарат которого выпускается под названием Герцептин® компанией Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария [3–7].

Ряд рандомизированных клинических исследований препарата Герцептин® (trastuzumab) показал, что применение trastuzumab у больных ранними стадиями HER2+ РМЖ значительно повышает эффективность лечения. Добавление trastuzumab к терапии больных HER2+ РМЖ снижает частоту рецидивов приблизительно в 2 раза, а смертность – примерно на 1/3 [8]. На основании этих данных Герцептин® (trastuzumab) признан стандартом терапии ранних стадий HER2+ РМЖ [9]. При метастатическом HER2+ РМЖ применение trastuzumab также значительно повышает эффективность лечения [7].

В настоящее время разработан биоаналог trastuzumab BCD-022 (ЗАО «Биокад», Россия), который представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, подобное по всем своим свойствам оригинальному препарату Герцептин®. Программа доклинических исследований препарата BCD-022 показала аналогичность его физико-химических свойств, специфической активности и перекрестной реактивности, фармакокинетических и токсикологических показателей оригинальному препарату. По результатам исследования I фазы показано, что исследуемый препарат BCD-022 по своему профилю безопасности

и фармакокинетическим свойствам эквивалентен оригинальному препарату trastuzumab Герцептин® и может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения [10].

**Целью исследования** III фазы явилось сравнение биоэквивалентности (непосредственной эффективности, безопасности и фармакокинетики) препаратов BCD-022 и Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом в качестве 1-й линии терапии у больных метастатическим РМЖ (mРМЖ) с гиперэкспрессией HER2/neu (HER2(+)-mРМЖ).

## Материалы и методы

По своему дизайну данное исследование представляет собой многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы, проводимое в 2 этапа. Лечение всех больных на обоих этапах было идентичным, однако отличались цели. Целью первого этапа были сравнение фармакокинетических (ФК) показателей препаратов BCD-022 и Герцептин® после однократного применения, а также оценка безопасности BCD-022 на ограниченном числе больных. Целью второго этапа явилось сравнение непосредственной эффективности и безопасности препаратов BCD-022 и Герцептин® в большой популяции пациентов после проведения 6 курсов терапии. Исследование III фазы явилось объединенным анализом непосредственной эффективности, безопасности и ФК препаратов BCD-022 и Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом в качестве 1-й линии терапии у больных HER2(+)-mРМЖ, включенных как в I, так и во II этап исследования.

Исследование проведено на базе 31 исследовательского центра в 4 странах мира – России, Белоруссии, Украине и Индии.

В исследовании допускалось участие пациенток с HER2(+)-mРМЖ, которым ранее проводилась адьювантная и/или неoadьювантная химиотерапия (ХТ), в том числе таксанами, trastuzumabом и/или другими анти-HER2-пре-

Таблица 1. Характеристики основного заболевания пациентов на момент включения в исследование			
Показатели	Группа VCD-022 (n= 65)	Группа Герцептин® (n=61)	p*
Медиана возраста, годы (интерквартильный интервал)	54,00 (44,00; 60,50)	55,00 (45,00; 61,00)	0,607*
<b>Общее состояние по ECOG, баллы, n (%):</b>			
0	17 (27)	13 (21,3)	0,597
1	41 (65,1)	43 (70,5)	0,655
2	5 (7,9)	5 (8,2)	1,000
<b>Гистологический тип, n (%):</b>			
• инвазивный рак неспецифического типа	25 (39,7)	24 (39,3)	1,000
• медуллярный рак	3 (4,8)	4 (6,6)	0,715
• инвазивный дольковый рак	11 (17,5)	9 (14,8)	0,680
• тубулярный рак	12 (19,1)	14 (22,9)	0,597
• муцинозный рак	3 (4,8)	4 (6,6)	0,715
• инвазивная микропапиллярная карцинома	1 (1,6)	0 (0)	1,000
• РМЖ неуточненного типа	8 (12,7)	6 (9,8)	0,617
<b>Экспрессия HER2, n (%):</b>			
2+	5 (7,9)	7 (11,5)	0,507
3+	58 (92,1)	54 (88,5)	0,507
<b>Экспрессия гормональных рецепторов, n (%):</b>			
• эстрогеновые рецепторы	25 (39,7)	25 (40,9)	0,887
• прогестероновые рецепторы	6 (9,5)	5 (8,2)	0,791
• нет экспрессии	32 (50,8)	31 (50,8)	1,000
<b>Число пораженных метастазами органов, n (%):</b>			
1	18 (28,76)	17 (27,8)	0,920
2 и более	45 (71,4)	44 (72,1)	0,920
<b>Локализация отдаленных метастазов, n (%):</b>			
• печень	36 (57,14)	34 (55,7)	0,888
• легкие и плевра	34 (53,9)	37 (60,7)	0,450
• лимфатические узлы	21 (33,3)	22 (36,1)	0,752
• кости	21 (33,3)	27 (44,3)	0,212
• мягкие ткани	8 (12,7)	2 (3,3)	0,096
• центральная нервная система	1 (1,6)	0 (0)	1,000
• прочие органы	6 (9,5)	4 (6,6)	0,744
<b>Предшествующая терапия по поводу РМЖ, n (%):</b>			
• адъювантная ХТ	37 (58,7)	36 (59,0)	1,000
• адъювантная ХТ	21 (33,3)	24 (39,3)	0,488
• неoadъювантная ХТ	9 (14,3)	5 (8,2)	0,284
• лучевая терапия	28 (44,4)	28 (45,9)	0,862
• хирургическое лечение	36 (57,1)	35 (57,8)	1,000

\*Двусторонний точный критерий Фишера.

парами. Также было допустимо участие больных, которым проводилась эндокринная терапия в анамнезе. Не допускалось участие пациенток, которым уже проводилась ранее ХТ 1-й линии по поводу мРМЖ.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании и скринингового обследования больные стратифицировались и рандомизировались в соотношении 1:1 в одну из двух групп: исследуемого препарата VCD-022 или препарата сравнения Герцептин®. Стратификация выполнялась в зависимости от предшествующего лечения (применялись либо нет антрациклины и/или таксаны, трастузумаб и/или другие анти-HER2-препараты), экспрессии гормональных рецепторов (есть/нет рецепторы эстрогенов и/или рецепторы прогестерона) и возраста (моложе 55/55 лет и старше).

Все пациентки получали лечение по следующей схеме: VCD-022 или Герцептин® в нагрузочной дозе 8 мг/кг (1-й курс), затем в поддерживающей дозе 6 мг/кг, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 недели. Лечение продолжалось в течение 6 курсов или до прогрессирования/развития явленной непереносимой токсичности. По окончании 6 курсов терапии больные с объективным

полным и частичным ответом или стабилизацией заболевания по решению врача переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения. В рамках поддерживающего лечения пациенты получали терапию VCD-022 вплоть до прогрессирования заболевания или развития явлений непереносимой токсичности.

При оценке непосредственной эффективности терапии первичной конечной точкой являлась общая частота ответов (частота полных ответов + частота частичных ответов) после получения до 6 курсов терапии. Вторичными конечными точками были частота полных ответов, частота частичных ответов, частота стабилизации и частота прогрессирования заболевания. Непосредственная эффективность терапии оценивалась путем определения частоты общего ответа на терапию по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. КТ проводили на скрининге, после 3 и 6 циклов терапии. При первичной регистрации полного или частичного ответа через 4 недели проводилась подтверждающая КТ. Оценивался лучший ответ, зарегистрированный на протяжении исследования. Оценка выполнялась централизованно, независимым «заслепленным» специалистом.



Таблица 2. Результаты оценки непосредственной эффективности.

Показатель	Группа				p
	BCD-022 (n=56)		Герцептин® (n=54)		
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
Общая частота ответа	30	53,57 (40,70–65,98)	29	53,70 (40,60–66,31)	0,862*
Полный ответ	3	5,36 (1,84–14,61)	2	3,70 (1,02–12,53)	1,000**
Частичный ответ	27	48,21 (35,66–60,99)	27	50,00 (37,11–62,89)	1,000*
Стабилизация	14	25,00 (15,52–37,69)	14	25,93 (16,12–38,94)	0,920*
Прогрессирование	12	21,43 (12,71–33,82)	11	20,37 (11,77–32,90)	0,920*

\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса; \*\*двусторонний точный критерий Фишера.

При оценке безопасности первичной конечной точкой являлась частота нежелательных явлений (НЯ), вторичными – частота отмены лечения вследствие развития НЯ, относительное число (процент) циклов ХТ, отложенных вследствие развития НЯ, иммуногенность исследуемых препаратов.

Анализ безопасности производился на основании данных о регистрации НЯ и серьезных НЯ (СНЯ), результатов клинико-лабораторных анализов, инструментальных обследований и данных физикального осмотра, которые проводились согласно графику процедур. Иммуногенность оценивалась путем анализа частоты образования и титра связывающих и нейтрализующих антител к трастузумабу.

При анализе ФК основными конечными точками являлись  $AUC_{0-504}$  (площадь под фармакокинетической кривой) трастузумаба после однократного применения,  $C_{max}$  (максимальная сывороточная концентрация),  $T_{max}$  (время достижения максимальной сывороточной концентрации),  $T_{1/2}$  (период полувыведения) трастузумаба после однократного применения, а также  $C_{trough}$  (изменение минимальной сывороточной концентрации) трастузумаба на протяжении 6 циклов терапии.

Для анализа ФК у всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка концентраций препарата в следующие временные точки: на 1 и 6-м циклах непосредственно перед введением трастузумаба, затем через 1,5 ч (по окончании инфузии) и через 3 ( $\pm 15$  мин), 4,5 ( $\pm 15$  мин), 6 ( $\pm 15$  мин),  $24 \pm 1$ ,  $96 \pm 8$ ,  $168 \pm 8$ ,  $336 \pm 8$  и  $504 \pm 8$  ч после инфузии. Кроме того, для измерения минимальной сывороточной концентрации трастузумаба  $C_{trough}$  с целью оценки кумуляции препарата забор образцов крови производился непосредственно перед каждым введением трастузумаба и через  $504 \pm 8$  ч после 6-го введения препарата.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Первичная конечная точка для оценки непосредственной эффективности (общая частота ответов) анализировалась с помощью расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы частот в двух группах. Гипотеза о меньшей эффективности подтверждалась в случае, если нижняя граница рассчитанного 95% ДИ для отношения общей частоты ответов в группах не выходила за пределы установленной границы меньшей эффективности, равной -20% (-0,20). Для демонстрации отсутствия значимых различий в общей частоте опухолевых ответов после получения до 6 циклов исследуемого препарата и препарата сравнения было запланировано включить в анализ не менее 110 пациентов, страдающих HER2(+) мРМЖ.

Статистическое сравнение ФК-свойств проводилось с учетом европейских рекомендаций для проведения клинических исследований воспроизведенных лекарственных средств, содержащих в качестве активного вещества моноклональные антитела (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010), а также в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» по изучению биоэквивалентности, представленными в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» (2013 г.) [1, 10, 11]. С целью подтверждения эквивалентности ФК-показателей по первичной конечной точке (на 1-м цикле) строился параметрический двусторонний 90% ДИ для отношения средних

геометрических значений  $AUC_{0-504}$  трастузумаба после применения исследуемого препарата и препарата сравнения. Фармакокинетика считалась эквивалентной, если границы рассчитанных 90% ДИ для отношений средних геометрических  $AUC_{0-504}$  и  $C_{max}$  находились в пределах 80–125%. Согласно формуле для расчета объема выборки в исследованиях эквивалентности ФК-показателей достаточно включения 22 пациентов в каждую группу, чтобы при мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 показать, что двусторонний ДИ для отношения  $AUC_{0-1}$  BCD-022 и препарата Герцептин® лежит в пределах 80–125%. Данный метод был использован и для сравнения тех же ФК-показателей после первого введения трастузумаба и на втором этапе исследования, поскольку популяция, включенная в данный анализ, превысила необходимое значение выборки, рассчитанное для первого этапа (44 пациента). Показатели безопасности (категориальные и количественные) сравнивались с помощью стандартных методов статистического сравнения.

### Результаты и обсуждение Популяция

В общей сложности в исследование, согласно протоколу, были рандомизированы 126 больных HER2(+) мРМЖ: в группу BCD-022 были включены 65, а в группу препарата Герцептин® – 61 пациентка.

Из 126 пациенток хотя бы одну дозу исследуемого препарата или препарата сравнения в комбинации с паклитакселом получили 124 пациентки: 63 – в группе BCD-022 и 61 – в группе препарата Герцептин®. Две больные выбыли досрочно, не получив ни одной дозы одного из испытываемых препаратов.

Обе исследуемые группы были уравновешены по демографическим характеристикам включенных пациенток. Так, медиана (интерквартильный интервал) возраста пациентов, включенных в группу BCD-022, составила 54,00 [44,00; 60,50] года, в группу препарата Герцептин® – 55,00 [45,00; 61,00]. Результаты оценки общего состояния по шкале ECOG в данной популяции также были сопоставимы в двух группах.

Группы были уравновешены по характеристикам основного заболевания.

По гистологическому типу в большинстве случаев была диагностирована инвазивная карцинома неспецифического типа: 25/63 (39,68%) и 64/61 (39,34%) в группах BCD-022 и Герцептин®, соответственно; у 12/63 (19,05%) в группе BCD-022 и 14/61 (22,95%) в группе препарата Герцептин® выявлялась тубулярная карцинома. Прочие гистологические типы РМЖ также встречались в группах с эквивалентной частотой. У всех пациенток, по данным иммуногистохимического исследования, выявлялась экспрессия HER2: экспрессия HER2 (3+) – у 58/63 (92,06%) пациенток в группе BCD-022 и 54/61 (88,52%) – в группе препарата Герцептин®, экспрессия HER2 (2+) – у 5/63 (7,94%) и 7/61 (11,48%) пациенток в группе BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Результат FISH у всех пациенток с экспрессией HER2 (2+) был положительным. Положительная экспрессия рецепторов эстрогена выявлялась у 25/63 (39,68%) пациенток в группе BCD-022 и 25/61 (40,98%) – в группе препарата Герцептин®, положительная

Таблица 3. Характеристики основных НЯ в обеих группах исследования

Виды токсичности	Группа BCD-022 (n=63)	Группа Герцептин® (n=61)	p*
<b>Гематологическая токсичность, n (%):</b>			
• анемия 3-й степени	4 (6,3)	4 (6,6)	1,000
• тромбоцитопения 3-й ст.	0 (0)	2 (3,3)	0,240
• нейтропения 3–4-й ст.	23 (36,5)	25 (40,9)	0,454
• фебрильная нейтропения	0 (0)	1 (1,62)	0,492
<b>Негематологическая токсичность, n(%):</b>			
• повышение уровня АСТ 3-й ст.	1 (1,59)	1 (1,64)	1,000
• повышение уровня ЩФ 3-й ст.	3 (4,76)	2 (3,28)	1,000
• миалгия	11 (17,46)	8 (13,11)	0,502
• артралгия	11 (17,46)	11 (18,03)	0,920
• тошнота	7 (11,1)	4 (6,56)	0,374
• тахикардия	22 (34,92)	12 (19,67)	0,057

\*Здесь и в табл. 5: двусторонний точный критерий Фишера; критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

Таблица 4. Характеристики СНЯ в обеих группах исследования

Группа BCD-022 (n=4)	Группа Герцептин® (n=6)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 случай желудочного кровотечения («возможная» связь)</li> <li>• 1 случай острой пневмонии</li> <li>• 1 случай прогрессирования основного заболевания (с летальным исходом)</li> <li>• 1 случай смерти по неустановленной причине</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 случая пароксизма фибрилляции предсердий («возможная» связь)</li> <li>• 1 случай фебрильной нейтропении («возможная» связь)</li> <li>• 1 случай желудочковой экстрасистолии, RYAN-1 («вероятная» связь)</li> <li>• 1 случай анемии, тромбоцитопении</li> <li>• 1 случай диареи, рвоты, слабости</li> <li>• 1 случай прогрессирования основного заболевания (с летальным исходом)</li> </ul>

экспрессия рецепторов прогестерона – у 6/63 (9,52%) пациенток в группе BCD-022 и 5/61 (8,20%) – в группе препарата Герцептин®. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона отсутствовала у 32/63 (50,79%) пациенток в группе BCD-022 и 31/61 (50,82%) – в группе препарата Герцептин®. Медианы продолжительности заболевания с момента постановки диагноза РМЖ составили 10,50 месяца в группе препарата BCD-022 и 10,03 месяца – в группе препарата Герцептин®.

У большинства пациенток регистрировалось метастатическое поражение двух и более органов: у 45/63 (71,4%) и 44/61 (72,1%) больных в группах препаратов BCD-022 и Герцептин®, соответственно. Основными местами локализации отдаленных метастазов были следующие органы: печень, легкие и плевра, кости. Частота встречаемости метастазов в тех или иных органах была сопоставимой в двух группах. 37 из 63 (58,7%) пациенток из группы BCD-022 и 36 из 61 (59,0%), из группы препарата Герцептин® в анамнезе получали какую-либо терапию по поводу РМЖ. Большинству больных были проведены лучевая терапия и хирургическое лечение по поводу РМЖ, около 1/2 пациенток в обеих группах получали ХТ по поводу основного заболевания.

Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и характеристикам основного заболевания.

### Анализ непосредственной эффективности

В анализ непосредственной эффективности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение трастузумаба, у которых представлялось возможным оценить достигнутый ответ: 56 (86,15%) пациенток из группы препарата BCD-022 и 54 (88,52%) – из группы препарата Герцептин® ( $p=0,8$ ). У 16 женщин не представлялось возможным провести оценку эффекта ввиду отсутствия необходимых данных: 9 – в группе препарата BCD-022 и 7 – в группе препарата Герцептин® ( $p=0,9$ ). Из них 2/16 больные выбыли до начала лечения, 4/16 пациентки выбыли до первой оценки эффекта по причинам, не свя-

занным с подтвержденным прогрессированием. У 1/16 больной нарушен режим дозирования трастузумаба, в связи с чем сравнение непосредственной эффективности некорректно. У 1/16 пациентки выявлено несоответствие критериям включения/невключения, она исключена из исследования. У 8/16 пациенток характеристики очагов или методика их визуализации не позволяли провести оценку в соответствии с критериями RECIST 1.1. Эти больные получили терапию в объеме 6 курсов по протоколу с достижением клинической эффективности.

На основании оценки результатов КТ независимым специалистом, общая частота ответа (частота полных и частичных ответов) в группе BCD-022 составила 30/56 (53,57%) [95% ДИ 40,70–65,98%], а в группе препарата Герцептин® – 29/54 (53,70%) [95% ДИ 40,60–66,31%], соответственно. Разница общей частоты ответов в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила -0,13% (95% ДИ -19,83–18,35%;  $p=0,8$ ). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (-19,83%) превышает установленную границу меньшей эффективности, а следовательно, принимается гипотеза о меньшей эффективности препарата BCD-022, по сравнению с препаратом Герцептин®. Отношение шансов для общей частоты ответов составило 0,9947 (95% ДИ 0,470–2,105), что также указывает на отсутствие статистически значимых различий в непосредственной эффективности между группами терапии.

Статистически значимых различий не выявлено при сравнении дополнительных параметров оценки непосредственной эффективности: полный ответ зарегистрирован у 3/56 (5,4%) и 2/54 (3,7%) пациенток, частичный – у 27/56 (48,2%) и 27/54 (50,0%), стабилизация – у 14/56 (25,0%) и 14/54 (25,9%), прогрессирование – у 12/56 (21,4%) и 11/54 (20,4%) больных в группах препаратов BCD-022 и Герцептин®, соответственно ( $p>0,05$ ).

Результаты сравнительной оценки непосредственной эффективности, проведенной независимыми специалистами, представлены в табл. 2.

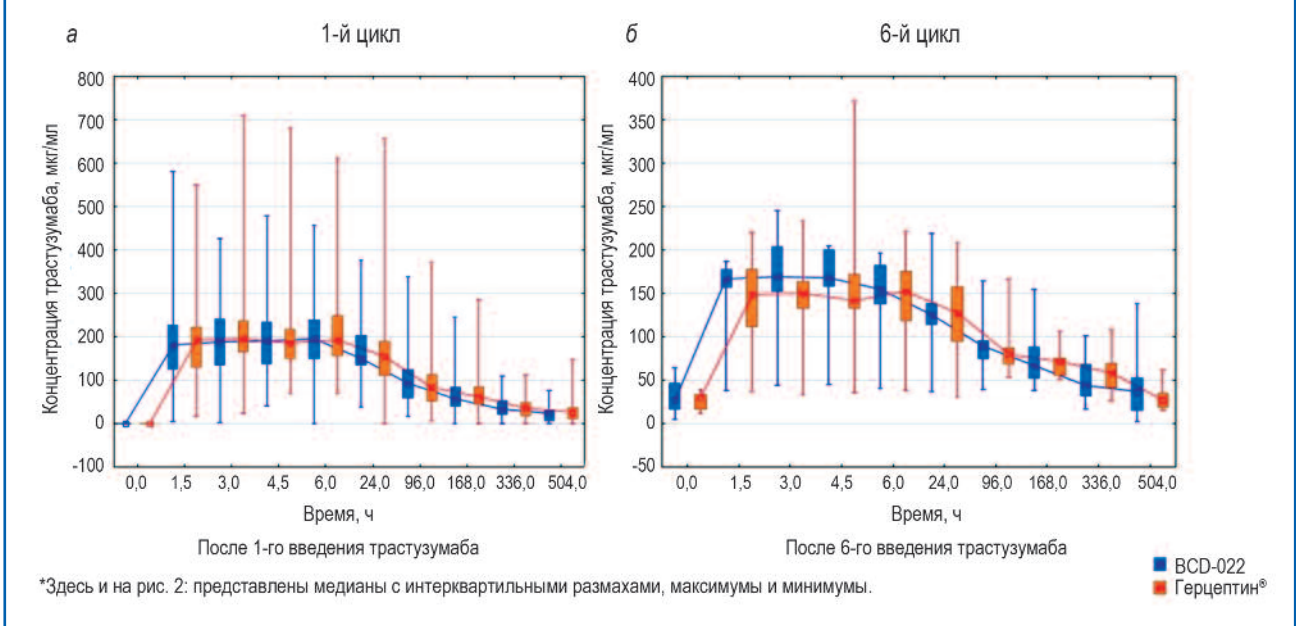
Как видно на основании представленных выше данных, проведенный анализ продемонстрировал неменьшую эффективность препарата BCD-022 (ЗАО «Биокад», Россия)

Таблица 5. Общие данные о безопасности в двух группах исследования

Отклонение	Группа				p*
	BCD-022 (n=63)		Герцептин® (n=61)		
	абс.	%	абс.	%	
Любые НЯ (в том числе серьезные)	62	98,41	60	98,36	1,000
СНЯ	4	6,35	7	11,48	0,202
Отложено курсов из-за НЯ/СНЯ	3	4,76	3	4,92	1,000
Частота выявления связывающих антител	31	1,59	1	1,64	0,619
Частота выявления нейтрализующих антител	–	–	1	1,64	1,000
Летальные исходы**	2	3,17	1	1,64	1,000

\*\*В таблице не учтен 1 случай летального исхода у пациента, рандомизированного, но не получившего ни одного введения препарата.

Рис. 1. Динамика концентраций трастузумаба в двух группах от момента введения препаратов до 504 ч: а – после 1-го и б – после 6-го введения\*



\*Здесь и на рис. 2: представлены медианы с интерквартильными размахами, максимумы и минимумы.

по сравнению с препаратом Герцептин® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария).

Следует отметить, что настоящее клиническое исследование проведено в соответствии с действующими правилами проведения клинических испытаний биоаналогов в России и странах Европейского союза.

Выбор частоты объективных ответов в качестве первичной конечной точки для оценки эффективности не является оптимальным в исследованиях инновационных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний [12, 13]. Однако именно эта конечная точка рекомендуется для оценки сравнительной эффективности биоаналогов.

Указание на целесообразность использования частоты объективных ответов (ОЧО) в качестве конечной точки для сравнительной оценки эффективности приведено в руководстве ЕМА «Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues» (раздел 5.3.1) [14].

Безусловно, для формирования более полной картины эффективности препарата BCD-022 целесообразно проведение анализа и по пациент-ориентированным конечным точкам: выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни.

Оценка эффективности по данным точкам не была целью настоящего исследования. Размер выборки был рассчитан с целью демонстрации не меньшей эффективности по величине ОЧО и недостаточен для корректной интерпретации отдаленных результатов лечения.

Анализ эффективности BCD-022 по отдаленным конечным точкам (выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость) планируется в ходе пострегистрационного сравнительного клинического исследования

Таблица 6. Статистическое сравнение групп с использованием 90% ДИ AUC<sub>0-504</sub> и C<sub>max</sub> после 1-го введения трастузумаба

Показатель	90% ДИ, %	Требуемый диапазон для 90% ДИ [15], %
AUC <sub>0-504</sub>	83,31–113,55	80–125
C <sub>max</sub>	88,33–111,14	80–125

препарата BCD-022 в популяции пациентов с ранними стадиями HER2+ РМЖ в неoadъювантном режиме, которого стартует в 2017 г.

**Анализ безопасности**

Из 126 больных, рандомизированных в исследование, в анализ безопасности вошли 124 пациентки: 63 – в группу BCD-022 и 61 – в группу препарата Герцептин®. Две больные выбыли из исследования до начала лечения.

Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости.

В целом на протяжении исследования какие-либо НЯ были зарегистрированы у 62/63 (98,41%) в группе BCD-022 и 60/61 (98,36%) женщин в группе препарата Герцептин®.

Среди НЯ наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей: гипергликемия, повышение уровней лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины, гиперурикемия. Среди прочих НЯ наиболее распространены были следующие: алопеция, нарушения со стороны

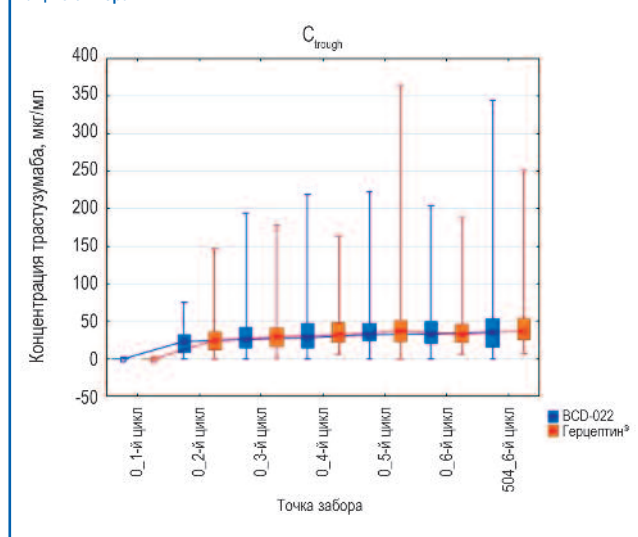


Таблица 7. Расчетные фармакокинетические показатели в двух группах исследования после 1-го введения трастузумаба

Показатели		Группа VCD-022 (n=60)	Группа Герцептин® (n=59)	p*
C <sub>max</sub> , мкг/мл	Среднее ± ст. откл.	234,6±97,5	236,8±106,1	0,768
	КВ%	38,7	41,8	
T <sub>1/2</sub> , ч	Среднее ± ст. откл.	101,7±27,0	105,7±25,2	0,505
	КВ%	26,5	23,9	
T <sub>max</sub> , ч	Медиана [верхний и нижний квартиль]	7,1 [1,5; 6,0]	5,4 [2,3; 6,0]	1,000
	КВ, %	186,02	109,7	

Примечание. Ст.откл. – стандартное отклонение. \*Двусторонний критерий Манна–Уитни.

Рис. 2. Динамика минимальных сывороточных концентраций (C<sub>trough</sub>) в крови пациентов после введения препарата VCD-022 или Герцептин® на протяжении 6 циклов терапии\*.



скелетно-мышечной системы – артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине, со стороны пищеварительной системы – тошнота, рвота, диарея, стоматит, со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, пароксизмальная фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, слабость, головная боль, со стороны органов дыхания – острая пневмония, острые респираторные заболевания. Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из НЯ (табл. 3).

СНЯ были выявлены в общей сложности у 10 пациентов: 4/63 (6,35%) – в группе VCD-022 и 6/61 (9,84%) – в группе препарата Герцептин® (причем у 1 пациента было зарегистрировано 2 СНЯ). Таким образом, СНЯ в группе препарата сравнения было 7 (11,48%). В большинстве случаев СНЯ обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной ХТ, либо другими, не связанными с исследуемой терапией, причинами. По мнению исследователей, только у 1/63 (1,59%) пациентки в группе VCD-022 и 4/61 (6,56%) в группе препарата Герцептин® связь с исследуемой терапией была расценена как «вероятная» или «возможная». В группе VCD-022 «возможная» связь с исследуемым препаратом была расценена в случае развития у пациентки СНЯ – желудочного кровотечения. В группе препарата Герцептин® у 2 пациенток зарегистрированы СНЯ – фибрилляции предсердий с «возможной» связью с препаратом, у 1 пациентки имело место СНЯ желудочковая экстрасистолия с «вероятной» связью с препаратом и 1 пациентки – СНЯ фебрильная нейтропения с «возможной» связью с препаратом. Группы не имели статистически значимой разницы по частоте встречаемости любых СНЯ (p=0,2), также не было выявлено различий по частоте встречаемости СНЯ, связанных с исследуемой терапией (p=0,2). В табл. 4 представлены СНЯ в двух группах.

На протяжении исследования было зарегистрировано 3 случая летальных исходов: у 2/63 (3,17%) пациенток из группы VCD-022 и 1/61 (1,64%) – из группы препарата

Герцептин®, статистически значимой разницы выявлено не было (p=1,00). Все случаи летальных исходов не были связаны с применением исследуемой терапии и наступили по причине основного заболевания.

Для оценки иммуногенности проводилось исследование частоты образования и титра связывающих и нейтрализующих антител к трастузумабу. Исследование иммуногенности выявило 3/63 (4,76%) случая появления связывающих антител к трастузумабу в группе VCD-022 и 1/61 (1,64%) – в группе препарата Герцептин® (p=0,6). Из них нейтрализующая активность антител была выявлена у 1/63 пациентки в группе исследуемого препарата и 1/61 больной в группе препарата сравнения (p=1,0). Таким образом, можно сделать заключение, что оба препарата характеризуются низкой частотой выявления антител к трастузумабу (при этом иммуногенность препарата VCD-022 эквивалентна таковой препарата Герцептин®).

В табл. 5 приведены общие данные о безопасности в двух группах исследования.

На основании представленных выше данных можно сделать заключение о том, что в рамках проведенного клинического исследования препараты VCD-022 и Герцептин® продемонстрировали аналогичные профили безопасности.

### Анализ фармакокинетики

В анализ основных ФК-показателей в рамках первого цикла терапии включались все пациенты, у которых на протяжении 504 ч после окончания инфузии препарата было пропущено не более одного забора образца крови (n=119): 60 – в группу VCD-022 и 59 – в группу препарата Герцептин®. В анализ минимальной концентрации включались все больные, получившие все 6 циклов терапии и пропустившие не более одного забора крови перед очередным введением или через 504 часов после последнего 6-го введения (n=88): 43 – в группу препарата VCD-022 и 45 – в группу препарата Герцептин®.

В обеих группах концентрация трастузумаба после введения исследуемого препарата VCD-022 и препарата сравнения Герцептин® изменялась аналогичным образом, как после однократного, так и после многократного введения. На рис. 1 представлена динамика медиан концентраций трастузумаба в двух группах от момента введения препаратов и до 504 часов после 1 и после 6 курсов терапии.

Статистическое сравнение по фармакокинетическим конечным точкам (AUC<sub>0-504</sub> и C<sub>max</sub>) производилось путем расчета 90% ДИ для отношения средних геометрических соответствующих показателей исследуемого препарата VCD-022 и препарата Герцептин®, 90% ДИ для отношения AUC<sub>0-504</sub> исследуемого препарата и препарата сравнения составил 83,31–113,55%, для C<sub>max</sub> – 88,33–111,14%, что соответствует установленным пределам эквивалентности ФК-показателей 80–125% (табл. 6).

Все расчетные ФК-показатели исследуемого препарата VCD-022 и препарата Герцептин® были сходными и не имели статистически значимых различий. ФК-показатели испытуемых препаратов характеризуются высокой вариабельностью. T<sub>max</sub> характеризовалось наибольшей вариабельностью. Концентрации обоих препаратов быстро нарастали в крови с достижением максимальной концентрации примерно через 3,75 часов в группе исследуемого препарата VCD-022 и через 4,50 часа в группе препарата



сравнения Герцептин® с коэффициентами вариации (КВ) 186,02% и 109,7%, соответственно.  $C_{max}$  характеризовалась меньшей вариабельностью: 234,6 мкг/мл (КВ 38,7%) и 236,8 мкг/мл (КВ 41,8%) в группе BCD-022 и Герцептин®, соответственно.  $T_{1/2}$  в группе исследуемого препарата BCD-022 – 101,7 ч (КВ 26,5%), в группе препарата сравнения Герцептин® – 105 ч (КВ 23,9%); табл. 7.

Статистически значимых различий по показателю  $C_{trough}$  между группами не было зарегистрировано ни в одном из циклов, концентрации трастузумаба после применения исследуемого препарата и препарата сравнения меняются аналогичным образом (рис. 2). Рассчитанные медианы  $C_{trough}$  (среди 6 точек забора крови перед каждым введением) составили 29,4 мкг/мл в группе BCD-022 и 31,3 мкг/мл в группе препарата Герцептин®, исследуемые группы также не имели значимых различий по данному параметру.

Таким образом, сравнение испытуемых групп по пер-

вичной фармакокинетической конечной точке ( $AUC_{0-504}$ ) и вторичным конечным точкам ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ), а также по  $C_{trough}$  показало отсутствие статистически значимых различий между группами. На основании изложенного можно сделать заключение об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов BCD-022 и Герцептин® как при однократном, так при многократном внутривенном введении пациентам.

### Заключение

Исследуемый препарат BCD-022 (трастузумаб, ЗАО «Биокад», Россия) по своей непосредственной эффективности, а также по профилю безопасности и фармакокинетическим свойствам эквивалентен оригинальному препарату трастузумаб Герцептин® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария).

### Литература/References

- Каприн АД, Старинский ВВ. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2016. / Kaprin AD, Starinskii VV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2014 godu. M: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. [in Russian]
- Переводчикова Н.И. Молекулярная классификация и возможности индивидуализации терапии рака молочной железы. Под ред. Н.И.Переводчиковой, М.Б.Стениной. Лекарственная терапия рака молочной железы. М: Практика, 2014. Гл. 1; с. 41–5. / Perevodchikova N.I. Molekuliarnaia klassifikatsiia i vozmozhnosti individualizatsii terapii raka molochnoi zhelezy. Pod red. N.I.Perevodchikovo, M.B.Steninoi. Lekarstvennaya terapiia raka molochnoi zhelezy. M: Praktika, 2014. Gl. 1; s. 41–5. [in Russian]
- Baselga J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 29 (1): 127–38.
- Joensuu H. FinHer Study Investigators: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–20.
- Piccant-Gebhart MJ. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
- Romond EH. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
- Slamon DJ. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Адъювантная химиотерапия раннего рака молочной железы: практическое руководство. М: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014; с. 104. / Koliadina IV, Poddubnaia IV. Ad'iuvantnaia khimioterapiia rannego raka molochnoi zhelezy: prakticheskoe rukovodstvo. M: GBOU DPO RMAPO, 2014; s. 104. [in Russian]
- Изнатова Е.О., Фролова М.А., Бурдаева О.Н. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования первой фазы препарата BCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2014; 4: 62–70. / Ignatova E.O., Frolova MA, Burdaeva O.N. Rezultaty mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia pervoi fazy preparata BCD-022 po sravneniiu s preparatom GertseptinR, primeniaemykh v sobetanii s paklitakselom u bol'nykh metastaticheskim rakom molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukboli. 2014; 4: 62–70. [in Russian]
- Мионов А.Н., Кукес В.Г., Петров В.И. и др. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М: Гриф и К, 2013. Т. I; с. 174–216. / Mironov AN, Kukes VG, Petrov VI. et dr. Izuchenie bioekvivalentnosti vosproizvedennykh lekarstvennykh sredstv. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. M: Grif i K, 2013. T. I; s. 174–216. [in Russian]
- Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 1987–92.
- Liu L, Chen F, Zhao J, Yu H. Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials. *Bull Cancer* 2016; 103 (4): 336–44.
- Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues; 2012; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)
- EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies (CHMP/BMWP/403543/2010).
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. *Вестн. Рос. онкологического науч. центра им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2011; 22 (3): 9–142. / Davydov M.I., Aksef E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. Vestn. Ros. onkologicheskogo nauch. tsentra im. N.N.Blokhina RAMN. 2011; 22 (3): 9–142. [in Russian]

### Сведения об авторах

- Изнатова Екатерина Олеговна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина  
**Бурдаева Ольга Николаевна** – зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ АО АКОД  
**Копп Михаил Валериевич** – д-р мед. наук, проф., гл. консультант по вопросам организации оказания медицинской помощи ГБУЗ СОКОД  
**Котив Богдан Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зам. нач. по учебной и научной работе ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова, генерал-майор медицинской службы  
**Удовича Дмитрий Петрович** – зав. отд-нием гематологии ГБУЗ ОД №2  
**Стряковский Даниил Львович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГАУЗ МГОБ №62  
**Алексеев Сергей Михайлович** – зам. гл. врача по терапевтической онкологии ФГБУз НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова  
**Шевелева Людмила Петровна** – зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ВОКОД №1  
**Хоринко Андрей Витальевич** – зав. отд-нием химиотерапии №1 ГБУЗ ПК ПКОД  
**Шапалова Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, гл. внештатный клинический фармаколог Южно-Уральской железной дороги, врач-клинический фармаколог НУЗ ДКБ на ст. Челябинск ОАО «РЖД»  
**Моисеев Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, рук. ГБУЗ СПб клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи  
**Иванов Роман Алексеевич** – вице-президент по разработкам и исследованиям ЗАО «Биокад»