

Результаты международного двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III по сравнительной оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба (BCD-178) с референсным пертузумабом у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы

Л. Г. Жукова¹, Е. В. Артамонова², С. А. Демидова³, К. Д. Пеньков⁴, П. В. Криворотько⁵, О. А. Гладков⁶, Н. В. Коваленко⁷, Н. А. Фалалеева⁸, Р. И. Кунафина⁹, Л. Ю. Владимирова¹⁰, М. А. Лядова¹¹, А. С. Мочалова¹², Мунира Мусаджи¹³, А. В. Зиминова¹⁴, С. В. Огородникова¹⁵, Д. В. Киртбая¹⁶, Аднан Абдул Джаббар¹⁷, Н. В. Фадеева¹⁸, И. С. Шумская¹⁹, Т. Т. Агишев²⁰, И. А. Королева²¹, В. М. Моисеенко²², Д. Л. Строяковский²³, С. В. Хохлова²⁴, И. О. Белогорцев²⁵, Д. А. Танцырев²⁶, В. Н. Беляковский²⁷, А. Ш. Пирмагомедов²⁸, В. В. Козлов²⁹, Н. Б. Ермаков³⁰, А. Л. Обухов³¹, С. В. Одинцова³², Н. В. Кислов³³, С. Ю. Слетина³⁴, С. З. Сафина³⁵, Я. С. Чапко³⁶, Н. Э. Мусаева³⁷, В. М. Унгуриян³⁸, С. В. Орлов³⁹, И. А. Рожкова⁴⁰, П. И. Скопин⁴¹, Касим М. Буттар⁴², О. А. Гончарова⁴³, Э. Г. Топузов⁴⁴, В. С. Волков⁴⁵, Н. В. Иванова⁴⁶, Д. П. Норик⁴⁷, М. Ю. Федянин^{48,49}, И. В. Карнаухов⁵⁰, А. В. Соболев⁵¹, Т. Т. Андабеков⁵², Азхар Шафи⁵³, Н. Н. Лозовая⁵⁴, И. В. Сорокина⁵⁵, Ю. Н. Линькова⁵⁵, А. В. Зинкина-Орихан⁵⁵, В. С. Чистяков⁵⁵, А. А. Луцкий⁵⁵, А. А. Порозова⁵⁵

¹ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ³УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь; ⁴ЧУ «Евромедсервис», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия; ⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия; ⁹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ¹²АО «Группа компаний "Медси"», Красногорск, Россия; ¹³«Больница Университета Ага Хана», Карачи, Пакистан; ¹⁴БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ¹⁵АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁶БУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁷«Больница доктора Зиауддина», Карачи, Пакистан; ¹⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинск, Россия; ¹⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; ²⁰ФГБУЗ Санкт-Петербурга «Клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия; ²¹ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"», Самара, Россия; ²²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ²³ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова», Москва, Россия; ²⁵ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л. Д. Романа», Санкт-Петербург, Россия; ²⁶КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; ²⁷УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь; ²⁸ООО «Новая линия», Нальчик, Россия; ²⁹ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия; ³⁰ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; ³¹УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Витебск, Республика Беларусь; ³²АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия; ³³ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ³⁴ООО «Витамед», Москва, Россия; ³⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала», Казань, Россия; ³⁶ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия; ³⁷КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ³⁸ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия; ³⁹ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия; ⁴⁰ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия; ⁴¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия; ⁴²«Медицинский университет Шахида Зильфикара Али Бхутто», Исламабад, Пакистан; ⁴³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ⁴⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴⁵УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», Брест, Республика Беларусь; ⁴⁶УЗ «Могилевский областной онкологический диспансер», Могилев, Республика Беларусь; ⁴⁷УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь; ⁴⁸ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁴⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵⁰ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

университет), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия; ⁵²ООО «АВ медикал групп», Санкт-Петербург, Россия; ⁵³«Международная больница Шифа», Исламабад, Пакистан; ⁵⁴ООО «Арс Медика центр», Калининград, Россия; ⁵⁵АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Растущая потребность в доступных методах лечения пациентов HER2-положительным раком молочной железы обуславливает необходимость разработки биоаналогов пертузумаба для расширения доступа к эффективному лечению. BCD-178 – это биоаналог пертузумаба, эквивалентный референсному пертузумабу (РП) по данным физико-химических исследований, доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, клинического исследования фазы I. Международное многоцентровое клиническое исследование фазы III № BCD-178-2/PREFER было проведено с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности BCD-178 и РП в составе режима ТСНР для неoadъювантной терапии пациентов с HER2(+) РМЖ.

Цель. Сравнение эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба BCD-178 и РП при применении в неoadъювантном режиме у пациентов с HER2(+) РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов женского пола в возрасте 18–75 лет включительно с гистологически верифицированным диагнозом инвазивного HER2(+) РМЖ с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) и рандомизировали в соотношении 1:1 в группу BCD-178 или группу РП. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых достигнут полный патоморфологический ответ – *trCR* (*ypT0/is, ypN0*) на основании заключения центрального независимого пересмотра после завершения этапа неoadъювантной терапии.

Результаты. Всего в исследование было рандомизировано 380 пациентов. Доли пациентов с достижением *trCR* (95% ДИ) статистически не различались между группами терапии ($p=0,6521$, метод Кохрана–Мантеля–Хайнцеля). Разность рисков достижения *trCR* (95% ДИ) между группами находилась в предопределенных границах эквивалентности, демонстрируя эквивалентную эффективность препарата BCD-178 и РП. Группы терапии были сопоставимы по профилю безопасности, включая частоту нежелательных реакций (НР). Наиболее частыми ($\geq 10\%$ пациентов) НР были диарея и анемия. Фармакокинетика и иммуногенность препаратов были сопоставимыми.

Выводы. В исследовании продемонстрирована сопоставимость BCD-178 и РП по параметрам эффективности, безопасности, фармакокинетики и иммуногенности при неoadъювантном лечении пациентов с HER2(+) ER/PR(-) РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-положительный РМЖ, пертузумаб, биоаналог.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Отсутствие конфликта интересов декларируют: Жукова Л. Г., Артамонова Е.В., Демидова С.А., Пеньков К.Д., Криворотко П.В., Гладков О.А., Коваленко Н.В., Фалалеева Н.А., Кунафина Р.И., Владимировна Л.Ю., Лядова М.А., Мочалова А.С., Dr. Munira Moosajee, Зимина А.В., Огородникова С.В., Киртбая Д.В., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Фадеева Н.В., Шумская И.С., Агишев Т.Т., Королева И.А., Моисеенко В.М., Строяковский Д.Л., Хохлова С.В., Белогорцев И.О., Танцырев Д.А., Беляковский В.Н., Пирмагомедов А.Ш., Козлов В.В., Ермаков Н.Б., Обухов А.А., Одинцова С.В., Кислов Н.В., Слетина С.Ю., Сафина С.З., Чапко Я.С., Мусаева Н.Э., Унгурян В.М., Орлов С.В., Рожкова И.А., Скопин П.И., Dr. Qasim M Buttar, Гончарова О.А., Топузov Э.Г., Волков В.С., Иванов Н.В., Норик Д.П., Федянин М.Ю., Карнаухова И.В., Соболев А.В., Андабеков Т.Т., Dr. Azhar Shafi, Лозовая Н.Н.
Сотрудниками АО «Биокад» являются: Сорокина И.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Чистяков В.С., Луцкий А.А., Порозова А.А.

Results of an international, double-blind, randomized, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of a biosimilar pertuzumab (BCD-178) with reference pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer

L. G. Zhukova¹, E. V. Artamonova², S. A. Demidova³, K. D. Penkov⁴, P. V. Krivorotko⁵, O. A. Gladkov⁶, N. V. Kovalenko⁷, N. A. Falaleeva⁸, R. I. Kunafina⁹, L. Yu. Vladimirova¹⁰, M. A. Lyadova¹¹, A. S. Mochalova¹², Dr. Munira Moosajee¹³, A. V. Zimina¹⁴, S. V. Ogorodnikova¹⁵, D. V. Kirtbaya¹⁶, Dr. Adnan Abdul Jabbar¹⁷, N. V. Fadeeva¹⁸, I. S. Shumskaya¹⁹, T. T. Agishev²⁰, I. A. Koroleva²¹, V. M. Moiseenko²², D. L. Stroyakovskiy²³, S. V. Khokhlova²⁴, I. O. Belogortsev²⁵, D. A. Tantsyrev²⁶, V. N. Belyakovskiy²⁷, A. Sh. Pirmagomedov²⁸, V. V. Kozlov²⁹, N. B. Ermakov³⁰, A. I. Obukhov³¹, S. V. Odintsova³², N. V. Kislov³³, S. Yu. Sletina³⁴, S. Z. Safina³⁵, Ya. S. Chapko³⁶, N. E. Musaeva³⁷, V. M. Unguryan³⁸, S. V. Orlov³⁹, I. A. Rozhkova⁴⁰, P. I. Skopin⁴¹, Dr. Qasim M Buttar⁴², O. A. Goncharova⁴³, E. G. Topuzov⁴⁴, V. S. Volkov⁴⁵, N. V. Ivanova⁴⁶, D. P. Norik⁴⁷, M. Yu. Fedyanin^{48, 49}, I. V. Karnaukhov⁵⁰, A. V. Sobolev⁵¹, T. T. Andabekov⁵², Dr. Azhar Shafi⁵³, N. N. Lozovaya⁵⁴, I. V. Sorokina⁵⁵, Yu. N. Linkova⁵⁵, A. V. Zinkina-Orikan⁵⁵, V. S. Chistyakov⁵⁵, A. A. Lutsky⁵⁵, A. A. Porozova⁵⁵

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Department of Health, Moscow, Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ³Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Republic of Belarus; ⁴Euromedservice, St. Petersburg, Russia; ⁵N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; ⁶LLC «EVIMED», Chelyabinsk, Russia; ⁷Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; ⁸National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia; ⁹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ¹⁰National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ¹¹City Clinical Oncology Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ¹²JSC Group of Companies «Medsi», Krasnogorsk, Russia; ¹³Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan; ¹⁴Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia; ¹⁵JSC North-West Center for Evidence-Based Medicine, St. Petersburg, Russia; ¹⁶Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁷Dr. Ziauddin Hospital, Karachi, Pakistan; ¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Oncology Dept of Antitumor Drug Therapy, Chelyabinsk, Russia; ¹⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia; ²⁰Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; ²¹Reaviz Medical University, Samara, Russia; ²²Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), S. Petersburg, Russia; ²³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ²⁴National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia; ²⁵Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary named after L.D. Roman, St. Petersburg, Russia; ²⁶Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia; ²⁷Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Republic of Belarus; ²⁸LLC «Novaya Liniya», Nalchik, Russia; ²⁹Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia; ³⁰Republican Scientific and Practical Center of Oncology and

Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Republic of Belarus; ³¹Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Vitebsk, Republic of Belarus; ³²JSC «Modern Medical Technologies», St. Petersburg, Russia; ³³Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; ³⁴LLC «Vitamed», Moscow, Russia; ³⁵Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M.Z. Sigala, Kazan, Russia; ³⁶Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia; ³⁷Krasnoyarsk Regional Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ³⁸Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, Russia; ³⁹LLC «EuroCityClinic», St. Petersburg, Russia; ⁴⁰Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia; ⁴¹National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia; ⁴²Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University, Islamabad, Pakistan; ⁴³Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ⁴⁴I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia; ⁴⁵Brest Regional Oncology Dispensary, Brest, Republic of Belarus; ⁴⁶Mogilev Regional Oncology Dispensary, Mogilev, Republic of Belarus; ⁴⁷Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus; ⁴⁸Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ⁴⁹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ⁵⁰Saint Petersburg State University, Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg, Russia; ⁵¹Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport, Kemerovo, Russia; ⁵²LLC «AV Medical Group», St. Petersburg, Russia; ⁵³Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan; ⁵⁴LLC «Ars Medica Centem», Kaliningrad, Russia; ⁵⁵JSC «Biocad», St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. The increasing need for affordable treatment options for patients with HER2-positive breast cancer necessitates the development of pertuzumab biosimilars to expand access to effective therapies. BCD-178 is a pertuzumab biosimilar that has demonstrated equivalence to reference pertuzumab (RP) based on physicochemical characterization, preclinical in vitro and in vivo and clinical phase I study. The international, multicenter, Phase III clinical trial BCD-178-2/PREFER was conducted to comparatively evaluate the efficacy and safety of BCD-178 and RP in combination with TCHP regimen for neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer.

Objective. To compare the efficacy and safety of the pertuzumab biosimilar BCD-178 and RP when used in a neoadjuvant setting for patients with HER2-positive breast cancer.

Methods. The study included female patients aged 18–75 years with histologically confirmed invasive HER2-positive breast cancer and the absence of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) expression. Patients were randomized 1:1 to receive either BCD-178 or RP. The primary endpoint was the proportion of patients achieving a total pathological complete response – tpCR (ypT0/is, ypN0) based on the conclusion of a central independent review after completion of the neoadjuvant therapy phase.

Results. A total of 380 patients were randomized into the study. The proportions of patients achieving tpCR (95% CI) were not statistically different between the treatment groups ($p=0.6521$, Cochran–Mantel–Haenszel method). The risk difference (95% CI) for achieving tpCR between the groups was within the pre-defined equivalence boundaries, demonstrating equivalent efficacy of BCD-178 and RP. The treatment groups were comparable in terms of safety profile, including the incidence of adverse reactions (ARs). The most common ($\geq 10\%$ of patients) ARs were diarrhea and anemia. The pharmacokinetics and immunogenicity of the drugs were comparable.

Conclusions. The study demonstrated comparability between BCD-178 and RP in terms of efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity when used in the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive ER/PR-negative breast cancer.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, biosimilar.

CONFLICT OF INTEREST. No conflict of interest is declared by: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Demidova S.A., Penkov K.D., Krivorotko P.V., Gladkov O.A., Kovalenko N.V., Falaleeva N.A., Kunafina R.I., Vladimirova L.Yu., Lyadova M.A., Mochalova A.S., Dr. Munira Moosajee, Zimina A.V., Ogorodnikova S.V., Kirtbaya D.V., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Fadeeva N.V., Shumskaya I.S., Agishev T.T., Koroleva I.A., Moiseenko V.M., Stroyakovskiy D.L., Khokhlova S.V., Belogortsev I.O., Tantsyrev D.A., Belyakovskiy V.N., Pirmagomedov A.Sh., Kozlov V.V., Ermakov N.B., Obukhov A.L., Odintsova S.V., Kislov N.V., Sletina S.Yu., Safina S.Z., Chapko Ya.S., Musaeva N.E., Unguryan V.M., Orlov S.V., Rozhkova I.A., Skopin P.I., Dr. Qasim M Buttari, Goncharova O.A., Topuzov E.G., Volkov V.S., Ivanova N.V., Norik D.P., Fedyanin M.Yu., Karnaukhov I.V., Sobolev A.V., Andabaykov T.T., Dr. Azhar Shafi, Lozovaya N.N.

The employees of JSC Biocad are: Sorokina I.V., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V., Chistyakov V.S., Lutsky A.A., Porozova A.A.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в мире. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. среди женщин PMЖ является наиболее часто диагностируемым видом ЗНО с более чем 2,2 млн новых случаев и основной причиной смерти от рака (666 103 смертей в год) [1]. В 2023 г. в РФ было зарегистрировано 83 тыс. 151 новый случай, что составляет 22,5 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. В структуре смертности женского населения PMЖ также находится на первом месте, составляя 15,9 % [2]. Кроме того, исследования показали, что до 25 % случаев PMЖ имеют повышенную экспрессию HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека II типа) [3–5].

Примерно 1 из 5 случаев PMЖ характеризуется повышенной экспрессией HER2. HER2-положительный PMЖ (HER2(+) PMЖ) имеет тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с другими типами рака молочной железы.

Появление HER2-направленной терапии в рутинной клинической практике полностью изменило прогноз исходно самой неблагоприятной группы больных PMЖ, сформировав суррогатный подтип: HER2(+) PMЖ.

Введение анти-HER2-терапии, в частности трастузумаба, в неoadъювантное назначение HER2(+) PMЖ позволило значительно увеличить частоту случаев достижения полного патоморфологического ответа (pCR, ypT0/is, N0). А добавление к трастузумабу пертузумаба в режиме TCHP увеличило данный показатель еще на 10–20 %, достигая в некоторых исследованиях 64–70 % [6–7]. При этом именно при HER2(+) PMЖ показана четкая корреляция между частотой достижения pCR и выживаемостью (общей и безрецидивной) [8]. Добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу в 1-й линии лечения метастатического HER2(+) PMЖ позволило увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) на 15,7 мес по сравнению с опцией терапии плацебо, трастузумабом и доцетакселом (56,5 мес по сравнению с 40,8 мес) [9], что позволило зарегистрировать пертузумаб в РФ.

Пертузумаб был зарегистрирован на территории РФ в марте 2013 г. для пациентов с метастатическим и неметастатическим HER2-позитивным раком молочной железы. На сегодняшний день пертузумаб [10] показан к применению у взрослых пациентов с:

- метастатическим раком молочной железы (РМЖ) в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2-специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания;
- неметастатическим РМЖ в комбинации с трастузумабом и химиотерапией:
 - в качестве неoadъювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего РМЖ;
 - в качестве адъювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

Основным барьером для широкого применения пертузумаба является его стоимость. Производство препарата происходит за пределами Российской Федерации, что создает дополнительные риски нарушения поставок по причине логистических трудностей. Следует констатировать, что большинство пациентов, нуждающихся в препарате, могут не получить его в настоящее время. Такая тенденция характерна для любого нового противоопухолевого препарата во всем мире. Единственным эффективным решением этой проблемы является разработка биоаналогов, позволяющих при тех же эффективности и безопасности снизить стоимость препарата и, таким образом, обеспечить к нему доступ широких слоев населения.

Таким образом, разработка биоаналога пертузумаба является обоснованной и удовлетворит клинические потребности населения в высокоэффективной опции противоопухолевой терапии.

До начала инициации клинического исследования (КИ) фазы III было проведено клиническое исследование фазы I BCD-178-1, целью которого являлась оценка фармакокинетики, безопасности и иммуногенности препарата BCD-178 в сравнении с референсным пертузумабом при однократной внутривенной инфузии здоровым добровольцам [11]. По результатам исследования была доказана эквивалентность BCD-178 и референсного пертузумаба по фармакокинетическим параметрам, а также показаны сопоставимая безопасность и иммуногенность препаратов.

BCD-178-2/PREFER – международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба BCD-178 и референсного пертузумаба (Перьета®, F. Hoffmann-La Roche, Швейцария), которые применялись в составе неoadъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

Дизайн клинического исследования

№ BCD-178-2/PREFER по своему дизайну представляет собой международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование фазы III.

Исследование проводилось в 51 исследовательском центре на территории Российской Федерации (42 центра), Республики Беларусь (5 центров) и Пакистана (4 центра). До начала исследования все документы клинического исследования (КИ) были рассмотрены и одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров.

КИ включало период скрининга (не более 28 дней), основной период (12 мес) и период последующего наблюдения. Основной период включал этап неoadъювантной терапии (6 циклов, 18 недель), хирургическое лечение с последующей оценкой патоморфологического ответа и этап адъювантной терапии (до 12 мес HER2-направленной терапии суммарно). Таким образом, общая продолжительность участия в исследовании каждого пациента составила около 1 года и 4 месяцев (483 дня по протоколу).

Основные критерии отбора в исследование

В исследование включали пациентов женского пола в возрасте 18–75 лет включительно с гистологически верифицированным диагнозом HER2-положительного инвазивного рака молочной железы (II–III стадий, размер опухоли >2 см) с отсутствием рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR); со стадиями заболевания cT2-cT4, cN0-cN3, cM0, установленным по классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8-е изд., 2017). Среди других основных критериев включения также были балл по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1; исходный уровень фракции выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Двусторонний РМЖ, IV стадия (метастатическая) РМЖ, ранее проведенная системная терапия для лечения РМЖ были основными критериями невключения.

Рандомизация и заслепление

Пациенты, соответствовавшие критериям отбора, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу BCD-178 или группу референсного пертузумаба. Рандомизация проводилась с использованием централизованной интерактивной системы веб-ответа (IWRS, Interactive Web Response System). При рандомизации пациенты были стратифицированы по следующим признакам: стадия заболевания (II–IIIa vs IIIb–IIIc) и этническая принадлежность (отличное от монголоидного или монголоидное происхождение). Группа терапии была заслеплена для пациентов, исследователей и другого ответственного персонала исследовательских центров, а также для спонсора (за исключением ограниченной группы разослепленных специалистов, контролирующей использование исследуемых препаратов в исследовательских центрах). Препараты BCD-178/ПП предоставлялись в исследовательские центры в идентичной вторичной упаковке (картонных коробках), которые будут различаться только по уникальному номеру упаковки и сроку годности.

В связи с тем, что большая часть пациентов на момент анализа первичной конечной точки продолжала участвовать в исследовании, с целью минимизации систематических ошибок в дальнейшем и сохранения объективной оценки параметров безопасности и эффективности дан-

ный анализ был проведен без раскрытия кодов терапии (без разослепления). Таким образом, группы исследования в анализе были представлены в зашлепленном виде: «Группа 1» и «Группа 2».

Исследуемая терапия

Этап неoadъювантной терапии предполагал применение комбинации доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (режим ТСНР) до 6 циклов терапии 1 раз в 3 недели. В случае непереносимости доцетаксела допускалось применение паклитаксела. Этап адъювантной терапии предполагал применение терапии в комбинации трастузумаб + пертузумаб 1 раз в 3 недели, суммарно до 12 месяцев HER2-направленной терапии в рамках неoadъювантного и адъювантного этапов лечения.

Оцениваемые параметры и конечные точки

Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с достижением полного патоморфологического ответа в опухоли – tpCR (ypT0/is, ypN0 согласно системе стадирования AJCC 8.0) на основании заключения центрального независимого пересмотра (ЦНП) непосредственно после хирургического лечения (после завершения этапа неoadъювантной терапии).

В качестве основных вторичных конечных точек оценивали долю пациентов с достижением brCR (ypT0/Tis согласно системе стадирования AJCC 8.0) на основании заключения ЦНП непосредственно после хирургического лечения и долю пациентов с выполнением органосохраняющей операции (BCS).

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ). Степень тяжести НЯ оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений). В качестве конечных точек безопасности оценивали долю пациентов с нежелательными реакциями (НР), тяжелыми НР (≥ 3 -й степени тяжести по СТСАЕ v.5.0), долю пациентов с серьезными нежелательными реакциями (СНР) и долю пациентов, досрочно прекративших неoadъювантную терапию по причине развития НР.

Параметры фармакокинетики включали определение концентрации пертузумаба в крови после введения препарата (C_{eoi}) и концентрации пертузумаба в крови перед введением препарата (C_{min}).

Для оценки иммуногенности определяли уровень связывающих антител (САТ) к пертузумабу и в случае положительного результата на САТ, также нейтрализующих антител (НАТ) к пертузумабу. В качестве конечных точек оценивали долю пациентов с САТ и НАТ.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием платформы SAS® 9.4.

Основной анализ выполнен в популяции всех рандомизированных пациентов (intention to treat, далее ИТТ) в рамках Эстиманда 1 (отмена терапии до завершения 6 циклов вследствие прогрессирования или непереноси-

мой токсичности анализировалась в рамках составной стратегии (composite strategy), при которой такие пациенты относились в категорию неответчиков; исключение пациентов из исследования по причине противоопухолевой терапии до операции, не предусмотренной протоколом, или наступление летального исхода также относилось в категорию неответчиков; отмена терапии и выбывание пациента из исследования по любым другим причинам анализировали в рамках стратегии «подхода к лечению» (treatment policy) с использованием множественного вменения (multiple imputation), при котором характер отсутствующих данных предполагался таким же, как и у остальных пациентов соответствующей группы терапии). Для тестирования основной статистической гипотезы не меньшей эффективности был рассчитан двусторонний 95% доверительный интервал (95% ДИ) для разности пропорций с учетом фактора стратификации «стадия заболевания». Для подтверждения не меньшей эффективности исследуемого препарата BCD-178 было необходимо, чтобы нижняя граница двустороннего 95% ДИ была выше 12%.

В случае, если гипотеза не меньшей эффективности подтверждалась, было запланировано тестирование гипотезы эквивалентности с помощью процедуры TOST, которая заключается в одномоментном тестировании двух односторонних нулевых гипотез (иерархическое тестирование гипотез) [12]. Для подтверждения эквивалентности исследуемого препарата BCD-178 референсному препарату сравнения требовалось, чтобы 95% ДИ для разности пропорций находились в границах эквивалентности $\pm 12\%$.

Дополнительно был проведен анализ по первичной конечной точке в подгруппах по факторам стратификации (стадия заболевания и этническая принадлежность) с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера (в случае, если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты были менее 5); 95% ДИ для разности пропорций рассчитывался методом Wilson.

Для сравнения групп по вторичным конечным точкам использовали точный тест Фишера.

Расчет размера выборки

Оценка размера выборки была выполнена с использованием программного обеспечения PASS 2020 v20.0.9. С учетом возможного выбывания после рандомизации на уровне 8% в анализ планировалось включить данные не менее 374 пациентов, чтобы достичь мощности не менее 80% для оценки не меньшей эффективности препарата BCD-178 по сравнению с референсным пертузумабом в отношении tpCR после неoadъювантной терапии в определенном диапазоне. Допустимая вероятность ошибки I рода была 0,05 для двусторонней гипотезы (соответствует 0,025 для односторонней).

Результаты

В период с 13 сентября 2023 по 17 сентября 2024 г. всего 380 пациентов было включено и рандомизировано в Группу 1 (n=189) или Группу 2 (n=191). На момент анализа большинству пациентов выполнено хирургическое

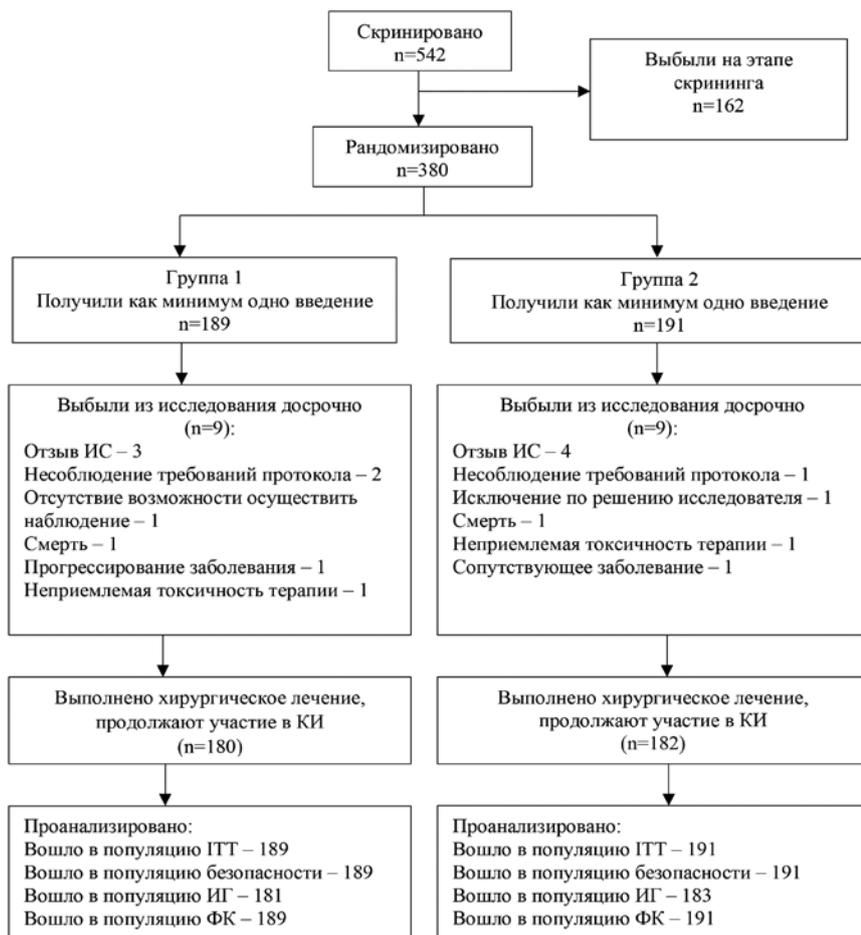


Рисунок 1. Распределение пациентов

лечение, и пациенты продолжали участие в исследовании (рис. 1). Самой частой причиной досрочного выбывания являлся отзыв информированного согласия (ИС).

Обе группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, включая возраст, сохранную функцию яичников, этническую принадлежность и расу, рост, вес (массу тела), индекс массы тела, а также по основным характеристикам заболевания, которые включали длительность заболевания, распределение по стадиям заболевания и функциональному статусу ECOG (табл. 1). В Группе 1 несколько чаще встречались узловые и реже диффузные опухоли по сравнению с Группой 2. Учитывая, что общее количество пациентов с диффузным клиническим типом опухоли в обеих группах было невелико, ожидается, что данный фактор не оказал существенного влияния на оцениваемые параметры эффективности.

Оценка эффективности

Первичная конечная точка

Доля пациентов с достижением $trCR$ (95% ДИ) была сопоставима между группами и составила 72,8% (66,2%; 79,3%) в Группе 1 и 74,8% (68,6%; 81,1%) в Группе 2 ($p=0,6521$, метод Кокрана–Мантеля–Хайнцеля).

Разность рисков (95% ДИ) между Группой 1 и 2 составила $-2,0$ ($-11,0$; $7,0$) и между Группой 2 и 1 составила $2,0$ ($-7,0$; $11,0$). Учитывая, что нижняя и верхняя границы 95% ДИ для разности долей находились в предопределенных границах эквивалентности $\pm 12\%$, была доказана эквивалентная эффективность препарата BCD-178 и референсного пертузумаба вне зависимости от того, какая из групп (1 или 2) получала препарат BCD-178, а какая получала референсный пертузумаб. Результаты анализа чувствительности, проведенного в рамках в популяции ИТТ, подтверждают результаты первичного анализа.

При оценке в подгруппах по факторам стратификации Группа 1 и Группа 2 были сопоставимы (значения $p>0,05$) по первичной конечной точке в подгруппах как по стадии заболевания, так и этнической принадлежности (табл. 2).

Вторичные конечные точки

Доли пациентов с достижением $brCR$ (95% ДИ) на основании заключения ЦНП составили 78,6% (72,6%; 84,7%) и 78,5% (72,6%; 84,4%) в Группе 1 и Группе 2 соответственно и были сопоставимыми ($p=0,1728$, тест Фишера).

Доля пациентов, которым была выполнена органосохраняющая операция в обеих группах (в Группе 1 и Группе 2), была сопоставимой и составляла 28,0% (53/189) и 25,1% (48/191) соответственно ($p=0,2811$, тест Фишера).

Оценка безопасности

В таблице 3 представлены основные результаты оценки нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в период неoadьювантной терапии.

Группы терапии были сопоставимы по профилю безопасности, включая частоту НЯ, связанных с терапией (нежелательных реакций, НР): у 40,7% (77/189) и у 38,7% (74/191) в группах 1 и 2 соответственно.

Большинство НЯ, связанных с применением референсного пертузумаба/BCD-178 (НР, нежелательные реакции), были легкой и средней степени тяжести. Тяжелые НР (≥ 3 -й степени тяжести по СТСАЕ v.5.0) наблюдались у 4,8% (9/189) пациентов в Группе 1 и у 5,2% (10/191) пациентов в Группе 2.

Наиболее частыми (у 10% и более пациентов) НР были диарея и анемия. В ходе анализируемого периода серьезные нежелательные реакции (СНР) были зарегистрированы у 1,6% (3/189) пациентов в Группе 1 и у 1,0% (2/191) пациентов в Группе 2.

Всего было зарегистрировано 2 серьезных нежелательных явления (СНЯ), завершившихся летальным исходом: сахарный диабет у 1 пациента в Группе 2 (НЯ было расценено как не связанное с препаратом

Таблица 1
Демографические, антропометрические характеристики популяции и основные характеристики заболевания

Показатель	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)
Возраст (лет), среднее ± СО	53,4±10,85	52,9±11,46
Сохраненная функция яичников, n (%)	75 (39,7)	79 (41,4)
Раса, n (%)		
Европеоидная	178 (94,2)	179 (93,7)
Монголоидная	11 (5,8)	12 (6,3)
Рост (см), среднее ± СО	162,3±6,73	161,9±6,67
Вес (кг), среднее ± СО	73,6±15,56	73,6±14,93
Индекс массы тела (кг/м ²), среднее ± СО	28,1±6,18	28,2±5,77
Длительность заболевания (мес), среднее ± СО	1,3±0,76	1,4±1,11
Стадия основного заболевания, n (%)		
IIA	51 (27,0)	49 (25,7)
IIB	56 (29,6)	61 (31,9)
IIIA	16 (8,5)	14 (7,3)
IIIB	34 (18,0)	27 (14,1)
IIIC	32 (16,9)	40 (20,9)
Клинический тип, n (%)		
Узловой	179 (94,7)	168 (88,0)
Диффузный	10 (5,3)	23 (12,0)
Область опухоли, n (%)		
Одна зона	170 (89,9)	177 (92,7)
Мультифокальный рак (в пределах одного квадранта)	13 (6,9)	7 (3,7)
Различные квадранты в пределах одной молочной железы	6 (3,2)	7 (3,7)
ECOG статус, n (%)		
0	163 (86,2)	170 (89,0)
1	26 (13,8)	21 (11,0)

Примечание. СО – стандартное отклонение.

VCD-178/референсный пертузумаб) и почечная недостаточность у 1 пациента в Группе 1 (также было расценено как не связанное с препаратом VCD-178/референсный пертузумаб).

В рамках анализируемого периода не было зарегистрировано ни одного выбывания из исследования по причине развития НР (связанных с применением препарата референсный пертузумаб/VCD-178). Однако по 1 пациенту из каждой группы выбыло вследствие неприемлемой токсичности других компонентов исследуемой терапии.

Фармакокинетика

По результатам оценки фармакокинетики было установлено, что между Группой 1 и Группой 2 статистические различия отсутствовали по всем изученным фармакокинетическим параметрам (C_{min} и C_{eoi}) ($p > 0,05$, тест Манна – Уитни).

Статистический анализ включал в себя подтверждение гипотезы эквивалентности фармакокинетики препаратов VCD-178 и референсного пертузумаба после однократного внутривенного введения в дозе 420 мг по первичной конечной точке ($AUC_{0-\infty}$). По результатам статистического анализа получен параметрический двухсторонний 90% доверительный интервал для отношений средних геометрических значений $AUC_{0-\infty}$ пертузумаба в исследуемых группах (VCD-178/референсный пертузумаб), который составил 85,33–101,66%, что свидетельствует об эквивалент-

Таблица 2
Доля пациентов с достижением $trCR$. Анализ в подгруппах

Подгруппа Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение
Подгруппа стадия заболевания				
II–IIIA				
Число событий ($trCR$) / Число пациентов (%)	91/123 (74,1)	92/124 (74,4)	-0,3	0,4898 ³
(95% ДИ)	(66,2; 82,0) ¹	(66,6; 82,1) ¹	(-11,3; 10,8) ²	
IIIB–IIIC				
Число событий ($trCR$) / Число пациентов (%)	46/66 (70,3)	51/67 (75,7)	-5,4	0,3077 ³
(95% ДИ)	(59,0; 81,6) ¹	(65,3; 86,1) ¹	(-20,7; 10,0) ²	
Подгруппа этническая принадлежность				
Монголоидная				
Число событий ($trCR$) / Число пациентов (%)	4/11 (33,6)	7/12 (57,1)	-23,4	0,3497 ⁴
(95% ДИ)	(4,5; 62,8) ¹	(28,5; 85,7) ¹	(-64,2; 17,3) ²	
Не монголоидная				
Число событий ($trCR$) / Число пациентов (%)	134/178 (75,2)	136/179 (76,0)	-0,8	0,4795 ³
(95% ДИ)	(68,7; 81,7) ¹	(69,7; 82,4) ¹	(-9,8; 8,2) ²	

Примечание. ¹ – доверительный интервал по методу Клоппера–Пирсона; ² – двусторонний доверительный интервал по методу Wilson; ³ – тест Пирсона; ⁴ – тест Фишера; ДИ – доверительный интервал; $trCR$ – полный патоморфологический ответ. Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 3
Оценка нежелательных явлений

Показатель	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)
Доля пациентов с любыми НЯ, n (%)	174 (92,1)	180 (94,2)
Тяжелые НЯ (≥3-й степени тяжести по СТCAE v.5.0), n (%)	42 (22,2)	44 (23,0)
СНЯ, n (%)	12 (6,3)	11 (5,8)
НЯ, зарегистрированные у 10% пациентов и более		
Анемия	117 (61,9)	105 (55,0)
Алопеция	91 (48,1)	91 (47,6)
Диарея	76 (40,2)	73 (38,2)
Тошнота	56 (29,6)	65 (34,0)
Астения	57 (30,2)	61 (31,9)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	27 (14,3)	31 (16,2)
Стоматит	26 (13,8)	32 (16,8)
Снижение числа тромбоцитов	34 (18,0)	21 (11,0)
Рвота	18 (9,5)	26 (13,6)
Нейропатия периферическая	20 (10,6)	22 (11,5)
Доля пациентов с любыми НР, n (%)	77 (40,7)	74 (38,7)
Тяжелые НР (≥3-й степени тяжести по СТCAE v.5.0), n (%)	9 (4,8)	10 (5,2)
СНР, n (%)	3 (1,6)	2 (1,0)
НР, зарегистрированные у 10% пациентов и более		
Диарея	44 (23,3)	38 (19,9)
Анемия	22 (11,6)	14 (7,3)
Доля пациентов, досрочно прекративших неoadъювантную терапию по причине НР	0	0

Примечание. События представлены по предпочтительному термину в порядке убывания частоты.

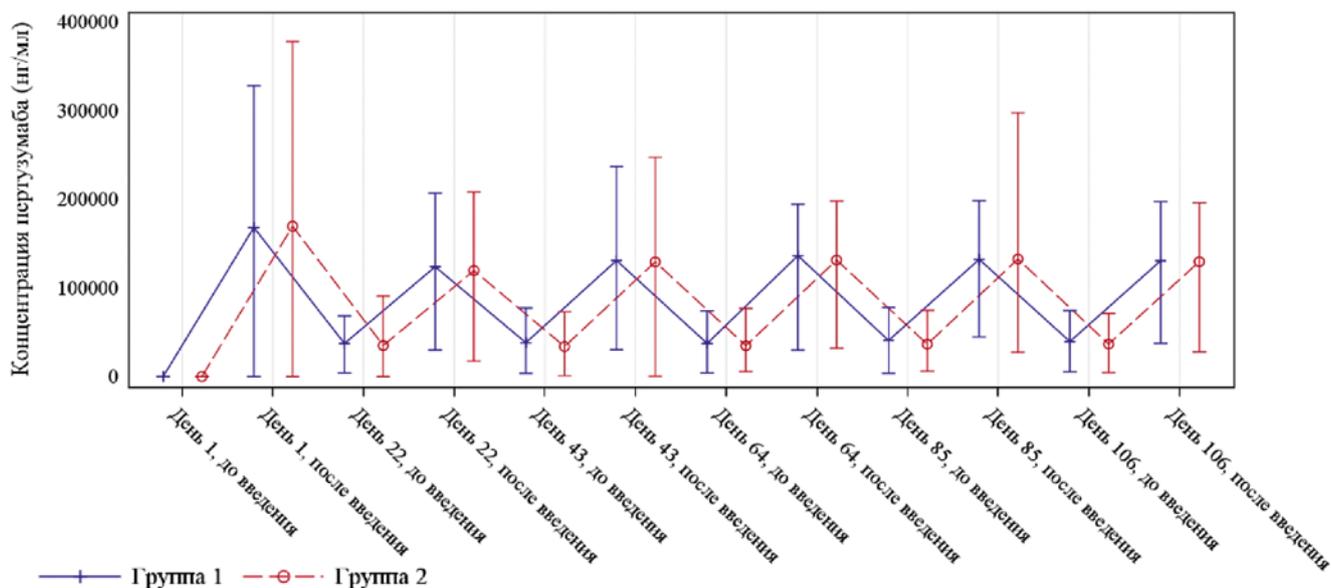


Рисунок 2. Наблюдаемые концентрации пертузумаба (нг/мл)

ности фармакокинетики сравниваемых препаратов, так как полученные значения находятся в допустимых пределах 80,00–125,00% (в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС и руководством ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010).

Дополнительно проведена оценка 90% доверительных интервалов для отношения средних геометрических значений $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} препаратов ВСД-178 и референсного пертузумаба, которые составили 85,41–101,74% и 89,04–104,36% соответственно. Полученные результаты также находятся в допустимых пределах 80,00–125,00% (в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС и руководством ЕМА/СНМР/ВМВР/403543/2010). При анализе вторичных конечных точек фармакокинетики (T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el} , V_d , Cl , MRT) также не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наблюдаемые концентрации пертузумаба после многократных введений препарата ВСД-178/референсный пертузумаб были сопоставимы в каждой оцениваемой точке.

Иммуногенность

При оценке иммуногенности в течение периода неоадьювантной терапии доля пациентов с наличием САТ, а также НАТ против пертузумаба (все выявленные САТ являлись НАТ) была одинаковой и составляла 1,1% (2/181 и 2/183 в Группе 1 и 2 соответственно). Таким образом, оба исследуемых препарата ВСД-178 и референсный пертузумаб обладали низкой и сопоставимой иммуногенностью.

Обсуждение и выводы

Современные рекомендации по неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ предполагают применение пертузумаба в рамках комбинированной терапии в сочетании с трастузумабом и добавлением той или иной схемы химиотерапии. В ключевых исследованиях,

которые легли в основу применения пертузумаба в качестве неоадьювантной терапии, отмечалась существенная вариабельность по параметрам ответа в зависимости от характеристик опухоли, например, экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. В исследовании фазы II TRYPHAENA на фоне неоадьювантной терапии в режиме ТСНР в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и/или PR+) показатель $bpCR$ ($ypT0/is$) составил 47,5%, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) $bpCR$ ($ypT0/is$) составил 81,1%, то есть разница эффективности одной и той же терапии в зависимости от субпопуляции пациентов может составлять до 40% от значения. Тот же тренд демонстрируют результаты исследования фазы III KRISTINE, где на фоне неоадьювантной терапии в режиме ТСНР в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и/или PR+) показатель $tpCR$ ($ypT0/is, NO$) составил 43,8%, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) $tpCR$ ($ypT0/is, NO$) составил 73,2%.

С целью снижения гетерогенности данных в рамках КИ PREFER, снижения влияния фактора наличия/отсутствия экспрессии гормональных рецепторов на параметры эффективности, для проведения наиболее точной валидной сравнительной оценки эффективности ВСД-178 и оригинального пертузумаба в исследование была включена популяция пациенток HER2-положительного РМЖ с отрицательным статусом гормональных рецепторов. Выбранная популяция соответствует целям и задачам клинического исследования № ВСД-178-2/PREFER, обладает достаточной чувствительностью для демонстрации биоаналогичности.

В качестве неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ применяются многокомпонентные схемы химиотерапии, включающие двойную блокаду HER2, которые характеризуются достаточно выраженной вариабельностью в отношении параметров ответа (порядка 14%).

В настоящее время в качестве стандартной неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ одобрены следующие пертузумаб-содержащие режимы [13]:

- ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) 6 циклов [14];
- АС (доксорубин + циклофосфамид) 4 цикла → Т (доцетаксел/ паклитаксел) + трастузумаб + пертузумаб 4 цикла [15].

Патоморфологический ответ является единственной суррогатной конечной точкой в рамках неоадьювантной терапии, обладающей доказанной корреляцией с долгосрочными параметрами выживаемости [13].

Выбранный в рамках данного исследования режим неоадьювантной терапии ТСНР характеризуется более высокой эффективностью среди прочих пертузумаб-содержащих режимов: частота tpCR в общей популяции пациентов по данным КИ KRISTINE составляет 56%, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) tpCR – 73% [14].

Оценка первичной конечной точки, частота достижения tpCR, КИ № BCD-178–2/PREFER в обеих группах была сопоставима (72,8 и 74,8% для Группы 1 и Группы 2 соответственно) и соизмерима с ключевым исследованием режима терапии ТСНР КИ KRISTINE (73%), несмотря на преобладание группы больных местно-распространенных стадий (34,9% – для Группы 1, 35% – для Группы 2 и 17% – в КИ KRISTINE).

Профиль безопасности был сопоставим в обеих группах и соответствовал литературным данным по исследованию режима ТСНР [14, 16].

Результаты международного многоцентрового клинического исследования фазы III КИ № BCD-178–2/PREFER продемонстрировали терапевтическую эквивалентность по показателям эффективности, безопасности и фармакокинетическим профилям биоаналога пертузумаба BCD-178 и референсного препарата пертузумаб (Перьета®, F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) при применении в составе

Таблица 4
Результаты достижения tpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам центрального пересмотра: тестирование гипотезы не меньшей эффективности

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение	Доказательство первичной гипотезы не меньшей эффективности
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 1 – Группа 2	138 (72,8)	143 (74,8)	-2,0	0,6521 ³	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-11,0; 7,0) ²		
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 2 – Группа 1	138 (72,8)	143 (74,8)	2,0	0,6521 ³	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-7,0; 11,0) ²		

Примечание. ¹ – ДИ по методу Клоппера–Пирсона; ² – двусторонний стратифицированный ДИ по методу Миеттинена и Нурминена; ³ – стратифицированный тест Кохрана–Мантеля–Хайнцеля; ДИ – доверительный интервал; tpCR – полный патоморфологический ответ. Стратифицированный анализ проведен по фактору стратификации, применяемому при рандомизации: «стадия заболевания» (II–IIIA vs IIIB–IIIC). Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 5
Результаты достижения tpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам центрального пересмотра: тестирование гипотезы эквивалентности

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	Доказательство гипотезы эквивалентности
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 1 – Группа 2	138 (72,8)	143 (74,8)	-2,0	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-11,0; 7,0) ²	
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 2 – Группа 1	138 (72,8)	143 (74,8)	2,0	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-7,0; 11,0) ²	

Примечание. ¹ – ДИ по методу Клоппера–Пирсона; ² – процедура TOST на основе стратифицированного метода Миеттинена и Нурминена; ДИ – доверительный интервал; TOST – two one-sided tests; tpCR – полный патоморфологический ответ. Стратифицированный анализ проведен по фактору стратификации, применяемому при рандомизации: «стадия заболевания» (II–IIIA vs IIIB–IIIC). Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 6
Результаты достижения bpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам ЦНП

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение
Доля пациентов с достижением bpCR	149 (78,6)	150 (78,5)	0,1	0,1728 ³
(95% ДИ)	(72,6; 84,7) ¹	(72,6; 84,4) ¹	(-8,3; 8,5) ²	

неоадьювантного режима ТСНР у пациентов с HER2-положительным РМЖ. Полученные результаты позволяют исключить необходимость предоставления дополнительных данных для экстраполяции эффективности и безопасности BCD-178 по всем существующим показаниям референсного препарата пертузумаб.

В условиях нагрузки на здравоохранение и экономических условий общества стоимость высокоэффективных опций терапии ограничивает их доступность для пациентов. Вывод в рутинную клиническую практику биоаналога пертузумаба может позволить большему числу пациентов получить эффективные опции лечения, способные увеличить безрецидивную, беспрогрессивную и общую выживаемость. *Дополнительные материалы представлены в таблицах 4–6.*

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2024 [Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf>].
2. Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (5): 5–13. Shakhzadova A. O., Starinsky V. V., Lisichnikova I. V. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Siberian journal of oncology. 2023; 22 (5): 5–13. (In Russ.).
3. Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her2-positive breast cancer: herceptin and beyond. Eur J Cancer. 2008; 44 (18): 2806–12.
4. Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. NPJ Breast Cancer. 2021; 7 (1): 56.
5. Callahan R, Huvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011; 23 (1): 37–43.
6. Zhu J, JiJSD D, Wang C, Lu Z, Chen X, Li L. et al. Neoadjuvant Efficacy of Three Targeted Therapy Strategies for HER2-Positive Breast Cancer Based on the Same Chemotherapy Regimen. Cancers (Basel). 2022; 14 (18): 4508.
7. Ahn HK, Sim SH, Suh KJ, Kim MH, Jeong JH, Kim JY, et al. Response Rate and Safety of a Neoadjuvant Pertuzumab, Atezolizumab, Docetaxel, and Trastuzumab Regimen for Patients With ERBB2-Positive Stage II/III Breast Cancer: The Neo-PATH Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022; 8 (9): 1271–7.
8. Yau C, Osdoif M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D. et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol. 2022; 23 (1): 149–60.
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372 (8): 724–34.
10. Общая характеристика лекарственного препарата Перьята ЛП-№ (002584)-(PF-RU). 20.12.2023.
11. Разрешение КИ № BCD-178–1.
12. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm. 1987; 15 (6): 657–80.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2025. March 25, 2025.
14. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (1): 115–26.
15. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalage S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018; 29 (3): 646–53.
16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2278–84.

Статья поступила / Received 30.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 05.04.2025

Сведения об авторах

Жукова Людмила Григорьевна (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Артамонова Елена Владимировна (ORCID: 0000-0002-8936-3590); Демидова Светлана Анатольевна; Пеньков Константин Дмитриевич; Криворотко Петр Владимирович (ORCID: 0000-0002-4898-9159); Гладков Олег Александрович; Коваленко Надежда Витальевна; Фалалеева Наталья Александровна; Кунафина Регина Ириковна; Владимирова Любовь Юрьевна; Лядова Марина Александровна; Мочалова Анастасия Сергеевна (ORCID: 0000-0002-7681-5383); Мунира Мусааджи; Зиминая Анастасия Викторовна; Огородникова Светлана Викторовна; Киртбая Дмитрий Валикович; Аднан Абдул Джаббар; Фадеева Наталья Владимировна; Шумская Ирина Сергеевна (ORCID: 0000-0003-4295-1843); Агисhev Тимур Тохилович; Королева Ирина Альбертовна (ORCID: 0000-0002-1836-0851); Моисеенко Владимир Михайлович; Строяковский Даниил Львович (ORCID: 0000-0003-1973-10920); Хохлова Светлана Викторовна (ORCID: 0000-0002-4121-7278); Белогорцев Игорь Олегович (ORCID: 0009-0005-7328-8222); Танцырев Денис Анатольевич; Беляковский Василий Николаевич; Пирмагомедов Альберт Шихмагомедович (ORCID: 0009-0000-2867-6326); Козлов Вадим Викторович (ORCID: 0000-0003-3211-5139); Ермаков Николай Борисович; Обухов Алексей Леонидович; Одинова Светлана Валентиновна (ORCID: 0000-0001-5591-7746); Кислов Николай Викторович (ORCID: 0000-0002-0077-4909); Слетина Светлана Юрьевна; Сафина Суфия Зыевна (ORCID: 0000-0002-5309-8406); Чапко Яна Станиславовна; Мусаева Наталья Эдуардовна; Унгуриян Владимир Михайлович; Орлов Сергей Владимирович; Рожкова Ирина Александровна; Скопин Павел Игоревич (ORCID: 0000-0001-6662-5052); Касим М. Буттар; Гончарова Олеся Алексеевна (ORCID: 0000-0002-6322-7144); Топузov Эскендер Гафурович; Волков Виталий Сергеевич; Иванова Наталья Витальевна; Норик Дмитрий Петрович; Федянин Михаил Юрьевич (ORCID: 0000-0001-5615-7806); Карнаухова Иван Владимирович (ORCID: 0000-0002-4618-1711); Соболев Александр Валентинович; Андабеков Тимур Турдеевич (ORCID: 0000-0001-7110-6505); Азхар Шафи; Лозовая Наталья Николаевна; Сорокина Ирина Владимировна (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Линькова Юлия Николаевна (ORCID: 0000-0003-3628-4626); Зинкина-Орихан Арина Валерьевна (ORCID: 0000-0002-8499-2232); Чистяков Владимир Сергеевич (ORCID: 0000-0003-2315-7791); Луцкий Антон Александрович (ORCID: 0000-0003-2884-1568); Порозова Анастасия Александровна (ORCID: 0000-0003-1816-401).

Автор для переписки: Сорокина Ирина Владимировна.
E-mail: sorokinaiv@biocad.ru

Для цитирования: Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Демидова С.А., Пеньков К.Д., Криворотко П.В., Гладков О.А., Коваленко Н.В., Фалалеева Н.А., Кунафина Р.И., Владимирова Л.Ю., Лядова М.А., Мочалова А.С., Мунира Мусааджи, Зиминая А.В., Огородникова С.В., Киртбая Д.В., Аднан Абдул Джаббар, Фадеева Н.В., Шумская И.С., Агисhev Т.Т., Королева И.А., Моисеенко В.М., Строяковский Д.А., Хохлова С.В., Белогорцев И.О., Танцырев Д.А., Беляковский В.Н., Пирмагомедов А.Ш., Козлов В.В., Ермаков Н.Б., Обухов А.А., Одинова С.В., Кислов Н.В., Слетина С.Ю., Сафина С.З., Чапко Я.С., Мусаева Н.Э., Унгуриян В.М., Орлов С.В., Рожкова И.А., Скопин П.И., Касим М. Буттар, Гончарова О.А., Топузov Э.Г., Волков В.С., Иванова Н.В., Норик Д.П., Федянин М.Ю., Карнаухова И.В., Соболев А.В., Андабеков Т.Т., Азхар Шафи, Лозовая Н.Н., Сорокина И.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Чистяков В.С., Луцкий А.А., Порозова А.А. Результаты международного двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III по сравнительной оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба (BCD 178) с референсным пертузумабом у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Медицинский алфавит. 2025; (11): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-7-16>

About authors

Zhukova Lyudmila G. (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Artamonova Elena V. (ORCID: 0000-0002-8936-3590); Demidova Svetlana A.; Penkov Konstantin D.; Krivorotko Petr V. (ORCID: 0000-0002-4898-9159); Gladkov Oleg A.; Kovalenko Nadezhda V.; Falaleeva Natalia A.; Kunafina Regina I.; Vladimirova Lyubov Yu.; Lyadova Marina A.; Mochalova Anastasia S. (ORCID: 0000-0002-7681-5383); Dr. Munira Moosajee; Zimina Anastasia V.; Ogorodnikova Svetlana V.; Kirtbaya Dmitry V.; Dr. Adnan Abdul Jabbar; Fadeeva Natalia V.; Shumskaya Irina S. (ORCID: 0000-0003-4295-1843); Agishev Timur T.; Koroleva Irina A. (ORCID: 0000-0002-1836-0851); Moiseenko Vladimir M.; Stroyakovsky Danil L. (ORCID: 0000-0003-1973-10920); Khokhlova Svetlana V. (ORCID: 0000-0002-4121-7278); Belogortsev Igor O. (ORCID: 0009-0005-7328-8222); Tantsyrev Denis A.; Belyakovsky Vasily N.; Pirmagomedov Albert Sh. (ORCID: 0009-0000-2867-6326); Kozlov Vadim V. (ORCID: 0000-0003-3211-5139); Ermakov Nikolay B.; Obukhov Alexey L.; Odintsova Svetlana V. (ORCID: 0000-0001-5591-7746); Kislov Nikolay V. (ORCID: 0000-0002-0077-4909); Sletina Svetlana Y.; Safina Sufiya Z. (ORCID: 0000-0002-5309-8406); Chapko Yana S.; Musaeva Natalia E.; Unguryan Vladimir M.; Orlov Sergey V.; Rozhkova Irina A.; Skopin Pavel I. (ORCID: 0000-0001-6662-5052); Dr. Qasim M Buttar; Goncharova Olesya A. (ORCID: 0000-0002-6322-7144); Topuzov Eskender G.; Volkov Vitaliy S.; Ivanova Natalya V.; Norik Dmitry P.; Fedyanin Mikhail Yu. (ORCID: 0000-0001-5615-7806); Karnaukhov Ivan V. (ORCID: 0000-0002-4618-1711); Sobolev Alexander V.; Andabaykov Timur T. (ORCID: 0000-0001-7110-6505); Dr. Azhar Shafi; Lozovaya Natalia N.; Sorokina Irina V. (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Linkova Yulia N. (ORCID: 0000-0003-3628-4626); Zinkina-Orikhan Arina V. (ORCID: 0000-0002-8499-2232); Chistyakov Vladimir S. (ORCID: 0000-0003-2315-7791); Lutsky Anton A. (ORCID: 0000-0003-2884-1568); Porozova Anastasia A. (ORCID: 0000-0003-1816-401).

Corresponding author: Sorokina Irina V. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru

For citation: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Demidova S.A., Penkov K.D., Krivorotko P.V., Gladkov O.A., Kovalenko N.V., Falaleeva N.A., Kunafina R.I., Vladimirova L.Yu., Lyadova M.A., Mochalova A.S., Dr. Munira Moosajee, Zimina A.V., Ogorodnikova S.V., Kirtbaya D.V., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Fadeeva N.V., Shumskaya I.S., Agishev T.T., Koroleva I.A., Moiseenko V.M., Stroyakovsky D.L., Khokhlova S.V., Belogortsev I.O., Tantsyrev D.A., Belyakovsky V.N., Pirmagomedov A.Sh., Kozlov V.V., Ermakov N.B., Obukhov A.L., Odintsova S.V., Kislov N.V., Sletina S.Yu., Safina S.Z., Chapko Ya.S., Musaeva N.E., Unguryan V.M., Orlov S.V., Rozhkova I.A., Skopin P.I., Dr. Qasim MButtar, Goncharova O.A., Topuzov E.G., Volkov V.S., Ivanova N.V., Norik D.P., Fedyanin M. Yu., Karnaukhov I.V., Sobolev A.V., Andabekov T.T., Dr. Azhar Shafi, Lozovaya N.N., Sorokina I.V., Linkova Yu. N., Zinkina-Orikhan A.V., Chistyakov V.S., Lutsky A.A., Porozova A.A. Results of an international, double-blind, randomized, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of a biosimilar pertuzumab (BCD 178) with reference pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Medical alphabet. 2025; (11): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-7-16>

