

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фесго, 600 мг+600 мг/10 мл, раствор для подкожного введения

Фесго, 1200 мг+600 мг/15 мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Пертузумаб и трастузумаб представляют собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1. Получены с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующие вещества: пертузумаб + трастузумаб.

Фесго, 600 мг+600 мг/10 мл, раствор для подкожного введения

Каждый флакон раствора для подкожного введения содержит 600 мг пертузумаба и 600 мг трастузумаба в 10 мл раствора.

Каждый мл раствора содержит 60 мг пертузумаба и 60 мг трастузумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Фесго, 1200 мг+600 мг/15 мл, раствор для подкожного введения

Каждый флакон раствора для подкожного введения содержит 1200 мг пертузумаба и 600 мг трастузумаба в 15 мл раствора.

Каждый мл раствора содержит 80 мг пертузумаба и 40 мг трастузумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, от бесцветного до слегка коричневатого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ранний рак молочной железы

Препарат Фесго показан к применению в комбинации с химиотерапией:

- в качестве неоадьювантной терапии у взрослых пациентов с HER2-положительным местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1.);
- в качестве адьювантной терапии у взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1.).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Фесго показан к применению в комбинации с доцетакселом у взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местно-рецидивирующим, неоперабельным раком молочной железы при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Фесго следует начинать только под руководством врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат Фесго должен вводиться медицинскими специалистами, владеющими тактиками ведения пациентов с анафилаксией в условиях возможности незамедлительного начала полного спектра реанимационных мероприятий (см. раздел 4.4.).

Пациенты, которые в настоящее время получают пертузумаб и трастузумаб внутривенно (в/в), могут перейти на терапию препаратом Фесго. Переход от в/в введения пертузумаба и трастузумаба к подкожному (п/к) введению препарата Фесго (или наоборот) изучался в исследовании MO40628 PFranceSCa (см. разделы 4.8. и 5.1.).

Во избежание медицинских ошибок перед применением лекарственного препарата необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что используемый для приготовления и введения препарат представляет собой препарат Фесго.

Режим дозирования

Для назначения терапии препаратом Фесго пациенты должны иметь HER2-положительный статус опухоли, определяемый как 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИНС) и/или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать валидированные методы тестирования. Тестирование должно быть выполнено в специализированной лаборатории, способной обеспечить валидацию процесса тестирования для обеспечения точных и воспроизводимых результатов. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Рекомендации по дозированию препарата Фесго при метастатическом и раннем раке молочной железы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые способ применения и дозы препарата Фесго

	Доза (независимо от массы тела)	Примерная длительность п/к инъекции	Время наблюдения ^{а,б}
Нагрузочная доза	1200 мг пертузумаба/ 600 мг трастузумаба	8 минут	30 минут
Поддерживающая доза (вводится через 3 недели после нагрузочной дозы и затем каждые 3 недели)	600 мг пертузумаба/ 600 мг трастузумаба	5 минут	15 минут

^а За пациентами необходимо наблюдать на предмет возникновения реакций, связанных с введением, и реакций гиперчувствительности

^б Период наблюдения должен начинаться после введения препарата Фесго и завершаться перед последующем введением химиотерапии

У пациентов, получающих таксаны, препарат Фесго следует вводить до введения таксана. При применении в комбинации с препаратом Фесго рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м², которая может быть увеличена до 100 мг/м² в зависимости от выбранного режима и переносимости начальной дозы. Также доцетаксел может применяться в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели в зависимости от выбранного режима.

Если пациент одновременно получает карбоплатин, то рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в течение всей терапии (увеличение дозы не предусмотрено).

В случае применения в качестве адъювантной терапии рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² один раз в неделю в течение 12 циклов.

У пациентов, получающих лечение по схеме на основе антрациклинов, препарат Фесго следует вводить после завершения полного курса антрациклинов (см. раздел 4.4.).

Метастатический рак молочной железы

Препарат Фесго следует применять в комбинации с доцетакселом. Лечение препаратом Фесго проводится до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности, в том числе и в случае отмены терапии доцетакселом (см. раздел 4.4.).

Ранний рак молочной железы

В качестве неoadъювантной терапии препарат Фесго следует вводить в течение 3-6 циклов в комбинации с химиотерапией в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы (см. раздел 5.1.).

В качестве адъювантной терапии препарат Фесго следует вводить до момента, когда общая продолжительность терапии составит 1 год (максимум 18 циклов), или до прогрессирования заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произойдет раньше, в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы вне зависимости от времени проведения операции.

Терапия должна включать стандартную химиотерапию на основе антрациклина и/или таксана. Введение препарата Фесго следует начинать в день 1 первого цикла таксан-содержащей химиотерапии и продолжать, в том числе, и в случае отмены химиотерапии.

Пропуск в плановом введении

Если интервал между двумя последовательными введениями составил:

- <6 недель - следует как можно скорее ввести поддерживающую дозу препарата Фесго (600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба), а затем продолжить применение препарата каждые 3 недели;
- ≥6 недель - следует повторно ввести нагрузочную дозу препарата Фесго (1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба), а затем вводить препарат Фесго в поддерживающей дозе (600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба) каждые 3 недели.

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижение дозы препарата Фесго. Лечение препаратом Фесго может быть прекращено по решению лечащего врача.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, лечение может быть продолжено при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Указания по коррекции дозы доцетаксела и других препаратов для химиотерапии представлены в общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП) или инструкциях по медицинскому применению (ИМП) указанных препаратов.

Переход с в/в введения пертузумаба и трастузумаба на терапию препаратом Фесго

- Если пациент получил в/в пертузумаб и трастузумаб менее 6 недель назад, то рекомендуемая доза препарата Фесго должна соответствовать поддерживающей дозе, т.е. 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба каждые 3 недели.
- Если пациент получил в/в пертузумаб и трастузумаб ≥6 недель назад, то рекомендуемая доза препарата Фесго должна соответствовать нагрузочной дозе, т.е. 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, а затем поддерживающая доза 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба через 3 недели после нагрузочной дозы и далее каждые 3 недели.

Дисфункция левого желудочка

При любых признаках и симптомах, указывающих на застойную сердечную недостаточность, следует приостановить прием препарата Фесго не менее чем на 3 недели. При подтверждении симптомов сердечной недостаточности применение препарата Фесго следует прекратить (см. раздел 4.4.).

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

Значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до начала лечения должно быть $\geq 50\%$.

Применение препарата Фесго следует приостановить не менее чем на 3 недели в случае:

- снижение ФВЛЖ составляет $\leq 40\%$;
- ФВЛЖ 40-45%, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Применение препарата Фесго может быть возобновлено, если ФВЛЖ восстановилась до $>45\%$ или до 40-45%, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Пациенты с ранним раком молочной железы

Значение ФВЛЖ до начала лечения должно быть $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ после завершения антрациклинового компонента химиотерапии, если он проводился).

В случае снижения ФВЛЖ до $<50\%$, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии, следует приостановить применение препарата Фесго не менее чем на 3 недели.

Применение препарата Фесго может быть возобновлено, если ФВЛЖ восстановилась до $\geq 50\%$, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $<10\%$ по отношению к значениям до начала терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом различий в эффективности препарата Фесго у пациентов в возрасте ≥ 65 и <65 лет не наблюдалось. Коррекции дозы препарата Фесго у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется. Имеются ограниченные данные по пациентам >75 лет.

Информацию по безопасности препарата Фесго у пациентов пожилого возраста см. в разделе 4.8.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Фесго у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность препарата Фесго у пациентов с нарушением функции печени не изучались. Маловероятно, что пациентам с нарушением функции печени потребуется коррекция дозы препарата Фесго. Таким образом, специальная коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фесго у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Фесго предназначен для подкожного введения только в область бедра. Препарат Фесго не предназначен для в/в введения.

Инъекции следует производить попеременно только в левое и правое бедро. Место новой инъекции должно отстоять от предыдущего минимум на 2.5 см, располагаться на здоровом участке кожи и не затрагивать участки покраснения, синяков, болезненности и уплотнений. Не следует разделять дозу между двумя шприцами или между двумя местами введения.

В ходе лечения препаратом Фесго следует использовать другие места введения для п/к введения других препаратов.

Нагрузочная и поддерживающая дозы должны вводиться в течение 8 и 5 минут соответственно.

Рекомендованный период наблюдения для нагрузочной дозы составляет 30 минут, для поддерживающей – 15 минут для отслеживания реакций, связанных с введением (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Реакции, связанные с введением

Следует уменьшить скорость инъекции или на время прекратить введение препарата при развитии симптомов реакции, связанной с введением (см. разделы 4.4. и 4.8.). С целью облегчения системных симптомов могут быть использованы кислородотерапия, бета-агонисты, антигистаминные препараты, быстрое в/в введение жидкостей и жаропонижающие средства.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Следует немедленно прервать введение препарата и полностью отменить терапию в случае развития реакции 4 степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) - анафилаксии, бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к пертузумабу, трастузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата Фесго и номер серии.

Дисфункция левого желудочка

Наблюдалось снижение ФВЛЖ на фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая пертузумаб и трастузумаб. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) была выше при применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с применением только трастузумаба и химиотерапии. В ходе адъювантной терапии большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности отмечалось у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклинов (см. раздел 4.8.). У пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше на основании данных исследований в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией.

Пациенты с серьезным заболеванием сердца или такими медицинскими состояниями как нарушения ритма желудочка сердца или факторами риска нарушения ритма желудочка сердца исключались из опорного клинического исследования препарата Фесго (FEDERICA) у пациентов с ранним раком молочной железы в рамках (нео-)адъювантной терапии.

Препарат Фесго и/или в/в пертузумаб и трастузумаб не исследовались у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <55% (ранний рак молочной железы) или <50% (метастатический рак молочной железы); застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м².

В/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией не изучались у пациентов с ранее наблюдавшимся снижением ФВЛЖ до значений <50% в ходе адьювантной терапии трастузумабом.

ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Фесго и регулярно определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений (см. раздел 4.2.). Если ФВЛЖ снижается (см. раздел 4.2.) и не улучшается, или происходит ее дальнейшее снижение после повторной оценки, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Фесго, если только не будет принято решение, что преимущества его применения для конкретного пациента превосходят риск.

Реакции, связанные с введением/инфузионные реакции

При применении препарата Фесго отмечались реакции, связанные с введением препарата. К реакциям, связанным с введением, были отнесены любые системные реакции с такими симптомами как лихорадка, озноб, головная боль, вероятно, связанные с высвобождением цитокинов. Данные реакции развивались в течение 24 часов после введения препарата Фесго.

При введении препарата Фесго рекомендуется тщательно наблюдать за пациентом на протяжении введения нагрузочной дозы и в течение 30 минут после окончания инъекции, а также на протяжении введения поддерживающей дозы и в течение 15 минут после окончания инъекции.

При развитии клинически значимой реакции, связанной с введением, следует замедлить скорость введения или прервать инъекцию и провести соответствующие лечебные мероприятия. Следует тщательно наблюдать за пациентом и оценивать его состояние до полного разрешения признаков и симптомов. У пациентов с тяжелыми реакциями, связанными с введением, следует оценить необходимость полной отмены препарата с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией (см. раздел 4.2.). Хотя при терапии препаратом Фесго летальных исходов в результате реакций, связанных с введением, не наблюдалось, при его применении следует соблюдать осторожность, поскольку при терапии в/в пертузумабом в комбинации с в/в трастузумабом и химиотерапией отмечались инфузионные реакции с летальным исходом.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности.

Хотя при терапии препаратом Фесго тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию и явления с летальным исходом, не наблюдалось, следует соблюдать

осторожность при его применении, поскольку при терапии в/в пертузумабом в комбинации с трастузумабом и химиотерапией данные реакции отмечались (см. раздел 4.8.). В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия и использовать необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Препарат Фесго противопоказан при наличии у пациента гиперчувствительности к пертузумабу, трастузумабу или к другим компонентам препарата (см. раздел 4.3.).

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получающих терапию препаратом Фесго в комбинации с таксанами, повышен риск развития фебрильной нейтропении.

У пациентов, получающих терапию в/в пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами, получающими плацебо и терапию трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии (см. раздел 4.8.).

В клиническом исследовании CLEOPATRA при терапии метастатического рака молочной железы минимальные значения числа нейтрофилов были схожи у пациентов в группе пертузумаба и у пациентов в группе плацебо.

Таким образом, более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов, получающих в/в пертузумаб, была связана с более высокой частотой мукозита и диареи, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

Злоупотребление приемом препарата или лекарственная зависимость

Нет доказательств того, что препарат Фесго может привести к злоупотреблению его приемом и лекарственной зависимости.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом профиль эффективности и безопасности препарата Фесго у пациентов ≥ 65 (n=26) и < 65 лет (n=222) не отличался.

Однако, при применении в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом частота развития нежелательных явлений всех степеней тяжести, таких как снижение аппетита, анемия, уменьшение массы тела, астения, дисгевзия, периферическая нейропатия, гипомагнемия и диарея, была, как минимум, на 5% выше у пациентов ≥ 65 лет (n=418) по сравнению с пациентами < 65 лет (n=2926).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на дозу препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В/в пертузумаб

Дополнительное исследование у 37 пациентов в рамках опорного клинического исследования CLEOPATRA не выявило доказательств лекарственного взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом и между пертузумабом и доцетакселом. Кроме того, на основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимого фармакокинетического влияния, одновременно применяемого доцетаксела или трастузумаба, на пертузумаб. Отсутствие лекарственного взаимодействия было подтверждено фармакокинетическими данными из исследований NEOSPHERE and APHINITY.

Влияние пертузумаба на фармакокинетику одновременно применяемых цитотоксических препаратов, доцетаксела, паклитаксела, гемцитабина, капецитабина, карбоплатина и эрлотиниба оценивали в пяти исследованиях. Доказательств фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и данными препаратами нет. Фармакокинетика пертузумаба в этих исследованиях была сопоставима с таковой при применении в исследованиях в виде монотерапии.

В/в трастузумаб

Специальных исследований лекарственных взаимодействий трастузумаба у человека не проводилось. В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между трастузумабом и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось.

При применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетические параметры данных препаратов, включая трастузумаб, не менялись.

Концентрации паклитаксела и доксорубицина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубицинол) не менялись в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезоксидигидродоксорубицинон). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубицина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось.

Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба. Однако были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом, а также женщины, являющиеся половыми партнерами пациентов, которые получают препарат, должны использовать эффективные методы контрацепции на фоне применения препарата Фесго и в течение 7 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Клинические исследования препарата Фесго у беременных женщин не проводились. Внутривенное введение пертузумаба яванским макакам во время органогенеза приводило к маловодию, задержке развития почек и гибели эмбриона/плода (см. раздел 5.3.). В рамках пострегистрационного применения трастузумаба беременными женщинами отмечались случаи нарушения роста и/или нарушения функции почек у плода в связи с маловодием, некоторые из которых приводили к фатальной гипоплазии легких у плода.

На основании вышеупомянутых исследований у животных и согласно пострегистрационным данным, препарат Фесго при его применении беременной женщиной может оказывать повреждающее действие на плод. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности повреждающего действия на плод. Если беременная женщина получает терапию препаратом Фесго или забеременеет во время лечения или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Лактация

Поскольку IgG человека выделяется с грудным молоком, возможность всасывания и повреждающего действия на плод неизвестна. Таким образом, необходимо предупредить женщину о необходимости прекращения грудного вскармливания при применении препарата Фесго и в течение 7 месяцев после применения последней дозы препарата.

Фертильность

Специальных исследований фертильности у животных для оценки эффектов препарата Фесго не проводилось.

Специальных исследований фертильности у животных для оценки эффектов пертузумаба не проводилось. Нежелательного влияния на мужские и женские репродуктивные органы в ходе исследований токсичности повторных доз продолжительностью до 6 месяцев у яванских макак не отмечалось (см. раздел 5.3.).

Репродуктивные исследования не выявили доказательств влияния на фертильность у самок яванских макак, получавших трастузумаб (см. раздел 5.3.).

Роды и родоразрешение

Безопасность применения препарата Фесго во время родов и родоразрешения не установлена.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Фесго оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При терапии препаратом Фесго могут развиваться реакции, связанные с введением, и головокружение (см. разделы 4.8. и 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$), которые отмечались у пациентов, получавших препарат Фесго или в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, были алопеция, диарея, тошнота, анемия, астения и артралгия.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями ($\geq 1\%$), отмечавшимися у пациентов, получавших препарат Фесго или в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом, были фебрильная нейтропения, сердечная недостаточность, пирексия, нейтропения, нейтропенический сепсис, снижение числа нейтрофилов и пневмония.

Профиль безопасности препарата Фесго в целом соответствовал известному профилю безопасности в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом; дополнительно отмечались нежелательные реакции, связанные с введением (14.9% по сравнению с 0.4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность пертузумаба в комбинации с трастузумабом была оценена у 3834 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы в опорных исследованиях CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYRNAENA, APHINITY и FEDERICA. В целом показатели безопасности были схожими во всех исследованиях, хотя частота и наиболее частые нежелательные

реакции различались в зависимости от того, назначался ли пертузумаб в комбинации с трастузумабом с или без сопутствующей терапии противоопухолевыми препаратами. В таблице 2 представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в указанных ниже опорных клинических исследованиях (n=3834) и при пострегистрационном применении.

- CLEOPATRA, в котором пертузумаб назначался в комбинации с трастузумабом и доцетакселом пациентам с метастатическим раком молочной железы (n=453).
- NEOSPHERE (n=309) и TRYPHAENA (n=218), в которых в качестве неoadъювантной терапии применялся пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией у пациентов с местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы.
- APHINITY, в котором в качестве адъювантной терапии применялся пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него у пациентов с ранним раком молочной железы (n=2364).
- FEDERICA, в котором препарат Фесго (n=243) или в/в пертузумаб и трастузумаб (n=247) применялись в комбинации с химиотерапией у пациентов с ранним раком молочной железы.

Поскольку пертузумаб применяется в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, трудно установить причинно-следственную связь нежелательной реакции с конкретным лекарственным препаратом.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и категориями частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);
- очень редко ($< 1/10\ 000$);
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших терапию пертузумабом, трастузумабом в опорных¹ клинических исследованиях и при пострегистрационном применении⁷

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>	Назофарингит	Паронихий Инфекции верхних дыхательных путей		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Фебрильная нейтропения ² Нейтропения Лейкопения Анемия			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Инфузионные реакции ^{2,5}	Реакции гиперчувствительности ^{2,4} Лекарственная гиперчувствительность ^{2,4}	Анафилактические реакции ^{2,4}	Синдром высвобождения цитокинов ⁵
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита			Синдром лизиса опухоли ⁷
<i>Психические нарушения</i>	Бессонница			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Периферическая нейропатия Головная боль Дисгевзия Периферическая сенсорная нейропатия Головокружение Парестезия			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Повышенное слезоотделение			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Дисфункция левого желудочка ³	Застойная сердечная недостаточность ³	

<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Приливы			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель Носовое кровотечение Одышка		Интерстициальная болезнь легких Плевральный выпот	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Диарея Рвота Стоматит Тошнота Запор Диспепсия Боль в животе			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алопеция Сыпь Патология ногтей Зуд Сухость кожи			
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Миалгия Артралгия Боль в конечностях			
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Воспаление слизистых оболочек Периферические отеки Пирексия Повышенная утомляемость Астения Реакции в месте инъекции ⁶	Озноб Боль Отеки		

¹ В таблице 2 представлены объединенные данные за общий период терапии в исследовании CLEOPATRA (дата среза данных 11 февраля 2014 года; среднее число циклов пертузумаба составило 24); за период неоадьювантной терапии в исследованиях NEOSPHERE (среднее число циклов пертузумаба составило 4, по всем группам лечения) и TRYPHAENA (среднее число циклов пертузумаба составило 3-6 по группам лечения); а также за период лечения в исследовании APHINITY (среднее число циклов пертузумаба составило 18), а также за период лечения в исследовании FEDERICA (среднее число циклов препарата Фесго составило 7).

² В том числе нежелательные реакции с летальным исходом.

³ Для общего периода терапии в 5 исследованиях (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Частота дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражает предпочтительные термины MedDRA, отмечавшиеся в отдельных исследованиях.

⁴ Реакции гиперчувствительности/анафилаксии основаны на группе терминов.

⁵ Инфузионные реакции включают ряд различных терминов в рамках временного интервала, определяемые как любые системные явления, зарегистрированные как гиперчувствительность, анафилактическая реакция, острая инфузионная реакция или синдром высвобождения цитокинов, возникающие во время инфузии или в течение 24 часов после инфузии.

⁶ Наблюдались только при применении препарата Фесго (связанные с п/к способом введения).

⁷ Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция левого желудочка

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном клиническом исследовании FEDERICA частота симптоматической сердечной недостаточности (III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) со снижением ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня $< 50\%$ составила 1.2% при применении препарата Фесго и 0.8% при применении в/в пертузумаба и трастузумаба.

Ни у одного из пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, получавших препарат Фесго, явление не разрешилось (на момент среза данных); при этом у одного пациента терапия препаратом Фесго была прекращена в связи с симптоматической сердечной недостаточностью.

Частота бессимптомного снижения ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня $< 50\%$ или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA) (подтверждено вторичным анализом ФВЛЖ) составила 0.8% при применении препарата Фесго и 4% при применении в/в пертузумаба и трастузумаба; при этом у пациента, получавшего препарат Фесго, явление разрешилось (на момент среза данных), у двух пациентов терапия препаратом Фесго была прекращена (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном клиническом исследовании CLEOPATRA частота дисфункции левого желудочка во время лечения была выше в группе плацебо, чем в группе пертузумаба (8.6% и 6.6% соответственно). Частота симптоматической дисфункции левого желудочка была также ниже в группе пертузумаба (1.8% в группе плацебо по сравнению с 1.5% в группе пертузумаба) (см. раздел 4.4.).

На фоне неoadьювантной терапии по данным исследования NEOSPHERE, в котором пациенты получили 4 цикла пертузумаба в качестве неoadьювантной терапии, частота дисфункции левого желудочка (в течение всего периода лечения) была выше в группе

пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела (7.5%) по сравнению с группой трастузумаба и доцетаксела (1.9%). В группе пертузумаба и трастузумаба зарегистрирован один случай развития симптоматической дисфункции левого желудочка.

На фоне неoadьювантной терапии по данным исследования TRYPHAENA частота дисфункции левого желудочка (в течение всего периода лечения) составила 8.3% в группе пациентов, получавших лечение пертузумабом, трастузумабом и FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид), с последующим применением пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела; 9.3% в группе пациентов, получавших лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC; 6.6% в группе пациентов, получавших лечение пертузумабом в комбинации с ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб).

Частота симптоматической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) составила 1.3% в группе пациентов, получавших лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC (исключая пациента, у которого развилась симптоматическая дисфункция левого желудочка во время терапии FEC до начала терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом) и также 1.3% в группе пациентов, получавших лечение пертузумабом в комбинации с ТСН. У пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и FEC с последующим применением пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела случаев симптоматической дисфункции левого желудочка не отмечалось.

В исследовании BERENICE на фоне неoadьювантной терапии пертузумабом в комбинации с трастузумабом и паклитакселом после предшествующей химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами частота симптоматической дисфункции левого желудочка III/IV класса по классификации NYHA (застойной сердечной недостаточности по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 1.5%. Ни у одного из пациентов (0%) не развилась симптоматическая дисфункция левого желудочка в группе пациентов, получавших FEC с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Частота бессимптомной дисфункции левого желудочка (предпочтительный термин – снижение фракции выброса по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% у пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем пертузумаб в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3.5% у пациентов, получавших терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, которой предшествовала терапия FEC.

В исследовании APHINITY частота симптоматической сердечной недостаточности (III или IV класса по классификации NYHA) со снижением ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального

уровня и до уровня <50% была <1%: 0.6% у пациентов, получавших пертузумаб (у 46.7% явление разрешилось) и 0.3% у пациентов, получавших плацебо (у 57.1% явление разрешилось).

Явление считалось разрешившимся, если 2 последовательных измерения ФВЛЖ были с результатом >50% на момент даты среза данных.

Большинство явлений отмечалось у пациентов, получавших антрациклины.

Частота бессимптомного снижения ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня <50% или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA) составила 2.7% у пациентов, получавших пертузумаб (у 79.7% явление разрешилось на момент даты среза данных) и 2.8% у пациентов, получавших плацебо (у 80.6% явление разрешилось на момент даты среза данных).

Реакции, связанные с введением/инфузионные реакции

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном клиническом исследовании FEDERICA любые системные реакции, отмечавшиеся в течение 24 часов после введения препарата Фесго или в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом, были отнесены к реакциям, связанным с введением/инфузионным реакциям (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Реакции, связанные с введением, наблюдались у 0.8% пациентов, получавших препарат Фесго, инфузионные реакции наблюдались у 10.7% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Большинство системных инфузионных реакций/реакций, связанных с введением, которые отмечались при применении препарата Фесго или в/в пертузумаба представляли собой озноб, повышение температуры тела или рвоту.

Реакции в месте введения (к которым относилась любая местная реакция, отмечавшаяся в течение 24 часов после введения препарата Фесго) наблюдались у 14.9% пациентов, получавших препарат Фесго, и были 1 или 2 степени тяжести. Большинство реакций в месте инъекции при применении препарата Фесго представляли собой боль или эритему в месте инъекции.

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

Реакции, связанные с введением препарата, определялись в опорных исследованиях как любое явление, о котором сообщалось как о гиперчувствительности, анафилактической реакции, острой инфузионной реакции или синдроме высвобождения цитокинов, возникшее во время инфузии или в тот же день, что и инфузия. В опорном исследовании CLEOPATRA начальная доза пертузумаба вводилась за день до применения трастузумаба и доцетаксела, что дало возможность изучить реакции, связанные с введением пертузумаба. В первый день, когда проводилось введение только пертузумаба, общая

частота инфузионных реакций составила 9.8% в группе плацебо и 13.2% в группе пертузумаба; при этом большинство реакций были легкой или средней степени тяжести. Наиболее распространенными инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) в группе пертузумаба были пирексия, озноб, повышенная утомляемость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.

Во время второго цикла, когда все препараты вводились в один день, наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) в группе пертузумаба были повышенная утомляемость, лекарственная гиперчувствительность, дисгевзия, гиперчувствительность, миалгия и рвота (см. раздел 4.4.).

В исследованиях неоадьювантной и адьювантной терапии пертузумаб вводился в тот же день, что и другие исследуемые препараты. Инфузионные реакции возникли у 18.6% - 25.0% пациентов в первый день введения пертузумаба (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Тип и тяжесть реакций соответствовали таковым, которые наблюдались в исследовании CLEOPATRA, при этом большинство реакций было легкой или средней степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном исследовании FEDERICA общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии, связанных с применением HER2-таргетной терапии, составила 1.6% в группе препарата Фесго по сравнению с 1.2% в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Ни одно из этих явлений не было 3-4 степени тяжести (NCI-CTCAE версия 4.0) (см. раздел 4.4.). У одного пациента была отмечена реакция гиперчувствительности/анафилаксии во время или сразу после введения препарата Фесго во время первого цикла, которая привела к прекращению терапии (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии по оценке исследователя составила 9.3% в группе плацебо и 11.3% в группе пертузумаба в/в; из данных явлений 2.5% и 2% соответственно были 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE. В общей сложности у 2 пациентов в группе плацебо и у 4 пациентов в группе пертузумаба в/в отмечались явления, которые были расценены исследователем как анафилаксия (см. раздел 4.4.).

В целом большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. По результатам анализа реакций

гиперчувствительности, при изменении режимов дозирования препаратов, установлено, что явления гиперчувствительности были связаны с инфузиями доцетаксела.

В исследованиях неоадьювантной и адьювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной с таковой, которая наблюдалась в исследовании CLEOPATRA. Случаи анафилаксии зафиксированы у 2 пациентов в исследовании NEOSPHERE, получавших терапию пертузумабом и доцетакселом. По данным исследований TRYPHAENA и APHINITY общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была выше при применении пертузумаба в комбинации с ТСН как в ходе неоадьювантной (13.2%), так и в ходе адьювантной (7.6%) терапии. При этом у 2.6% и 1.3% пациентов соответственно наблюдались реакции 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном исследовании FEDERICA фебрильная нейтропения наблюдалась у 6.5% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 5.6% пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом.

Как и в опорных исследованиях в/в введения пертузумаба и трастузумаба, более высокая частота возникновения фебрильной нейтропении наблюдалась среди азиатских пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом (13.0%), аналогично частота возникновения фебрильной нейтропении у азиатских пациентов, получавших Фесго, также была выше (13.7%).

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA у большинства пациентов в обеих группах лечения как минимум однократно отмечалась лейкопения (63.0% пациентов в группе пертузумаба и 58.3% пациентов в группе плацебо), в большинстве случаев – нейтропения (см. раздел 4.4.). Фебрильная нейтропения возникла у 13.7% пациентов, получавших пертузумаб, и у 7.6% пациентов, получавших плацебо. В обеих группах лечения доля пациентов с фебрильной нейтропенией была самой высокой в первом цикле терапии и снижалась в дальнейшем. Среди пациентов азиатского происхождения в обеих группах лечения наблюдалась повышенная частота фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов. Среди азиатских пациентов частота возникновения фебрильной нейтропении была выше в группе пертузумаба (25.8%) по сравнению с группой плацебо (11.3%).

В исследовании NEOSPHERE у 8.4% пациентов, получавших неоадьювантную терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, наблюдалась фебрильная нейтропения по

сравнению с 7.5% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA фебрильная нейтропения отмечалась у 17.1% пациентов, получавших неoadъювантную терапию пертузумабом + ТСН, и у 9.3% пациентов, получавших неoadъювантную терапию пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC. В исследовании TRYPHAENA частота фебрильной нейтропении была выше у пациентов, получивших шесть циклов пертузумаба, по сравнению с пациентами, получившими три цикла пертузумаба, независимо от проводимой химиотерапии. Как и в исследовании CLEOPATRA, в обоих исследованиях неoadъювантной терапии наблюдалась более высокая частота нейтропении и фебрильной нейтропении среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с другими пациентами. В исследовании NEOSPHERE у 8.3% азиатских пациентов, получавших неoadъювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, наблюдалась фебрильная нейтропения по сравнению с 4.0% азиатских пациентов, получавших неoadъювантное лечение трастузумабом и доцетакселом

В исследовании APHINITY фебрильная нейтропения возникла у 12.1% пациентов, получавших пертузумаб, и у 11.1% пациентов, получавших плацебо. Как и в исследованиях CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE, в исследовании APHINITY среди пациентов азиатского происхождения, получавших лечение пертузумабом, наблюдалась более высокая частота фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами других рас (15.9% пациентов, получавших пертузумаб, и 9.9% пациентов, получавших плацебо).

Диарея

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном исследовании FEDERICA диарея наблюдалась у 61.7% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 59.1% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Диарея ≥ 3 степени тяжести отмечалась у 7.3% пациентов в группе препарата Фесго по сравнению с 5.2% в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наибольшая частота диареи (все степени тяжести) отмечалась в период таргетной терапии и химиотерапии таксанами (57.7% пациентов в группе препарата Фесго по сравнению с 53.6% пациентов в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб).

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы диарея наблюдалась у 68.4% пациентов, получавших пертузумаб, и у 48.7% пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4.). Большинство случаев были легкой или средней

степени тяжести и возникали в первые несколько циклов лечения. Частота диареи 3-4 степени тяжести (по классификации NCI-CTCAE) составила 9.3% у пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 5.1% у пациентов, получавших плацебо. Медиана продолжительности самого длительного эпизода составила 18 дней у пациентов, получавших пертузумаб, и 8 дней у пациентов, получавших плацебо. Диарея хорошо купировалась проактивным назначением противодиарейных препаратов.

В исследовании NEOSPHERE диарея наблюдалась у 45.8% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 33.6% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел. В исследовании TRYPHAENA диарея наблюдалась у 72.3% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом + ТСН, и у 61.4% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC. В обоих исследованиях большинство явлений были легкой или средней степени тяжести.

В исследовании APHINITY диарея чаще отмечалась у пациентов, получавших пертузумаб (71.2%), по сравнению с плацебо (45.2%). Диарея ≥ 3 степени тяжести была зарегистрирована у 9.8% пациентов в группе пертузумаба по сравнению с 3.7% в группе плацебо. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наибольшая частота диареи (все степени тяжести) отмечалась в период таргетной терапии + химиотерапии таксанами (61.4% пациентов в группе пертузумаба по сравнению с 33.8% пациентов в группе плацебо). После прекращения химиотерапии частота диареи была значительно ниже: 18.1% пациентов в группе пертузумаба по сравнению с 9.2% пациентов в группе плацебо в период после окончания таргетной терапии.

Сыпь

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном исследовании FEDERICA сыпь наблюдалась у 18.1% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 21.8% пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы сыпь наблюдалась у 51.7% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 38.9% пациентов, получавших плацебо. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, возникали в первых двух циклах и купировались стандартными методами терапии, такими как местное или пероральное лечение акне.

В исследовании NEOSPHERE сыпь наблюдалась у 40.2% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 29.0% пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел.

В исследовании TRYPHAENA сыпь отмечалась у 36.8% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом + ТСН, и у 20.0% пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC. Частота возникновения сыпи была выше у пациентов, получивших шесть циклов пертузумаба, по сравнению с пациентами, получившими три цикла пертузумаба, независимо от проводимой химиотерапии.

В исследовании APHINITY сыпь наблюдалась у 25.8% пациентов, получавших пертузумаб, по сравнению с 20.3% пациентов, получавших плацебо. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Препарат Фесго в комбинации с химиотерапией

В опорном исследовании FEDERICA частота случаев нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 4) была сбалансирована в двух группах лечения (14.5% пациентов, получавших препарат Фесго, и 13.9% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб).

Пертузумаб в/в в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA при метастатическом раке молочной железы частота возникновения нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) была сбалансирована в двух группах лечения (86.3% пациентов, получавших пертузумаб, и 86.6% пациентов, получавших плацебо, включая 60.7% и 64.8% случаев нейтропении 4 степени тяжести соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) составила 74.5% у пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, по сравнению с 84.5% у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, включая 50.9% и 60.2% нейтропении 4 степени тяжести соответственно.

В исследовании TRYPHAENA частота нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3) составила 85.3% у пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом + ТСН, и 77.0% у пациентов, получавших неоадьювантное лечение пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после терапии FEC, включая 66.7% и 59.5% явлений нейтропении 4 степени тяжести соответственно.

В исследовании APHINITY частота нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 4) составила 40.6% у пациентов, получавших пертузумаб, трастузумаб и химиотерапию, по сравнению с 39.1% у пациентов, получавших плацебо, трастузумаб и химиотерапию, включая 28.3% и 26.5% явлений нейтропении 4 степени тяжести соответственно.

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых лекарственных препаратов, у пациентов, получающих препарат Фесго, может развиваться иммунный ответ на пертузумаб и трастузумаб.

В исследовании FEDERICA частота возникновения антител к пертузумабу и трастузумабу, вызванных лечением, составила 6.1% (15/245) и 0.4% (1/245) соответственно у пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб.

Среди пациентов, у которых тест на антитела к пертузумабу был положительным, нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у двух пациентов.

Частота обнаружения антител к пертузумабу и трастузумабу в любой временной точке (включая начальный уровень) составила 10.3% (26/252) и 1.2% (3/252) соответственно у пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом.

Среди таких пациентов нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у трех пациентов.

У пациентов, получавших терапию препаратом Фесго, частота возникновения антител к пертузумабу, трастузумабу и воргиалуронидазе альфа, вызванных лечением, составила 8.3% (20/241), 1.7% (4/241) и 3.8% (9/238), соответственно. Среди таких пациентов нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у двух пациентов, а нейтрализующие трастузумаб антитела – у одного пациента.

Частота выявления антител к пертузумабу, трастузумабу и воргиалуронидазе альфа в любой временной точке (включая начальный уровень) составила 12.1% (30/248), 3.2% (8/248) и 9% (22/245) соответственно у пациентов, получавших терапию препаратом Фесго. Среди таких пациентов нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у трех пациентов, нейтрализующие трастузумаб антитела – у одного пациента, нейтрализующие воргиалуронидазу альфа антитела – у одного пациента.

Клиническая значимость появления антител к пертузумабу, трастузумабу или воргиалуронидазе альфа после лечения препаратом Фесго неизвестна.

Переход с в/в введения пертузумаба и трастузумаба на терапию препаратом Фесго (и наоборот)

Переход от в/в введения пертузумаба и трастузумаба на терапию препаратом Фесго (и наоборот) хорошо переносился пациентами. Новых или клинически значимых сигналов по безопасности не было выявлено, все возникшие нежелательные явления соответствовали зарегистрированным в исследовании FEDERICA и в предыдущих исследованиях в/в пертузумаба и трастузумаба.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В целом в исследовании FEDERICA не было выявлено различий в безопасности препарата Фесго у пациентов в возрасте ≥ 65 и < 65 лет.

Однако в опорных клинических исследованиях в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом частота снижения аппетита, анемии, уменьшения массы тела, астении, дисгевзии, периферической нейропатии, гипомагниемии и диареи была на $\geq 5\%$ выше у пациентов ≥ 65 лет (n=418) по сравнению с пациентами < 65 лет (n=2926).

Данные клинических исследований у пациентов > 75 лет, получавших терапию препаратом Фесго или в/в пертузумабом и трастузумабом, ограничены. Согласно пострегистрационным данным различий в безопасности пертузумаба в комбинации с трастузумабом у пациентов ≥ 65 и < 65 лет нет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 83

e-mail: admin@pharm.am

www.pharm.am

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: pdlc@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки препарата Фесго в клинических исследованиях у человека не отмечалось. Максимальная изученная доза – 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба в составе препарата Фесго.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; комбинации противоопухолевых средств.

Код АТХ: L01XY02

Механизм действия

Пертузумаб и трастузумаб представляют собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1κ (иммуноглобулин G, подкласс 1, легкая цепь κ), которые взаимодействуют с рецептором эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2,

также известный как c-erbB-2), трансмембранного гликопротеина с собственной тирозинкиназной активностью.

Пертузумаб и трастузумаб, не конкурируя между собой, связываются с определенными эпитопами HER2, субдоменами II и IV, и имеют комплементарные механизмы для нарушения передачи сигнала HER2. Применение пертузумаба и трастузумаба в комбинации приводит к усилению антипролиферативной активности *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, часть кристаллизующегося фрагмента (Fc) каркасов IgG1 пертузумаба и трастузумаба способствует мощной активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). *In vitro* АЗКЦ пертузумаба и трастузумаба больше направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, чем на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2.

Клиническая эффективность и безопасность

В данном разделе описан опыт клинического применения лекарственного препарата Фесго, а также в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом у пациентов с ранним и метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

Опыт клинического применения препарата Фесго у пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы

Опыт клинического применения препарата Фесго основан на данных из клинического исследования III фазы (FEDERICA WO40324) и клинического исследования II фазы (PHRANCESCA MO40628) у пациентов с ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Гиперэкспрессию HER2 определяли в центральной лаборатории. Под гиперэкспрессией понимали 3+ балла согласно оценке методом иммуногистохимии (ИГХ) или степень амплификации ≥ 2.0 по методу гибридизации *in situ* (ISH) в описанных ниже исследованиях.

FEDERICA (WO40324)

Исследование FEDERICA — это открытое многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное у 500 пациентов с операбельным или местно-распространенным HER2-положительным ранним раком молочной железы (включая отечно-инфильтративный) с размером опухоли >2 см или с вовлечением лимфатических узлов в условиях неoadъювантной или адъювантной терапии. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие по 8 циклов неoadъювантной химиотерапии с одновременным введением препарата Фесго в течение 4 циклов либо пертузумаба и трастузумаба в/в в течение 5–8 циклов. Исследователи на индивидуальной основе выбирали для пациентов один из двух следующих режимов неoadъювантной химиотерапии:

- 4 цикла введения доксорубина (60 мг/м²) и циклофосфида (600 мг/м²) каждые 2 недели, с последующим введением паклитаксела (80 мг/м²) еженедельно в течение 12 недель;
- 4 цикла введения доксорубина (60 мг/м²) и циклофосфида (600 мг/м²) каждые 3 недели, с последующим проведением 4 циклов введения доцетаксела (75 мг/м² во время первого цикла и 100 мг/м² во время последующих циклов, по усмотрению исследователя) каждые 3 недели.

После операции пациенты продолжали получать терапию с применением препарата Фесго либо в/в пертузумаба и трастузумаба, как и до операции, в течение еще 14 циклов, до завершения в общей сложности 18 циклов таргетной анти-HER2-терапии. Пациенты также получали адъювантную лучевую терапию и эндокринную терапию, согласно утвержденным локальным стандартам. В период адъювантной терапии была разрешена замена в/в введения трастузумаба на п/к введение трастузумаба, по усмотрению исследователя. Таргетную анти-HER2-терапию проводили каждые 3 недели, как описано в таблице 3.

Таблица 3. Информация о способах применения и дозах лекарственного препарата Фесго, пертузумаба и трастузумаба для в/в введения и трастузумаба для п/к введения

Лекарственный препарат	Введение	Доза	
		Нагрузочная	Поддерживающая
Фесго	П/к введение	1200 мг/600 мг	600 мг/600 мг
Пертузумаб	В/в инфузия	840 мг	420 мг
Трастузумаб	В/в инфузия	8 мг/кг	6 мг/кг
Трастузумаб	П/к введение	600 мг	

Исследование FEDERICA было смоделировано так, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность пертузумаба в составе препарата Фесго на основании минимальной концентрации (C_{trough}) пертузумаба в сыворотке крови в цикле 7 (т. е. до введения в цикле 8) по сравнению с пертузумабом для в/в введения (первичная конечная точка). Дополнительными вторичными конечными точками была не меньшая эффективность трастузумаба в составе препарата Фесго на основании минимальной концентрации (C_{trough}) трастузумаба в сыворотке крови в цикле 7, показатели эффективности (общий полный патоморфологический ответ (опПО), оцениваемый локально) и безопасность по сравнению с трастузумабом для в/в введения.

Демографические характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения, и медиана возраста пациентов, получавших терапию в исследовании, составляла

51 год. Большинство пациентов имели гормон-рецептор-положительный статус заболевания (61.2%), вовлечение лимфатических узлов (57.6%), а также были представителями европеоидной расы (65.8%).

Информация о не меньшей эффективности пертузумаба и трастузумаба при применении в составе препарата Фесго представлена в разделе 5.2. Профиль безопасности представлен в разделе 4.8.

Анализ вторичной конечной точки эффективности, опПО (оцениваемой локально), определяемой как отсутствие инвазивного заболевания в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах (ypT0/is, ypN0), представлен в таблице 4.

Таблица 4. Резюме опПО

	Фесго (n = 248)	В/в пертузумаб + трастузумаб (n = 252)
опПО (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7%)	150 (59.5%)
Точный 95% ДИ для частоты достижения опПО ¹	(53.28; 65.84)	(53.18; 65,64)
Разница по частоте достижения опПО (группа п/к введения минус группа в/в введения)	0.15	
95% ДИ разницы в значениях частоты достижения опПО ²	от -8.67 до 8.97	

¹ Доверительный интервал для одной биномиальной выборки, рассчитанный по методу Пирсона-Клоппера.

² В этом расчете использовали поправку на непрерывность Хаука-Андерсона.

PHRANCESCA (MO40628)

В исследовании MO40628 изучали безопасность перехода с в/в пертузумаба и трастузумаба на препарат Фесго для п/к введения и наоборот (см. раздел 4.8). Первичная цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить предпочтение пациента относительно пути введения: 85% пациентов предпочли п/к путь введения, тогда как 13.8% выбрали в/в введение, а у 1.2% предпочтения отсутствовали. В общей сложности 160 пациентов было включено в это перекрестное исследование, проводившееся в 2 группах: 80 пациентов было рандомизировано в группу А (3 цикла в/в пертузумаба и трастузумаба с последующими 3 циклами препарата Фесго) и 80 пациентов было рандомизировано в группу В (3 цикла препарата Фесго с последующими 3 циклами в/в пертузумаба и трастузумаба). При первичном анализе медиана экспозиции адьювантной терапии пертузумабом и трастузумабом (как для в/в, так и для п/к введения) составляла 11 циклов (диапазон: от 6 до 15).

Опыт применения в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы

Опыт клинического применения в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом основан на данных двух рандомизированных исследований II фазы, направленных на изучение неоадьювантной терапии при раннем раке молочной железы (одно контролируемое), нерандомизированного исследования II фазы по изучению неоадьювантной терапии, рандомизированного исследования III фазы, проведенного в условиях адьювантной терапии, а также рандомизированного исследования III фазы и несравнительного исследования II фазы при метастатическом раке молочной железы. Гиперэкспрессию HER2 определяли в центральной лаборатории. Под гиперэкспрессией понимали 3+ балла согласно оценке методом ИГХ или коэффициент усиления ≥ 2.0 по ISH в описанных ниже исследованиях.

Ранний рак молочной железы - неоадьювантная терапия

В условиях неоадьювантной терапии существует высокий риск местно-распространенного и отечно-инфильтративного рака молочной железы, независимо от гормон-рецепторного статуса. При раннем раке молочной железы при оценке риска следует учитывать размер опухоли, степень, гормон-рецепторный статус и наличие метастазов в лимфатических узлах.

Показание к проведению неоадьювантной терапии рака молочной железы основано на демонстрации увеличения частоты полного патоморфологического ответа и на тенденции к продлению выживаемости без признаков заболевания (ВБЗ). Тем не менее эти показатели не указывают на наличие пользы в плане долгосрочных исходов, таких как общая выживаемость (ОВ) или ВБЗ и не позволяют измерить данные преимущества.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE представляет собой многоцентровое, международное, рандомизированное, контролируемое исследование II фазы с применением пертузумаба. В нем участвовали 417 взрослых женщин с впервые диагностированным отечно-инфильтративным или местно-распространенным HER2-положительным ранним раком молочной железы (T2-4d; диаметр первичной опухоли >2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включали пациентов с метастазами, двусторонним раком молочной железы или клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.) или ФВЛЖ $<55\%$. Большинство пациентов были моложе 65 лет.

Пациенты были рандомизированы для лечения согласно одной из следующих неоадьювантных схем в течение 4 циклов до проведения операции:

- трастузумаб плюс доцетаксел;
- пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел;
- пертузумаб плюс трастузумаб;
- пертузумаб плюс доцетаксел.

При рандомизации пациентов стратифицировали по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по гормональному статусу: положительный по эстроген-рецепторам (ER-положительный) или положительный по прогестерон-рецепторам (PgR-положительный).

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. Доцетаксел вводили в/в в начальной дозе 75 мг/м², а затем в дозе 75 мг/м² или 100 мг/м² (при условии переносимости) каждые 3 недели. После хирургического вмешательства все пациенты получали 3 цикла лечения 5-фторурацилом (600 мг/м²), эпирубицином (90 мг/м²), циклофосфамидом (600 мг/м²) в/в каждые три недели и трастузумаб в/в каждые три недели до завершения терапии в течение одного года.

Пациенты, получавшие до операции только пертузумаб плюс трастузумаб, впоследствии получали FEC и доцетаксел после операции.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота полного патоморфологического ответа (пПО) в молочной железе (ypT0/is). Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись частота достижения клинического ответа, частота проведения операций с сохранением молочной железы (только для опухолей T2-3), ВБЗ и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительно исследовали частоту достижения пПО у пациентов с различным состоянием лимфатических узлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Число пациентов с определенными демографическими характеристиками в группах лечения было сбалансировано (медиана возраста составляла 49–50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы (71%)). Все пациенты были женского пола. В общей сложности у 7% пациентов наблюдался отечно-инфильтративный рак молочной железы, у 32% — местно-распространенный рак молочной железы, а у 61% был операбельный рак молочной железы. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе наблюдалось гормон-рецептор-положительное заболевание (ER- и/или PgR-положительная опухоль).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5. Наблюдалось статистически значимое повышение частоты достижения пПО (ypT0/is) у пациентов, получавших пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел в сравнении с пациентами, получавшими

трастузумаб и доцетаксел (45.8% и 29.0%, значение $p = 0.0141$). В том, что касалось результатов, наблюдались четкие закономерности, независимо от определения пПО. Считают, что различие частоты достижения пПО с большой долей вероятности соответствует клинически значимому различию долгосрочных исходов и подтверждается положительными тенденциями в плане ВБП (отношение рисков [ОР] 0.69; 95% ДИ 0.34; 1.40) и ВБЗ (ОР = 0.60; 95% ДИ 0.28; 1.27).

Наблюдались более низкая частота достижения пПО и менее выраженная польза при применении пертузумаба (пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел в сравнении с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел) в подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительными опухолями (различие пПО в молочной железе составляло 6%), чем у пациентов с гормон-рецептор-отрицательными опухолями (различие пПО в молочной железе составляло 26.4%). Наблюдалась сходная частота достижения пПО у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком. Пациенток с отечно-инфильтративным раком молочной железы было слишком мало, чтобы сделать определенные выводы, но наблюдалась более высокая частота достижения пПО у пациенток, получавших пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел.

ТРУРНАЕНА (ВО22280)

ТРУРНАЕНА представляет собой многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы с участием 225 взрослых пациентов с HER2-положительным местно-распространенным операбельным или отечно-инфильтративным раком молочной железы (T2-4d; диаметр первичной опухоли >2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включали пациентов с метастазами, двусторонним раком молочной железы или клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.) или ФВЛЖ <55%. Большинство пациентов были моложе 65 лет. Пациенты были рандомизированы для лечения до операции по одной из трех следующих схем неoadъювантной терапии:

- три цикла лечения FEC, после которых следовали 3 цикла лечения доцетакселом; все эти препараты применяли одновременно с пертузумабом и трастузумабом;
- три цикла монотерапии FEC, после которых следовали 3 цикла лечения доцетакселом с одновременным применением пертузумаба и трастузумаба;
- шесть циклов лечения ТСН в комбинации с пертузумабом.

При рандомизации пациентов стратифицировали по типу рака молочной железы (операбельный, местно-распространенный или отечно-инфильтративный) и по статусу наличия ER и/или PgR.

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. FEC (5-фторурацил [500 мг/м²], эпирубицин [100 мг/м²], циклофосфамид [600 мг/м²]) вводили в/в каждые три недели в течение 3 циклов. Доцетаксел вводили путем в/в инфузии в начальной дозе 75 мг/м² один раз в три недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы. Однако в группе лечения пертузумабом в комбинации с ТСН доцетаксел вводили внутривенно в дозе 75 мг/м² (увеличение дозы было не разрешено), а карбоплатин (AUC 6) вводили внутривенно каждые три недели. После операции все пациенты получали трастузумаб до завершения терапии в течение одного года.

Первичной конечной точкой этого исследования являлась безопасность со стороны сердца в течение периода неoadъювантной терапии. Вторичными конечными точками исследования являлись частота достижения пПО в молочной железе (ypT0/is), ВБЗ, ВБП и ОВ.

Число пациентов с определенными демографическими характеристиками в группах лечения было сбалансировано (медиана возраста составляла 49–50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы [77%]). Все пациенты были женского пола. В общей сложности, у 6% пациенток наблюдался отечно-инфильтративный рак молочной железы, у 25% — местно-распространенный рак молочной железы, а у 69% был операбельный рак молочной железы. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе лечения наблюдалось ER-положительное и/или PgR-положительное заболевание.

В сравнении с опубликованными данными по схожим схемам без применения пертузумаба высокая частота достижения пПО наблюдалась во всех 3 группах лечения (см. таблицу 5). В том, что касалось результатов, были отмечены четкие закономерности, независимо от определения пПО. Была зарегистрирована более низкая частота достижения пПО в подгруппе пациенток с гормон-рецептор-положительными опухолями (диапазон составлял 46.2–50.0%) в сравнении с пациентками с гормон-рецептор-отрицательными опухолями (диапазон 65.0–83.8%).

Частота достижения пПО у пациентов с операбельным и местно-распространенным раком была сходной. Пациенток с отечно-инфильтративным раком молочной железы было слишком мало, чтобы сделать определенные выводы относительно данной подгруппы.

Таблица 5. Исследования NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): обзор данных по эффективности (популяция в соответствии с назначенным лечением)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Показатель	Трастузумаб + доцетаксел, n = 107	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 107	Пертузумаб + трастузумаб, n = 107	Пертузумаб + доцетаксел, n = 96	Пертузумаб + трастузумаб + FEC → пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 73	FEC → Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 75	Пертузумаб + TCH, n = 77
Частота достижения пПО в молочной железе (урT0/is), n (%) [95% ДИ] ¹	31 (29.0%) [20.6; 38.5]	49 (45.8%) [36.1; 55.7]	18 (16.8%) [10.3; 25.3]	23 (24.0%) [15.8; 33.7]	45 (61.6%) [49.5; 72.8]	43 (57.3%) [45.4; 68.7]	51 (66.2%) [54.6; 76.6]
Разница в частоте достижения пПО ² [95 % ДИ] ³		+16.8% [3.5; 30.1]	-12.2% [-23.8; -0.5]	-21.8% [-35.1; -8.5]	Н/П	Н/П	Н/П
Значение p (с поправкой Саймса для критерия КМХ) ⁴		0.0141 (по сравнению с трастузумабом + доцетакселом)	0.0198 (по сравнению с трастузумабом + доцетакселом)	0.0030 (по сравнению с пертузумабом + трастузумабом + доцетакселом)	Н/П	Н/П	Н/П
Частота достижения пПО в молочной железе и лимфатическом узле (урT0/is N0), n (%) [95% ДИ]	23 (21.5%) [14.1; 30.5]	42 (39.3%) [30.3; 49.2]	12 (11.2%) [5.9; 18.8]	17 (17.7%) [10.7; 26.8]	41 (56.2%) [44.1; 67.8]	41 (54.7%) [42.7; 66.2]	49 (63.6%) [51.9; 74.3]
урT0 N0, n (%) [95% ДИ]	13 (12.1%) [6.6; 19.9]	35 (32.7%) [24.0; 42.5]	6 (5.6%) [2.1; 11.8]	13 (13.2%) [7.4; 22.0]	37 (50.7%) [38.7; 62.6]	34 (45.3%) [33.8; 57.3]	40 (51.9%) [40.3; 63.5]
Клинический ответ ⁵	79 (79.8%)	89 (88.1%)	69 (67.6%)	65 (71.4%)	67 (91.8%)	71 (94.7%)	69 (89.6%)

КМХ = критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.

1. 95% ДИ для одной биномиальной выборки, рассчитанный по методу Пирсона-Клоппера.

2. Лечение комбинациями пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел и пертузумаб + трастузумаб сравнивали с лечением комбинацией трастузумаб + доцетаксел, тогда как лечение комбинацией пертузумаб + доцетаксел сравнивали с лечением комбинацией пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.

3. Приблизительный 95% ДИ для разницы между двумя показателями частоты ответа, найденный с помощью метода Хаука-Андерсона.
4. Значение p, полученное с помощью критерия КМХ с поправкой Саймса на множественность.
5. Показан клинический ответ для пациентов с наилучшим общим ответом — полный ответ (ПО) или частичный отчет (ЧО) — в течение периода неoadъювантной терапии (в первичной опухоли молочной железы).

BERENICE (WO29217)

BERENICE представляет собой нерандомизированное, открытое, многоцентровое, международное исследование II фазы с участием 401 пациента с HER2-положительным местно-распространенным, отечно-инфильтративным раком молочной железы или с ранним раком молочной железы (диаметр первичных опухолей >2 см или поражены лимфатические узлы).

В исследование BERENICE были включены две параллельные группы пациентов.

Пациентам с рекомендованной неoadъювантной терапией трастузумабом плюс химиотерапия на основе антрациклина/таксана было назначено лечение до операции по одной из двух следующих схем.

- Когорта А: 4 цикла терапии доксорубицином и циклофосфамидом с введением препаратов каждые 2 недели, затем 4 цикла лечения пертузумабом в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.
- Когорта В: 4 цикла лечения FEC, затем 4 цикла пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

После операции все пациенты получали пертузумаб и трастузумаб в/в каждые 3 недели до завершения терапии в течение одного года.

Первичной конечной точкой исследования BERENICE являлась безопасность со стороны сердца в период неoadъювантной терапии. Первичная конечная точка безопасности со стороны сердца, то есть частота новых случаев уменьшения дисфункции левого желудочка и ФВЛЖ III/IV классов по NYHA, соответствовала ранее полученным данным в условиях неoadъювантной терапии (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Ранний рак молочной железы - адъювантная терапия

В условиях адъювантной терапии, в соответствии с данными, полученными в исследовании APHINITY, HER2-положительными пациентами с ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива считают пациентов с поражением лимфатических узлов или с гормон-рецептор-отрицательным заболеванием.

APHINITY (BO25126)

APHINITY представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 4804 пациентов с HER2-

положительным ранним раком молочной железы, у которых до рандомизации была хирургическим путем удалена первичная опухоль. Затем пациенты были рандомизированы для получения пертузумаба или плацебо в комбинации с адъювантной терапией трастузумабом и химиотерапией. Исследователи выбирали для отдельных пациентов одну из следующих схем химиотерапии на основе антрациклина или не на основе антрациклина:

- 3 или 4 цикла FEC или 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфида (FAC), затем 3 или 4 цикла доцетаксела или 12 циклов еженедельного введения паклитаксела;
- 4 цикла AC или эпирубина и циклофосфида (EC), затем 3 или 4 цикла доцетаксела или 12 циклов еженедельного введения паклитаксела;
- 6 циклов доцетаксела в комбинации с карбоплатином.

Пертузумаб и трастузумаб вводили в/в (см. раздел 4.2.) каждые 3 недели, начиная с 1-го дня первого цикла, включающего применение таксана, в общей сложности в течение 52 недель (до 18 циклов) или до наступления рецидива, отзыва согласия или возникновения неприемлемой токсичности. 5-фторурацил, эпирубин, доксорубин, циклофосфид, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин вводили в стандартных дозах. После завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с местным стандартом клинической практики.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без признаков инвазивного заболевания (далее по тексту — ВБИЗ), которую определяли, как время между датой рандомизации и датой первого ипсилатерального локально-регионарного рецидива инвазивного рака молочной железы, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками оценки эффективности были показатели ВБИЗ, включая второй первичный рак не молочной железы, ОВ, ВБЗ, период времени без рецидивов (ВБР) и период времени без отдаленных рецидивов (ВБОР).

Демографические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения. Медиана возраста составляла 51 год. Более 99% пациентов были женского пола. У большинства пациентов были поражены лимфатические узлы (63%) и/или наблюдалось гормон-рецептор-положительное заболевание (64%). Большинство пациентов принадлежали к европеоидной расе (71%).

После последующего наблюдения (медиана составляла 45.4 месяца) в исследовании APHINITY было показано снижение на 19% (ОР = 0.81; 95% ДИ 0.66; 1.00; значение p 0.0446) риска рецидива или смерти у пациентов, рандомизированных для лечения пертузумабом в сравнении с пациентами, рандомизированными для получения плацебо.

Результаты оценки эффективности в исследовании APHINITY обобщены в таблице 6 и на рисунке 1.

Таблица 6. Общая эффективность: популяция в соответствии с назначенным лечением

	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия, N = 2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия, N = 2404
Первичная конечная точка		
ВБИЗ		
Число (%) пациентов с явлением	171 (7.1%)	210 (8.7%)
ОР [95% ДИ]	0.81 [0.66; 1.00]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.0446	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	94.1 [93.1; 95.0]	93.2 [92.2; 94.3]
Вторичные конечные точки¹		
ВБИЗ, включая второй первичный рак не молочной железы		
Число (%) пациентов с явлением	189 (7.9%)	230 (9.6%)
ОР [95% ДИ]	0.82 [0.68; 0.99]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.0430	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	93.5 [92.5; 94.5]	92.5 [91.4; 93.6]
Выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) **		
Число (%) пациентов с явлением	192 (8.0%)	236 (9.8%)
ОР [95% ДИ]	0.81 [0.67; 0.98]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.0327	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	93.4 [92.4; 94.4]	92.3 [91.2; 93.4]
Общая выживаемость (ОВ)³		
Число (%) пациентов с явлением	80 (3.3%)	89 (3.7%)
ОР [95% ДИ]	0.89 [0.66; 1.21]	
Значение р (логранговый критерий, стратифицированный ¹)	0.4673	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95% ДИ]	97.7 [97.0; 98.3]	97.7 [97.1; 98.3]

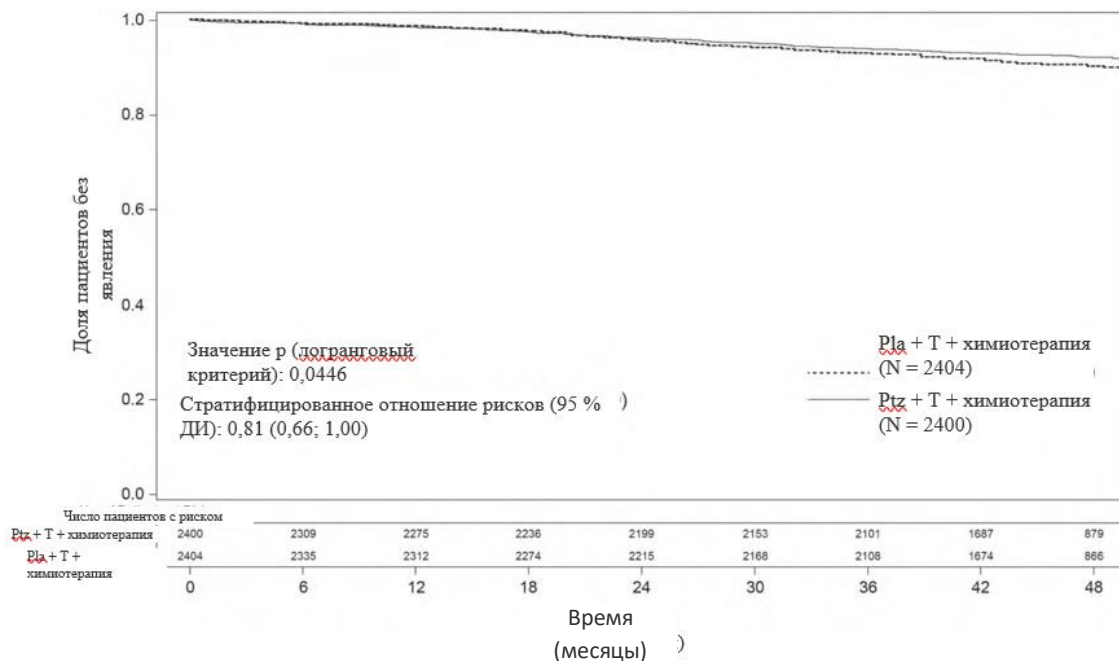
¹ Все анализы, стратифицированные по состоянию лимфатических узлов, версии протокола, гормон-рецепторному статусу и по схеме адьювантной химиотерапии.

² Трехлетняя бессобытийная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана-Мейера.

³ Данные первого промежуточного анализа.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера с данными по ВБИЗ

Кривая Каплана-Мейера для времени до наступления первого явления, необходимого для анализа ВБИЗ (месяцы), по режимам терапии, популяция ИТТ
 Протокол: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



Pla = плацебо; Ptz = пертузумаб, T = трастузумаб.

Расчетный показатель ВБИЗ составил 4 года у 92.3% пациентов в группе, получавшей лечение пертузумабом, и у 90.6% пациентов в группе, получавшей лечение плацебо.

Медиана последующего наблюдения на момент расчета составила 45.4 мес.

Результаты анализа в подгруппах

На момент проведения первичного анализа преимуществы применения пертузумаба были наиболее выраженными в подгруппах пациентов с высоким риском рецидива: у пациентов с поражением лимфатических узлов и с гормон-рецептор-отрицательным заболеванием (см. таблицу 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в подгруппах по состоянию лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Популяция	Число случаев ВБИЗ/общее число (%)		Нестратифицированное ОР (95% ДИ)
	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия	
Статус лимфатических узлов			
Положительный	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62; 0.96)

Отрицательный	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68; 1.86)
Гормон-рецепторный статус			
Отрицательный	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56; 1.04)
Положительный	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66; 1.13)

¹ Заранее определенные анализы в подгруппах, не скорректированные по множественным сравнениям. Таким образом, результаты считают описательными.

Расчетные показатели частоты достижения ВБИЗ в подгруппе с поражением лимфатических узлов составляли 92.0% и 90.2% через 3 года и 89.9% и 86.7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБИЗ в подгруппе без поражения лимфатических узлов составляли 97.5% и 98.4% через 3 года и 96.2 и 96.7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. В гормон-рецептор-отрицательной подгруппе расчетные показатели ВБИЗ составляли 92.8% и 91.2% через 3 года и 91.0% и 88.7% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно. Расчетные показатели ВБИЗ в подгруппе с поражением лимфатических узлов составляли 94.8% и 94.4% через 3 года и 93.0 и 91.6% через 4 года у пациентов, получавших пертузумаб, и пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Исходы, сообщаемые пациентами

Вторичные конечные точки включали оценку сообщенного пациентом общего состояния здоровья, ролевого и физического функционирования, а также наличия симптомов, связанных с лечением, с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. В анализах исходов, сообщаемых пациентами, клинически значимым считалось различие в 10 баллов.

В обеих группах лечения были показаны клинически значимые изменения на фоне химиотерапии по показателям физического функционирования, общего состояния здоровья и баллов тяжести диареи. На тот момент среднее снижение относительно исходного показателя физического функционирования составляло -10.7 (95% ДИ от -11.4 до -10.0) в группе терапии пертузумабом и -10.6 (95% ДИ от -11.4 до -9.9) в группе плацебо, а снижение показателя общего состояния здоровья — -11.2 (95% ДИ от -12.2 до -10.2) в группе терапии пертузумабом и -10.2 (95% ДИ от -11.1 до -9.2) в группе плацебо. Наблюдалось увеличение балла симптомов диареи до +22.3 (95% ДИ 21.0; 23.6) в группе терапии пертузумабом и +9.2 (95% ДИ 8.2; 10.2) в группе плацебо.

Впоследствии, во время таргетной терапии, в обеих группах было отмечено возвращение показателей физического функционирования и общего состояния здоровья к исходным значениям. В группе терапии пертузумабом было отмечено возвращение к исходным значениям балла симптомов диареи после HER2-таргетной терапии. Добавление пертузумаба к трастузумабу и химиотерапии не повлияло на общее ролевое функционирование пациентов в течение исследования.

Метастатический рак молочной железы

Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

CLEOPATRA (WO20698) представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы с участием 808 пациентов с HER2-положительным метастатическим или местно-рецидивирующим неоперабельным раком молочной железы. Не были включены пациенты с клинически значимыми факторами риска развития осложнений со стороны сердца (см. раздел 4.4.). Данные о влиянии пертузумаба на метастазы в головной мозг отсутствуют по причине исключения пациентов с метастазами в головной мозг. Имеется очень ограниченное количество данных по пациентам с неоперабельным местно-рецидивирующим раком. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 для получения плацебо + трастузумаб + доцетаксел или пертузумаба + трастузумаб + доцетаксел.

Пертузумаб и трастузумаб применяли в стандартных дозах по 3-недельной схеме лечения. Пациенты получали терапию пертузумабом и трастузумабом до прогрессирования заболевания, отзыва согласия на участие в исследовании или возникновения неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили в начальной дозе 75 мг/м² путем внутривенной инфузии каждые три недели в течение по меньшей мере 6 циклов. Доза доцетаксела могла быть увеличена до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы.

Первичной конечной точкой исследования являлась ВБП, оцениваемая независимым экспертным учреждением (НЭУ) и определяемая как время от даты рандомизации до даты прогрессирования заболевания или смерти (по любой причине), если смерть наступала в течение 18 недель после последней оценки опухоли. Вторичными конечными точками оценки эффективности являлись ОВ, ВБП (по оценке исследователем), частота объективного ответа (далее по тексту — ЧОО), длительность ответа и время до прогрессирования симптомов в соответствии с Опросником для оценки качества жизни FACT B.

Приблизительно у половины пациентов в каждой группе лечения наблюдалось гормон-рецептор-положительное заболевание (т. е. ER-положительное и/или PgR-

положительное), а приблизительно половина пациентов в каждой группе лечения ранее получали адъювантную или неадъювантную терапию. Большинство пациентов ранее получали терапию антрациклином, а 11% пациентов ранее получали трастузумаб. В общей сложности, 43% пациентов в обеих группах лечения ранее получали лучевую терапию. Медиана исходного показателя ФВЛЖ составляла 65.0% (диапазон 50–88%) у пациентов в обеих группах.

Результаты оценки эффективности, полученные в исследовании CLEOPATRA, приведены в таблице 8. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение ВВП по оценке НЭУ в группе терапии пертузумабом в сравнении с группой, получавшей плацебо. Результаты ВВП по оценке исследователем были сходны с показателями ВВП по оценке НЭУ.

Таблица 8. Резюме по эффективности для исследования CLEOPATRA

Показатель	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел, n = 406	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 402	ОР (95% ДИ)	Значение p
ВВП (независимая оценка) — первичная конечная точка *				
Число пациентов с явлением	242 (59%)	191 (47.5%)	0.62	< 0.0001
Медиана, мес.	12.4	18.5	[0.51; 0.75]	
Общая выживаемость — вторичная конечная точка **				
Число пациентов с явлением	221 (54.4%)	168 (41.8%)	0.68	0.0002
Медиана, мес.	40.8	56.5	[0.56; 0.84]	
Частота объективного ответа (ЧОО) ^λ — вторичная конечная точка				
Число пациентов с поддающимся измерению заболеванием	336	343		0.0011
Пациенты с ответом на лечение— ***	233 (69.3%)	275 (80.2%)	Различие в ЧОО: 10.8% [4.2; 17.5]	
(95% ДИ для ЧОО)	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]		
Полный ответ (ПО)	14 (4.2%)	19 (5.5%)		
Частичный ответ (ЧО)	219 (65.2%)	256 (74.6%)		
Стабильное заболевание (СЗ)	70 (20.8%)	50 (14.6%)		
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	28 (8.3%)	13 (3.8%)		
Длительность ответа— †[^]				
n =	233	275		

Медиана, недель	54.1	87.6		
95% ДИ для медианы	[46; 64]	[71; 106]		

* Первичный анализ выживаемости без прогрессирования, дата завершения сбора данных 13 мая 2011 года

** Итоговая общая выживаемость, обусловленная событиями, дата завершения сбора данных 11 февраля 2014 г.

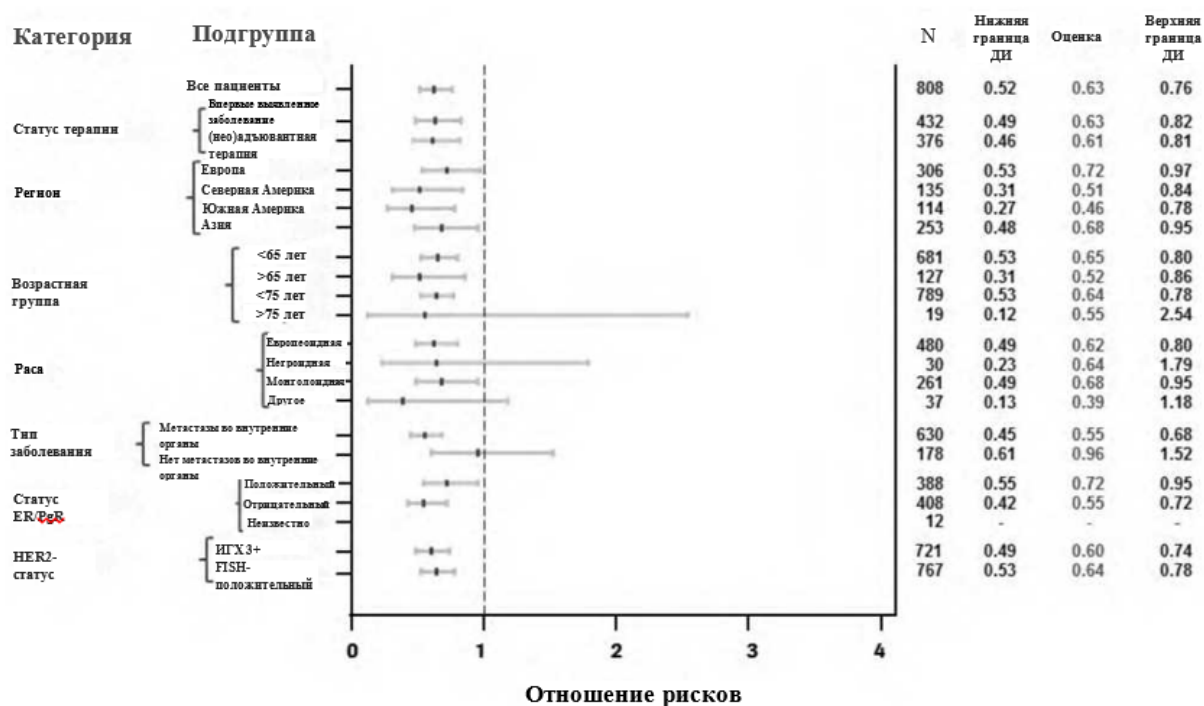
*** Пациенты с наилучшим общим ответом, т.е. с подтвержденным ПО или ЧО согласно критериям RECIST

† Оценено у пациентов с наилучшим общим ответом, включая ПО и ЧО

^ Частоту объективного ответа и длительность ответа определяли с учетом результатов оценок опухоли, проанализированных НЭУ

Сходные результаты были получены в заранее определенных подгруппах пациентов, включая подгруппы, выделенные по признакам региона и полученной ранее адъювантной/неоадъювантной терапии или наличия впервые выявленного метастатического рака молочной железы (см. рисунок 2). В ходе ретроспективного поискового анализа было установлено, что у пациентов, ранее получавших трастузумаб (n = 88), отношение рисков для ВВП по оценке НЭУ составляло 0.62 (95% ДИ 0.35–1.07), в сравнении с 0.60 (95% ДИ 0.43–0.83) у пациентов, получавших предшествующую терапию, не включавшую трастузумаб (n = 288).

Рисунок 2. ВВП по оценке НЭУ по подгруппам пациентов

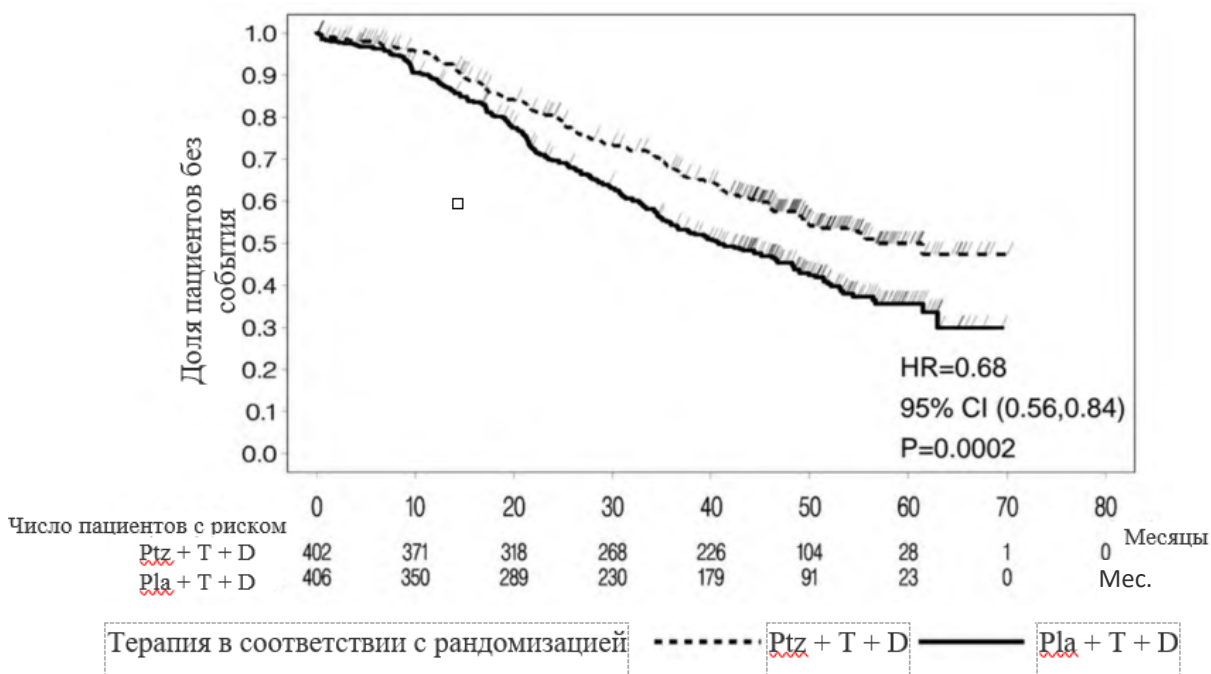


Окончательный анализ ОВ, обусловленный событиями, был проведен после смерти 389 пациентов (221 пациент в группе плацебо и 168 пациентов в группе пертузумаба). Было

сохранено статистически значимое преимущество по показателю ОВ в пользу группы терапии пертузумабом, ранее наблюдавшееся в промежуточном анализе ОВ (проведенном через один год после первичного анализа) ($OR = 0.68$; $p = 0.0002$, логранговый критерий). Медиана времени до наступления смерти составляла 40.8 месяца в группе плацебо и 56.5 месяца в группе терапии пертузумабом (см. таблицу 7, рисунок 3).

Описательный анализ ОВ, проведенный в конце исследования, когда 515 пациентов умерли (280 пациентов в группе, получавшей лечение плацебо, и 235 пациентов в группе, получавшей лечение пертузумабом), продемонстрировал, что статистически значимое улучшение ОВ говорило в пользу группы, получавшей лечение пертузумабом. Оно сохранялось в течение длительного периода времени после медианы последующего наблюдения 99 мес. ($OR = 0,69$, $p < 0.0001$, логранговый критерий; медиана времени до наступления смерти 40.8 месяца [группа, получавшая лечение плацебо] по сравнению с 57.1 месяца [группа, получавшая лечение пертузумабом]). Выживаемость, оцененная в точке через 8 лет наблюдения, составляла 37% в группе, получавшей лечение пертузумабом, и 23% в группе, получавшей плацебо.

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера, на котором представлены данные, касающиеся общей выживаемости



Статистически значимых различий между двумя группами лечения в плане качества жизни, связанного с состоянием здоровья, которое оценивали с помощью опросника FACT-B TOI-PFB, обнаружено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Экспозиции пертузумаба и трастузумаба после подкожного введения препарата Фесго (нагрузочной дозы 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба с последующим введением 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба каждые 3 недели) в опорном клиническом исследовании представлены в таблице 9. Фармакокинетические результаты для первичной конечной точки минимальной концентрации (C_{trough}) пертузумаба в цикле 7 (до введения в цикле 8) показали отсутствие превосходства в/в пертузумаба (геометрическое среднее 72.4 мкг/мл) по сравнению с пертузумабом в составе препарата Фесго (геометрическое среднее 88.7 мкг/мл). Соотношение геометрических средних для пертузумаба в составе препарата Фесго и в/в пертузумаба составило 1.22 (90% доверительный интервал (ДИ): 1.14-1.31). Нижняя граница двустороннего 90% ДИ для соотношения геометрических средних пертузумаба в составе препарата Фесго и в/в пертузумаба составила 1.14, то есть была выше заранее определенного предела 0.8.

Фармакокинетические результаты для вторичной конечной точки C_{trough} трастузумаба в цикле 7 (до введения в цикле 8) показали отсутствие превосходства в/в трастузумаба (геометрическое среднее 43.2 мкг/мл) по сравнению с трастузумабом в составе препарата Фесго (геометрическое среднее 57.5 мкг/мл). Соотношение геометрических средних для трастузумаба в составе препарата Фесго и в/в трастузумаба составило 1.33 (90% ДИ: 1.24-1.43).

Популяционная фармакокинетическая модель пертузумаба с линейным выведением из центральной камеры была спроектирована с использованием объединенных фармакокинетических данных по пертузумабу в составе препарата Фесго и в/в пертузумабу. Эти данные были получены в опорном клиническом исследовании и использовались для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций пертузумаба после подкожного введения препарата Фесго и в/в введения пертузумаба. Популяционная фармакокинетическая модель с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры была спроектирована с использованием объединенных фармакокинетических данных из исследования по сравнению трастузумаба для подкожного (п/к) введения и в/в трастузумаба для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций после в/в или п/к введения трастузумаба у пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы. Фармакокинетический анализ с использованием описанной популяционной фармакокинетической модели показал отсутствие влияния пертузумаба в составе препарата Фесго на фармакокинетику трастузумаба в составе препарата Фесго, поскольку

фармакокинетика трастузумаба в составе препарата Фесго и фармакокинетика п/к трастузумаба были сходными.

Спрогнозированные с помощью популяционной фармакокинетики экспозиции пертузумаба и трастузумаба представлены в таблице 9.

Таблица 9. Экспозиции пертузумаба и трастузумаба (средние 5^й–95^й перцентили) после подкожного введения препарата Фесго или в/в введения пертузумаба или трастузумаба^а

Показатель		Пертузумаб в составе препарата Фесго	В/в пертузумаб	Трастузумаб в составе препарата Фесго ^б	В/в трастузумаб ^б
C _{trough} (мкг/мл)	Цикл 5	85.1 (48.7–122.5)	74.9 (47.8–99.8)	27.7 (13.6–43.2)	31.4 (21.1–50.9)
	Цикл 7	88.9 (51.8–142.5)	78.5 (41.3–114.9)	57.5 (27.2–92.7)	44.9 (29.7–76.2)
Максимальная концентрация (C _{max}) (мкг/мл)	Цикл 5	106.5 (62.9–152.6)	304.8 (191.1–409.7)	44.6 (31.0–63.1)	172.9 (133.7–238.9)
	Цикл 7	149.5 (88.5–218.5)	225.9 (158.5–301.8)	117.3 (72.2–166.6)	169.1 (130.6–238.9)
Площадь под кривой концентрация-время (AUC ₀₋₂₁ сутки) (мкг/мл•сутки))	Цикл 5	2306.9 (1388.4–3376.2)	2519.7 (1898.4–3138.9)	1023.8 (634.3–1442.6)	1341.0 (1033.1–2029.0)
	Цикл 7	2569.3 (1487.4–3786.1)	2454.3 (1561.4–3346.1)	1838.7 (1024.3–2715.5)	1668.6 (1264.7–2576.9)

^а Первую дозу препарата Фесго, в/в пертузумаба и трастузумаба, вводили в цикле 5.

^б Для симуляции фармакокинетики трастузумаба использовали популяционную фармакокинетическую модель согласно данным исследования по сравнению в/в трастузумаба и п/к трастузумаба.

Абсорбция

Средняя C_{max} в сыворотке крови и время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) для пертузумаба в составе препарата Фесго составили 157 мкг/мл и 3.82 суток соответственно. На основании популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность составила 0.712, а степень всасывания первого порядка (K_a) – 0.348 1/сутки.

Средняя C_{max} в сыворотке крови и T_{max} для трастузумаба в составе препарата Фесго составили 114 мкг/мл и 3.84 суток соответственно. На основании популяционного фармакокинетического анализа абсолютная биодоступность составила 0.771, а K_a – 0.404 1/сутки.

Распределение

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, объем распределения пертузумаба в составе препарата Фесго в центральной камере (V_c) составляет 2.77 л у среднестатистического пациента.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, объем распределения п/к трастузумаба в центральной камере (V_c) составляет 2.91 л у среднестатистического пациента.

Биотрансформация

Метаболизм препарата Фесго специально не изучался. Антитела выводятся преимущественно путем катаболизма.

Элиминация

На основании популяционного фармакокинетического анализа клиренс пертузумаба в составе препарата Фесго составил 0.163 л/сутки, период полувыведения ($t_{1/2}$) – приблизительно 24.3 суток.

На основании популяционного фармакокинетического анализа линейный клиренс п/к трастузумаба составил 0.111 л/сутки.

Установлено, что трастузумаб достигает концентраций <1 мкг/мл через 7 месяцев после введения последней дозы у $\geq 95\%$ пациентов. Это составляет около 3% от популяционной рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии ($C_{\min,ss}$) или соответствует выведению $\sim 97\%$ препарата.

Пациенты пожилого возраста

Исследований по изучению фармакокинетики препарата Фесго у пациентов пожилого возраста не проводилось.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа пертузумаба в составе препарата Фесго и в/в пертузумаба возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа п/к или в/в трастузумаба возраст не влияет на распределение трастузумаба.

Почечная недостаточность

Специального исследования фармакокинетики препарата Фесго у пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

На основании популяционного фармакокинетического анализа пертузумаба в составе препарата Фесго и в/в пертузумаба было показано, что нарушение функции почек не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба, однако данные по пациентам с

нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, включенные в популяционный фармакокинетический анализ, ограничены.

По данным популяционного фармакокинетического анализа п/к и в/в трастузумаба нарушение функции почек не влияет на распределение трастузумаба.

Печеночная недостаточность

Специального исследования фармакокинетики препарата Фесго у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

Дети

Исследований по изучению фармакокинетики препарата Фесго у пациентов детского возраста не проводилось.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Специальных исследований с комбинацией п/к пертузумаба, трастузумаба и вортигалуридазы альфа не проводилось.

Пертузумаб

Специальных исследований фертильности у животных для оценки эффектов препарата Фесго не проводилось. В исследовании токсичности при повторном введении препарата нельзя было сделать окончательные выводы по нежелательному воздействию на репродуктивные органы самцов яванской макаки.

Исследования репродуктивной токсичности были проведены у беременных яванских макак (с 19-го по 50-й дни гестации (ДГ)). Начальные дозы составляли 30–150 мг/кг. Затем препарат вводили один раз в две недели в дозах 10–100 мг/кг. В результате введения препарата в указанных дозах были достигнуты клинически значимые уровни экспозиции, в 2.5–20 раз превышающие уровень экспозиции у человека при получении рекомендованной дозы для п/к введения, исходя из значений C_{max} . При в/в введении пертузумаба в период с ДГ 19 по ДГ 50 (период органогенеза) наблюдалось эмбриотоксическое воздействие с дозозависимым увеличением гибели эмбрионов и плодов в период с ДГ 25 по ДГ 70. Частота новых случаев гибели эмбрионов и плодов составляла 33, 50 и 85% у беременных самок обезьян, которым вводили пертузумаб два раза в неделю в дозах 10, 30 и 100 мг/кг соответственно (в 4–35 раз выше рекомендованной для человека дозы, исходя из значений C_{max}). После выполнения кесарева сечения на ДГ 100 во всех группах доз пертузумаба были обнаружены маловодие, уменьшение относительной массы легких и почек и микроскопические признаки гипоплазии почек, соответствующие задержке развития почек. Кроме того, вследствие ограничения роста плода на фоне маловодия также были обнаружены гипоплазия легких (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг и в 1 из 2 случаев в группе

дозы 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг), истончение стенки желудочка (в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг) и незначительные дефекты скелета (внешние — в 3 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг). Пертузумаб был обнаружен у потомства во всех группах, получавших препарат. Уровни экспозиции составляли от 29 до 40% от уровней в сыворотке крови у матерей на ДГ 100. Переносимость пертузумаба для п/к (250 мг/кг/неделя в течение 4 недель) и в/в введения (до 150 мг/кг/неделя в течение до 26 недель) у яванских макаков (вид, у которого происходит связывание с рецептором HER2) была хорошей, за исключением развития диареи. При введении в/в пертузумаба в дозах 15 мг/кг и выше была зарегистрирована легкая рецидивирующая диарея, связанная с лечением. Результатом длительного применения препарата (26 еженедельных доз) в подгруппе обезьян стали эпизоды тяжелой секреторной диареи. Проводили поддерживающую терапию диареи (за исключением одного животного (50 мг/кг/доза), которое было умерщвлено), в том числе путем восстановления объема жидкости, вводимой в/в.

Трастузумаб

Были проведены исследования репродуктивной функции у яванских макаков с в/в введением доз, до 16 раз превышающих недельную поддерживающую дозу трастузумаба в составе препарата Фесго (600 мг/кг). В этих исследованиях не было выявлено признаков нарушения фертильности или вредного воздействия на плод. Перенос трастузумаба через плаценту наблюдали во время раннего (с 20-го по 50-й ДГ) и позднего (со 120-го по 150-й ДГ) периода развития плода.

Никаких проявлений острой токсичности или токсичности, связанной с многократным введением препарата, в исследованиях продолжительностью до 6 месяцев, а также репродуктивной токсичности в исследованиях тератогенности, женской фертильности или токсичности на поздних сроках гестации/прохождения через плаценту не обнаружено.

Трастузумаб не является генотоксичным. Изучение трегалозы, основного вспомогательного вещества в составе препарата, не выявило признаков токсичности.

Долгосрочных исследований у животных с целью установления канцерогенного потенциала трастузумаба или его влияния на мужскую фертильность не проводили.

В исследовании, проведенном в период лактации, яванским макакам вводили в/в трастузумаб в дозах, до 16 раз превышающих поддерживающую дозу трастузумаба для человека (600 мг) в составе препарата Фесго, и было показано, что трастузумаб выделяется в грудное молоко в послеродовом периоде. Внутриутробное воздействие трастузумаба и его присутствие в сыворотке крови детенышей обезьян не оказали никакого негативного влияния на их рост или развитие с момента рождения до 1 месяца

жизни.

Гиалуронидаза

Гиалуронидаза обнаружена в большинстве тканей организма человека. Данные доклинических исследований рекомбинантной человеческой гиалуронидазы показали, что специфическая угроза для людей отсутствует, учитывая стандартные исследования токсичности при повторном введении, включая конечные точки для оценки фармакологической безопасности. Исследования репродуктивной токсичности, проведенные с воргиалуронидазой альфа, показали наличие эмбриофетальной токсичности у мышей при высокой системной экспозиции, но не показали тератогенного потенциала.

Для трастузумаба в лекарственной форме для п/к введения было проведено исследование с однократным введением у кроликов и 13-недельное исследование токсичности при повторном введении у яванских макаков. Исследование у кроликов было проведено для целенаправленного изучения вопросов местной переносимости. Было проведено 13-недельное исследование, чтобы подтвердить, что переход на п/к путь введения и использование такого вспомогательного вещества, как воргиалуронидаза альфа, не влияют на характеристики безопасности трастузумаба. Трастузумаб для п/к введения обладал хорошей местной и системной переносимостью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

Сахароза

Полисорбат 20

L-метионин

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Фесго является готовым к использованию раствором для инъекций, который не нужно растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

6.3. Срок годности (срок хранения)

18 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для подкожного введения 600 мг+600 мг/10 мл

По 600 мг+600 мг/10 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Раствор для подкожного введения 1200 мг+600 мг/15 мл

По 1200 мг+600 мг/15 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Обращение с препаратом

Перед введением раствор препарата Фесго следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. При обнаружении механических включений или изменения окраски раствор следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Не встряхивать.

Флакон с препаратом используется только однократно. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Так как раствор препарата Фесго не содержит антимикробного консерванта, с микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после его переноса из флакона в шприц.

После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу-переходник на закрывающий колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Следует наклеить на шприц отрывную часть этикетки флакона. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу

непосредственно перед введением с корректировкой объема раствора до 10 мл (600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба) или 15 мл (1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба). Не отмечалось признаков несовместимости препарата Фесго с полипропиленом, поликарбонатом, полиуретаном, полиэтиленом, поливинилхлоридом и фторированным этилен-полипропиленом.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препараты с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- иглы и шприцы нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «Акти Групп»

0015, г. Ереван, ул. Дзорапи, д. 70/3, 4 этаж

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фесго доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.