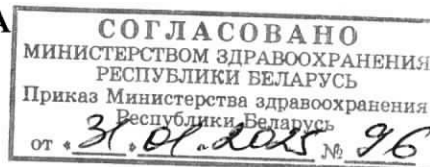


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фесго, 600 мг/600 мг, раствор для подкожного введения
Фесго, 1 200 мг/600 мг, раствор для подкожного введения

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Фесго, раствор для подкожного введения 600 мг/600 мг

Один флакон раствора 10 мл содержит 600 мг пертузумаба и 600 мг трастузумаба.
Один мл раствора содержит 60 мг пертузумаба и 60 мг трастузумаба.

Фесго, раствор для подкожного введения 1 200 мг/600 мг

Один флакон раствора 15 мл содержит 1 200 мг пертузумаба и 600 мг трастузумаба.
Один мл раствора содержит 80 мг пертузумаба и 40 мг трастузумаба.

Пертузумаб и трастузумаб представляют собой гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина (Ig) G1, получаемые в клетках млекопитающих (яичников китайского хомячка) методом рекомбинантных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК).

Полный список вспомогательных веществ см. 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**

Рак молочной железы на ранней стадии (РРМЖ)

Фесго показан для применения в комбинации с химиотерапией для:

- неоадьювантного лечения взрослых пациентов с HER2-положительным, местнораспространенным, воспалительным или раком молочной железы на ранней стадии с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1)
- адьювантного лечения взрослых пациентов с HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии с высоким риском рецидива (см. раздел 5.1)

Метастатический рак молочной железы (МРМЖ)

Фесго показан для применения в комбинации с доцетакселом для лечения взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим неоперабельным раком молочной железы, не получавших предшествующую анти-HER2 терапию или химиотерапию для лечения метастатического заболевания.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение Фесго должно назначаться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов. Фесго должен вводиться медицинским работником, обученным лечению анафилаксии, в условиях немедленного доступа к реанимации (см. раздел 4.4).

Для предотвращения ошибок применения лекарственного препарата важно проверять маркировку флакона, чтобы убедиться, что готовится и вводится именно Фесго.

Пациенты, которые в настоящее время получают внутривенно пертузумаб и трастузумаб, могут перейти на Фесго.

Переход лечения с внутривенного пертузумаба и трастузумаба на Фесго (или наоборот) изучалось в исследовании MO40628 (см. разделы 4.8 и 5.1).

Режим дозирования

Пациенты, получающие Фесго, должны иметь HER2-положительный статус опухоли, определяемый как оценка 3+ по результатам иммуногистохимического анализа (ИГХ) и/или отношение $\geq 2,0$ по результатам гибридизации *in situ* (ISH) согласно оценке с использованием валидированного анализа.

Для обеспечения правильности и воспроизводимости результатов тестирования должно проводиться в специализированной лаборатории, которая может обеспечивать валидацию тестирования. Полную инструкцию по проведению анализа и интерпретации результатов см. в инструкции валидированных анализов на HER2-статус.

Рекомендации по дозированию Фесго при раке молочной железы на ранней стадии и метастатическом раке молочной железы см. в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендуемый способ применения и дозы Фесго

	Доза (вне зависимости от массы тела)	Приблизительная продолжительность подкожной инъекции	Продолжительность наблюдения ^{ab}
Нагрузочная доза	1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба	8 минут	30 минут
Поддерживающая доза (один раз в 3 недели)	600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба	5 минут	15 минут

^a Пациентов следует наблюдать на предмет развития инъекционных реакций и реакций гиперчувствительности.

^b Период наблюдения должен быть начат после введения Фесго и завершен до любого последующего введения химиотерапевтических препаратов.

У пациентов, получающих таксаны, Фесго следует вводить перед таксанами.

При применении с Фесго рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² с последующим повышением дозы до 100 мг/м² в зависимости от выбранного режима лечения и переносимости начальной дозы. В качестве альтернативного варианта доцетаксел можно применять в дозе 100 мг/м² один раз в 3 недели с самого начала, также в зависимости от выбранного режима лечения. При применении режима на основе карбоплатина рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в течение всего периода лечения (без

увеличения дозы). При применении с Фесго в условиях адъювантной терапии рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² один раз в неделю в течение 12 недельных циклов.

При применении режима на основе антрациклинов Фесго следует вводить после завершения полного курса антрациклинов (см. раздел 4.4).

Метастатический рак молочной железы

Фесго следует применять в комбинации с доцетакселом. Применение Фесго можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития не поддающейся лечению токсичности, даже если применение доцетаксела прекращено (см. раздел 4.4).

Рак молочной железы на ранней стадии

В условиях неадъювантной терапии Фесго следует применять в течение 3–6 циклов в комбинации с химиотерапией в рамках полного режима лечения рака молочной железы на ранней стадии (см. раздел 5.1).

В условиях адъювантной терапии Фесго следует применять в совокупности в течение одного года (до 18 циклов или до рецидива заболевания или не поддающейся лечению токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше) в рамках полного режима лечения рака молочной железы на ранней стадии и вне зависимости от времени проведения хирургического лечения. Лечение должно включать стандартную химиотерапию на основе антрациклинов и/или таксанов. Применение Фесго следует начинать в день 1 первого цикла, содержащего таксаны, и продолжать применение даже после прекращения химиотерапии.

Просроченные или пропущенные дозы

Если период времени между двумя последующими инъекциями составляет:

- менее 6 недель, следует применить поддерживающую дозу Фесго 600 мг/600 мг как можно быстрее. Затем следует продолжать применение один раз в 3 недели.
- 6 недель или более, следует применить нагрузочную дозу Фесго 1 200 мг/600 мг. После этого следует продолжать применение поддерживающей дозы Фесго 600 мг/600 мг один раз в 3 недели.

Коррекция дозы

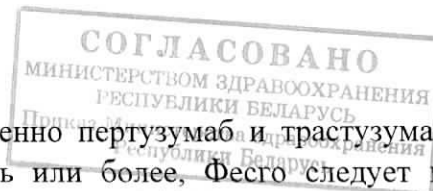
Снижение дозы Фесго не рекомендуется. По усмотрению врача может потребоваться прекращение применения Фесго.

Пациенты могут продолжать лечение в периоды обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, однако в такой период пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития нейтропении как осложнения.

Информацию о корректировке доз доцетаксела и других химиотерапевтических препаратов см. в соответствующих общих характеристиках лекарственного препарата (ОХЛП).

Переход с внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба на Phesgo

- Пациентам, получающим внутривенно пертузумаб и трастузумаб менее чем через 6 недель с момента последней дозы, Фесго следует вводить в качестве поддерживающей дозы 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба и затем каждые 3 недели для последующих введений.



Phesgo BY IMPU 2.0

- Пациентам, получающим внутривенно пертузумаб и трастузумаб, когда с момента последней дозы прошло 6 недель или более, Фесго следует вводить в качестве нагрузочной дозы 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба, а затем в поддерживающей дозе 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба каждые 3 недели для последующих введений.

НД РБ

Дисфункция левого желудочка

9595 - 2021

При возникновении любых признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности следует отложить применение Фесго не менее чем на 3 недели. При подтверждении симптоматической сердечной недостаточности применение Фесго следует прекратить (подробную информацию см. в разделе 4.4).

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

До начала лечения пациенты должны иметь фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 50\%$. Применение Фесго следует отложить не менее чем на 3 недели в следующих случаях:

- снижение ФВЛЖ до уровня менее 40 %
- ФВЛЖ 40–45 % при снижении на $\geq 10\%$ в сравнении со значением до начала лечения.

Применение Фесго можно возобновить, если ФВЛЖ восстановилась до уровня $>45\%$ или до 40–45% при снижении уровня ФВЛЖ $<10\%$ в сравнении со значением до начала лечения.

Пациенты с раком молочной железы на ранней стадии

До начала лечения пациенты должны иметь ФВЛЖ $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ после завершения антрациклинового компонента химиотерапии при его применении).

Применение Фесго следует отложить не менее чем на 3 недели в случае снижения ФВЛЖ до уровня менее 50 % при снижении показателя $\geq 10\%$ в сравнении со значением до начала лечения.

Применение Фесго можно возобновить, если ФВЛЖ восстановилась до $\geq 50\%$ или при снижении показателя $<10\%$ в сравнении со значением до начала лечения.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Общие различия эффективности Фесго у пациентов ≥ 65 и < 65 лет не наблюдались. Коррекция дозы Фесго для пациентов ≥ 65 лет не требуется. Данные о применении у пациентов > 75 лет ограничены.

Оценку безопасности у пожилых пациентов см. в разделе 4.8.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы Фесго для пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек не требуется. Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек не могут быть даны рекомендации по дозированию вследствие ограниченных данных по фармакокинетике (ФК) (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность Фесго у пациентов с нарушением функции печени не изучены. Маловероятно, что пациентам с нарушением функции печени потребуется корректировка дозы. Рекомендации по специфической корректировке дозы отсутствуют (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность Фесго у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены. Опыт соответствующего применения Фесго у пациентов детского возраста по показанию «рак молочной железы» отсутствует.

Способ применения

Фесго следует применять только в виде подкожной инъекции. Фесго не предназначен для внутривенного применения.

Места инъекции следует чередовать (только левое и правое бедро). Новую инъекцию следует проводить на расстоянии не менее 2,5 см от предыдущего места инъекции, на здоровом участке кожи без покраснений, кровоподтеков, болезненных участков или уплотнений. Дозу не следует делить на два шприца или распределять на два места инъекции. Во время курса лечения Фесго инъекции других лекарственных препаратов для подкожного введения следует проводить в других местах.

Нагрузочную дозу и поддерживающую дозу следует вводить в течение 8 и 5 минут, соответственно.

Рекомендованные периоды наблюдения на случай развития инъекционных реакций составляют 30 минут после завершения введения нагрузочной дозы Фесго и 15 минут – после завершения введения поддерживающей дозы (см. разделы 4.4 и 4.8).

Инъекционные реакции

Если у пациента наблюдаются инъекционные симптомы, инъекцию можно замедлить или временно прекратить (см. разделы 4.4 и 4.8). Для облегчения системных симптомов можно назначать кислородотерапию, бета-агонисты, антигистаминные препараты, быстрое внутривенное введение жидкости и жаропонижающие препараты.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Следует немедленно полностью прекратить инъекцию, если у пациента наблюдается реакция 4 степени по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазм или острый респираторный дистресс-синдром (см. разделы 4.4 и 4.8).

Инструкцию по применению лекарственного препарата и обращению с ним до введения см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ указаны в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении



Прослеживаемость

С целью улучшения контроля применения биологических лекарственных препаратов необходимо четко фиксировать название и номер серии введенного препарата в медицинской документации.

Дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность)

При применении лекарственных препаратов, блокирующих активность HER2, включая пертузумаб и трастузумаб, были зарегистрированы случаи снижения ФВЛЖ. Частота случаев симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (ДЛЖ [застойная сердечная недостаточность]) была выше у пациентов, получавших пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, в сравнении с пациентами, получавшими трастузумаб и химиотерапию. В условиях адъювантной терапии большинство зарегистрированных случаев клинически выраженной сердечной недостаточности были у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклинов (см. раздел 4.8). Согласно данным исследований пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, пациенты, ранее получавшие антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, могут иметь более высокий риск снижения ФВЛЖ.

Пациенты с серьезными заболеваниями сердца или нарушениями сердечной функции в анамнезе, с желудочковой аритмией в анамнезе или факторами риска желудочковой аритмии не включались в опорное исследование FEDERICA (нео-)адъювантной терапии РРМЖ с применением Фесго.

Применение Фесго не изучалось у следующих пациентов: у пациентов с ФВЛЖ до начала лечения < 55 % (РРМЖ) или < 50 % (МРМЖ); с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) в анамнезе; с заболеваниями, которые могут нарушать функцию левого желудочка, такие как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезная сердечная аритмия, требующая лечения, или при совокупном предшествующем воздействии антрациклинов в дозе > 360 мг/м² доксорубицина или его эквивалента. Также применение пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией не изучалось у пациентов со снижением ФВЛЖ < 50 % во время предшествующей адъювантной терапии с применением трастузумаба.

Оценку ФВЛЖ следует проводить до начала применения Фесго и через регулярные промежутки времени во время лечения (например, один раз во время неоадъювантной терапии и один раз в 12 недель во время адъювантной терапии и лечения метастатического заболевания) для подтверждения нормальных значений ФВЛЖ. Если произошло снижение ФВЛЖ, как указано в разделе 4.2, без последующего улучшения или с еще большим снижением при динамической оценке, настоятельно рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении применения Фесго, за исключением случаев, когда польза для конкретного пациента перевешивает риски.

Перед применением Фесго с антрациклинами следует тщательно изучить риск сердечной недостаточности и сопоставить его с медицинскими потребностями конкретного пациента. На основании фармакологического действия HER2-таргетных препаратов и антрациклинов можно ожидать, что риск кардиотоксичности будет выше при сопутствующем применении Фесго и антрациклинов, чем при последовательном применении.

Последовательное применение Фесго (в комбинации с таксанами) после двух доксорубицин-содержащих антрациклиновых режимов было оценено в исследовании FEDERICA.

9595 - 2021

Последовательное применение пертузумаба для внутривенного введения⁶ (в комбинации с трастузумабом и таксанами) после нескольких эпирубицин- или доксорубицин-содержащих антрациклиновых режимов было оценено в исследованиях APHINITY и BERENICE. Данные о безопасности сопутствующего применения пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и антрациклином ограничены. В исследовании TRYPHAENA пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом применялся одновременно с эпирубицином в рамках режима FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) (см. разделы 4.8 и 5.1). Лечение получали только пациенты, ранее не получавшие химиотерапию, при этом суммарная доза эпирубина была низкой (до 300 мг/м²). В данном исследовании кардиологическая безопасность была сопоставима с наблюдаемой у пациентов, получавших тот же режим, однако с последовательным применением пертузумаба (после химиотерапии FEC).

Инъекционные/инфузионные реакции (ИР)

Фесго был связан с развитием инъекционных реакций (см. раздел 4.8). Инъекционные реакции были определены как любые системные реакции с такими симптомами, как лихорадка, озноб, головная боль, вероятно вызванными высвобождением цитокинов, которые развиваются в течение 24 часов после применения Фесго. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами во время и в течение 30 минут после введения нагрузочной дозы, а также во время и в течение 15 минут после введения поддерживающей дозы Фесго. При возникновении значимой инъекционной реакции инъекцию следует замедлить или временно прекратить и назначить соответствующее лечение. Следует провести обследование и вести тщательное наблюдение до полного разрешения признаков и симптомов. Для пациентов с тяжелыми инъекционными реакциями следует рассмотреть необходимость полного прекращения применения препарата. Такая клиническая оценка должна быть основана на степени тяжести предшествующей реакции и ответа на назначенное лечение нежелательной реакции (см. раздел 4.2). Несмотря на отсутствие случаев летального исхода по причине инъекционных реакций при применении Фесго, следует соблюдать осторожность, поскольку при применении пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом для внутривенного введения и химиотерапией были зарегистрированы инъекционные реакции с летальным исходом.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Следует вести тщательное наблюдение пациентов на предмет развития реакций гиперчувствительности. При применении пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и явления с летальным исходом (см. раздел 4.8). Большинство анафилактических реакций возникали в течение первых 6–8 циклов лечения, когда пертузумаб и трастузумаб применялись в комбинации с химиотерапией. Требуется наличие немедленного доступа к лекарственным препаратам для лечения таких реакций, а также к оборудованию для реанимационных мероприятий. В случае развития реакций гиперчувствительности 4 степени по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома следует немедленно полностью прекратить применение Фесго (см. раздел 4.2). Применение Фесго противопоказано пациентам с известной гиперчувствительностью к пертузумабу, трастузумабу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата (см. раздел 4.3).

Фебрильная нейтропения

Пациенты, получающие Фесго в комбинации с таксанами, имеют повышенный риск развития



фебрильной нейтропении.

Пациенты, получающие пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, имеют повышенный риск развития фебрильной нейтропении в сравнении с пациентами, получающими плацебо, трастузумаб и доцетаксел, в особенности в течение первых 3 циклов лечения (см. раздел 4.8). В исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы наименьшее число нейтрофилов было сопоставимым у пациентов в группе пертузумаба, и у пациентов в группе плацебо. Более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов в группе пертузумаба была связана с более высокой частотой мукозита и диареи. Следует рассмотреть необходимость симптоматического лечения мукозита и диареи. После прекращения применения доцетаксела случаи фебрильной нейтропении не регистрировались.

Диарея

Фесго может вызывать тяжелую диарею. Чаще всего диарея возникает при сопутствующем применении таксанов. Пожилые пациенты (≥ 65 лет) имеют более высокий риск развития диареи в сравнении с пациентами более молодого возраста (< 65 лет). Лечение диареи проводится в соответствии со стандартными протоколами и руководствами. Следует рассмотреть возможность раннего вмешательства с применением лоперамида, восполнения жидкости и электролитов, в особенности у пожилых пациентов, а также в случае тяжелой или продолжительной диареи. При отсутствии улучшения состояния пациента следует рассмотреть необходимость временного прекращения применения Фесго. Когда диарея находится под контролем, лечение Фесго можно возобновить.

Явления со стороны легких

В условиях пострегистрационного применения трастузумаба были зарегистрированы тяжелые нежелательные реакции со стороны легких. В некоторых случаях эти явления имели летальный исход. Также были зарегистрированы случаи интерстициального заболевания легких, включая инфильтрат легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, дыхательную недостаточность, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, связанные с интерстициальным заболеванием легких, включают предшествующее или сопутствующее применение других связанных с его развитием противоопухолевых препаратов и видов лечения, таких как таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия. Данные явления могут возникать вместе с инфузионной реакцией или иметь отсроченное начало развития. Пациенты с одышкой в покое по причине осложнений, вызванных распространенными злокачественными новообразованиями и сопутствующими заболеваниями, могут иметь повышенный риск развития явлений со стороны легких. Поэтому Фесго не следует применять у данных пациентов. Следует соблюдать осторожность при пневмоните, в особенности при применении у пациентов, одновременно получающих таксаны.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не

проводились.

Пертузумаб

По результатам промежуточного этапа исследования с участием 37 пациентов с метастатическим раком молочной железы, проведенного в рамках опорного рандомизированного исследования CLEOPATRA, ФК взаимодействие пертузумаба и трастузумаба или пертузумаба и доцетаксела не наблюдалось. По результатам популяционного ФК анализа также не были выявлены подтверждения взаимодействия пертузумаба и трастузумаба или пертузумаба и доцетаксела. Отсутствие взаимодействия лекарственных препаратов было подтверждено ФК данными исследований NEOSPHERE и APHINITY.

Влияние пертузумаба на ФК одновременно применяемых цитотоксических препаратов, доцетаксела, паклитаксела, гемцитабина, капецитабина, карбоплатина и эрлотиниба оценивалось в рамках 5 исследований. Подтверждения ФК взаимодействия пертузумаба и любого из вышеуказанных препаратов не были выявлены. ФК пертузумаба в данных исследованиях была сопоставима с наблюдаемой в исследованиях его применения в качестве монотерапии.

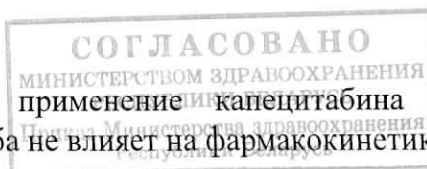
Трастузумаб

Специальные исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились. Клинически значимое взаимодействие трастузумаба и сопутствующих лекарственных препаратов, применяемых в рамках клинических исследований, не наблюдалось.

Влияние трастузумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

ФК данные исследований BO15935 и M77004 с участием женщин с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы демонстрируют, что воздействие паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6- α -гидроксипаклитаксела (РОН) и доксорубицинола (DOL)) не изменялось в присутствии трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг или 4 мг/кг внутривенно с последующим применением дозы 6 мг/кг один раз в 3 недели или 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно, соответственно). Однако, трастузумаб может увеличивать общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезоксидигидродоксорубицинона (D7D)). Биологическая активность D7D и клиническое влияние повышения уровня данного метаболита не установлены.

Данные несравнительного исследования JP16003 применения трастузумаба (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно и 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю) и доцетаксела (60 мг/м² внутривенно) у японок с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, демонстрируют, что сопутствующее применение трастузумаба не оказывало влияния на фармакокинетику разовой дозы доцетаксела. Исследование JP19959 было промежуточным этапом исследования BO18255 (ToGA), проведенного в Японии с участием пациентов мужского и женского пола с распространенным раком желудка, для изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при применении с трастузумабом или без него. Результаты этого этапа исследования демонстрируют, что одновременное применение цисплатина или одновременное применение цисплатина и трастузумаба не оказывало влияния на экспозицию биологически активных метаболитов капецитабина (например, 5-ФУ). Однако, капецитабин продемонстрировал более высокую концентрацию и более длительный период полувыведения при применении в комбинации с трастузумабом. Данные также



демонстрируют, что одновременное применение капецитабина и трастузумаба не влияет на фармакокинетику цисплатина.

ФК данные исследования H4613g/GO01305 с участием пациентов с метастатическим или местнораспространенным неоперабельным HER2-положительным раком демонстрируют, что трастузумаб не влияет на ФК карбоплатина.

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику трастузумаба

При сравнении смоделированных концентраций трастузумаба в сыворотке крови после монотерапии трастузумабом (нагрузочная доза 4 мг/кг и 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и концентраций в сыворотке крови, наблюдаемых у японок с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (исследование JP16003), отсутствовало подтверждение ФК влияния сопутствующего применения доцетаксела на фармакокинетику трастузумаба. Сравнение ФК данных двух исследований фазы II (BO15935 и M77004) и одного исследования III фазы (H0648g), в которых пациенты одновременно получали трастузумаб и паклитаксел, а также двух исследований фазы II, в которых вводился трастузумаб в качестве монотерапии (W016229 и MO16982), проведенных с участием женщин с HER2-положительным МРМЖ, демонстрирует, что средние и минимальные концентрации трастузумаба в сыворотке крови варьировали, однако явного влияния сопутствующего применения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба не наблюдалось.

Сравнение данных по ФК трастузумаба, полученных по результатам исследования M77004, в котором женщины с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы одновременно получали трастузумаб, паклитаксел и доксорубин, с ФК данными исследований, в которых трастузумаб применялся в качестве монотерапии (H0649g) или в комбинации с антрациклином и циклофосфамидом или паклитакселом (исследование H0648g), демонстрирует отсутствие влияния доксорубина и паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Фармакокинетические данные исследования H4613g/GO01305 демонстрируют, что карбоплатин не оказывает влияния на ФК трастузумаба.

Одновременное применение анастрозола не оказывало влияние на фармакокинетику трастузумаба.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста/контрацепция

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время применения Фесго и в течение 7 месяцев после применения последней дозы.

Беременность

В исследованиях на животных пертузумаб продемонстрировал репродуктивную токсичность. Данные о применении пертузумаба у женщин в период беременности ограничены.

По результатам исследований на животных неизвестно, может ли трастузумаб оказывать влияние на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Однако, при пострегистрационном применении у беременных женщин, получавших трастузумаб, были зарегистрированы случаи нарушения развития и/или функции почек у плода, сопровождающиеся маловодием, которые

в некоторых случаях приводили к гипоплазии легких у плода с летальным исходом.

На основании вышеуказанных исследований на животных и опыта пострегистрационного применения, следует избегать применения Фесго в период беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщин, которые забеременели, следует информировать о возможности вреда для плода. Если Фесго применяется у беременной женщины, или если пациентка забеременела во время применения Фесго или в течение 7 месяцев после применения последней дозы Фесго, рекомендуется тщательное наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов.

Грудное вскармливание

Поскольку IgG человека проникает в грудное молоко, а вероятность всасывания и вреда для ребенка неизвестна, женщинам следует воздержаться от грудного вскармливания во время применения Фесго и в течение не менее 7 месяцев после применения последней дозы.

Фертильность

Пертузумаб

Специальных исследований репродуктивной токсичности пертузумаба у животных не проводилось. В исследованиях токсичности многократных доз пертузумаба на яванских макаках нежелательных эффектов на мужские и женские репродуктивные органы в течение 6 месяцев не наблюдалось (см. раздел 5.3).

Трастузумаб

Исследования репродуктивной токсичности трастузумаба на яванских макаках не выявили подтверждений нарушения репродуктивной функции у самок яванских макаков (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фесго оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами (см. раздел 4.8). При наличии инъекционных реакций или головокружения (см. раздел 4.4) пациентам следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами до разрешения симптомов.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) ($\geq 30\%$), зарегистрированными у пациентов, получавших Фесго или пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, были алопеция, диарея, тошнота, анемия, астения и артралгия.

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (СНР) ($\geq 1\%$), зарегистрированными у пациентов, получавших Фесго или пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом, были фебрильная нейтропения, сердечная недостаточность, лихорадка, нейтропения, нейтропенический сепсис, снижение числа нейтрофилов и пневмония.

В целом профиль безопасности Фесго соответствовал изученному профилю безопасности пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом, с дополнительными НР, в виде реакций в месте введения (15,3% и 0,4 %).

В ходе проведения опорного исследования FEDERICA, СНР одинаково распределялись в группе пациентов, получавших Фесго или пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом. Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными реакциями на лекарственное средство, зарегистрированными у пациентов, получавших Фесго или пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом, были: алоpecia (79% в сравнении с 73%), миалгия (27,0% в сравнении с 20,6%) и одышка (12,1% в сравнении с 6%).

Сводная таблица нежелательных реакций

Безопасность пертузумаба в комбинации с трастузумабом была оценена у 3834 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы в рамках опорных исследований CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY и FEDERICA. В целом во всех исследованиях безопасность была сопоставимой, однако частота новых случаев и наиболее частых НР варьировались в зависимости от того, применялся ли пертузумаб в комбинации с трастузумабом с сопутствующим применением противоопухолевых препаратов или без них.

В первой колонке таблицы 2 представлены НР, зарегистрированные в связи с применением пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в рамках указанных ниже опорных клинических исследований (n=3834) и в условиях пострегистрационного применения.

Поскольку пертузумаб применяется в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, трудно установить причинно-следственную связь развития нежелательной реакции с конкретным лекарственным средством. В последних двух колонках представлена подробная информация о НР, зарегистрированных в группе пациентов, получавших Фесго в исследовании FEDERICA (n=243), в ходе проведения которого Фесго применяется с химиотерапевтическим препаратом и в качестве монотерапии.

- Исследование CLEOPATRA, в котором пертузумаб назначался в комбинации с трастузумабом и доцетакселом пациентам с метастатическим раком молочной железы (n = 453)
- Исследования NEOSPHERE (n=309) и TRYPHAENA (n=218), в котором неоадьювантную терапию пертузумабом назначали в комбинации с трастузумабом и химиотерапией пациентам с местнораспространенным, воспалительным или раком молочной железы на ранней стадии
- Исследование APHINITY, в котором адьювантную терапию пертузумабом назначали в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе антрациклинов или не на основе антрациклинов, содержащую таксаны, пациентам с раком молочной железы на ранней стадии (n = 2 364)
- Исследование FEDERICA, в котором Фесго (n = 243) или пертузумаб и трастузумаб для внутривенного введения (n = 247) первично назначали в комбинации с химиотерапией (неоадьювантная фаза) и затем в качестве монотерапии (адьювантная фаза) пациентам с раком молочной железы на ранней стадии

Представленные ниже НР классифицированы по системно-органным классам (СОК) согласно словарию MedDRA и следующим категориям частоты:

- Очень часто ($\geq 1/10$)

- Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Очень редко ($< 1/10\ 000$)
- Частота неизвестна (не может быть определена на основании доступных данных)

В рамках одной категории частоты и СОК НР представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2 Резюме НР у пациентов, получавших пертузумаб и трастузумаб в опорных клинических исследованиях[^],^{^^}, и в условиях пострегистрационного

	N = 3834 [^]		N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб + трастузумаб	Фесго с химиотерапией	Фесго в качестве монотерапии	
НР (Предпочтительный термин MedDRA) Системно-органный класс	Категория частоты	Категория частоты	Категория частоты	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Нейтропения	Очень часто	Очень часто	Часто	
Анемия	Очень часто	Очень часто	Часто	
Фебрильная нейтропения*	Очень часто	Часто	Частота неизвестна	
Лейкопения	Очень часто	Часто	Часто	
Нарушения со стороны сердца				
Дисфункция левого желудочка **	Часто	Нечасто	Нечасто	
Сердечная недостаточность**	Часто	Нечасто	Часто	
Нарушения со стороны органа зрения				
Повышенное слезотечение	Очень часто	Часто	Нечасто	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	Очень часто	Очень часто	Очень часто	
Тошнота	Очень часто	Очень часто	Часто	

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб + трастузумаб	Фесго с химиотерапией	Фесго в качестве монотерапии
Рвота	Очень часто	Очень часто	Часто
Стоматит	Очень часто	Очень часто	Часто
Запор	Очень часто	Очень часто	Часто
Диспепсия	Очень часто	Очень часто	Часто
Боль в животе	Очень часто	Часто	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Патологическая усталость	Очень часто	Очень часто	Часто
Воспаление слизистой,	Очень часто	Очень часто	Нечасто
Астения	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Лихорадка	Очень часто	Часто	Часто
Периферический отек	Очень часто	Часто	Часто
Реакция в месте инъекции ^{ooo}	Очень часто	Часто	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность ^{*o}	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
Гиперчувствительность к лекарственному средству ^{*o}	Часто	Нечасто	Нечасто
Анафилактическая реакция ^{*o}	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Синдром высвобождения цитокинов ^o	Редко	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии			
Назофарингит	Очень часто	Часто	Часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	Часто	Часто
Паронихия	Часто	Часто	Часто

9595 - 2021

N = 3834^

N = 243

	N = 3834^	N = 243	
	Пертузумаб + трастузумаб	Фесго с химиотерапией	Фесго в качестве монотерапии
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто	Часто
Синдром лизиса опухоли†	Редко	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
Артралгия	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Очень часто	Часто
Боль в конечностях	Очень часто	Часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Дисгевзия	Очень часто	Очень часто	Часто
Головная боль	Очень часто	Очень часто	Часто
Сенсорная периферическая нейропатия	Очень часто	Очень часто	Часто
Периферическая невропатия	Очень часто	Очень часто	Часто
Головокружение	Очень часто	Часто	Часто
Парестезия	Очень часто	Часто	Часто
Нарушения психики			
Бессонница	Очень часто	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Носовое кровотечение	Очень часто	Очень часто	Часто
Кашель	Очень часто	Очень часто	Часто
Одышка	Очень часто	Часто	Часто

	N = 3834 [^]	N = 243 [^]	9595 - 2021
	Пертузумаб + трастузумаб	Фесго с химиотерапией	Фесго в качестве монотерапии
Интерстициальное заболевание легких ^{oo}	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Алопеция	Очень часто	Очень часто	Нечасто
Сыпь	Очень часто	Очень часто	Часто
Сухость кожи	Очень часто	Очень часто	Часто
Поражение ногтей	Очень часто	Часто	Часто
Зуд	Очень часто	Часто	Часто
Нарушения со стороны сосудов			
Приливы жара	Очень часто	Часто	Очень часто

[^] представлены объединенные данные для совокупного периода лечения в рамках исследования CLEOPATRA (дата окончания сбора данных 11 февраля 2014 г.; медиана количества циклов пертузумаба составила 24); данные для периода неоадьювантной терапии в рамках исследований NEOSPHERE (медиана количества циклов пертузумаба во всех группах лечения составила 4) и TRYPHAENA (медиана количества циклов пертузумаба во всех группах лечения составила 3–6); данные для периода лечения в рамках исследования APHINITY (медиана количества циклов пертузумаба составила 18) и данные для всего периода лечения в рамках исследования FEDERICA (медиана количества циклов Фесго составила 18).

^{^^} Представлены данные в отношении Фесго из совокупного периода лечения в ходе исследования FEDERICA (медиана количества циклов Фесго составила 18).

^{*} Включая зарегистрированные НР с летальным исходом.

^{**} Для совокупного периода лечения в рамках 5 исследований (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Частота случаев дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности отражает предпочтительные термины словаря MedDRA, зарегистрированные в рамках отдельных исследований.

^o Термины, чаще всего регистрируемые в медицинской концепции анафилактической реакции и реакции введения/инфузии, описанные ниже в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

^{oo} В ходе исследования FeDeriCa не сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких, однако эти явления регистрировались при применении трастузумаба

^{ooo} Наблюдалось только при применении Фесго (связанные с подкожным введением). Более высокая частота, наблюдаемая в адьювантной фазе, связана с более долгим периодом лечения, когда Фесго применяется в качестве монотерапии

[†] НР, зарегистрированные в условиях пострегистрационного внутривенного применения пертузумаба и трастузумаба.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция левого желудочка

В опорном исследовании FEDERICA частота клинически выраженных случаев сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) со снижением ФВЛЖ не менее чем на 10 % от исходной величины и до уровня < 50 % составила 0,4% всех пациентов в группе Фесго, и 0 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения в неоадьювантном режиме (при одновременном применении с химиотерапией). Из числа пациентов с симптомами сердечной недостаточности, ни один из пациентов, получавших Фесго, не выздоровел на дату окончания сбора данных, и один пациент прекратил применение Фесго по причине явления симптоматической сердечной недостаточности. Частота симптоматической сердечной недостаточности со снижением ФВЛЖ не менее чем на 10% от исходной величины и до уровня < 50% были аналогичными в адьювантном режиме (когда вводили только Фесго) и в последующих режимах.

Бессимптомное или с симптомами легкой степени (класс II по NYHA) снижение ФВЛЖ не менее чем на 10 % от исходной величины и до уровня < 50 % (подтвержденная вторичным измерением ФВЛЖ) не было зарегистрировано у пациентов в группе Фесго, и было зарегистрировано у 0,4 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения в неоадьювантном режиме (см. разделы 4.2 и 4.4). Не сообщается о бессимптомном снижении или о незначительном снижении ФВЛЖ (класс II по NYHA) не менее чем на 10% от исходной величины и до уровня < 50% (подтверждается вторичным измерением ФВЛЖ) в обеих группах адьювантного режима.

В последующем режиме у 1,6% пациентов, принимавших Фесго, и 3,6% пациентов, которым внутривенно вводили пертузумаб и трастузумаб, наблюдалось нежелательное сердечно-сосудистое явление.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA частота новых случаев ДЛЖ во время исследования была выше в группе плацебо, чем в группе пертузумаба (8,6 % и 6,6 %, соответственно). Частота симптоматической ДЛЖ также была ниже в группе пертузумаба (1,8 % в группе плацебо и 1,5 % в группе пертузумаба) (см. раздел 4.4).

В исследовании неоадьювантной терапии NEOSPHERE, в рамках которого пациенты получали четыре цикла пертузумаба в качестве неоадьювантной терапии, частота ДЛЖ (в течение всего периода лечения) была выше в группе пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела (7,5 %) в сравнении с группой трастузумаба и доцетаксела (1,9 %). В группе лечения пертузумабом и трастузумабом был один случай симптоматической ДЛЖ.

В исследовании неоадьювантной терапии TRYPHAENA частота ДЛЖ (в течение всего периода лечения) составила 8,3 % в группе пертузумаба в комбинации с трастузумабом и FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом; 9,3 % – в группе пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом после FEC; и 6,6 % – в группе пертузумаба в комбинации с ТСН (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Частота симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность) составила 1,3 % в группе пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом после FEC (за исключением пациента с симптоматической ДЛЖ во время лечения FEC и до применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом), и также 1,3 % – в группе пертузумаба в комбинации с ТСН. В группе пертузумаба в комбинации с трастузумабом и FEC с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом не было пациентов с симптоматической ДЛЖ.

В период неоадьювантной терапии исследования BERENICE частота симптоматической ДЛЖ

III/IV класса по NYHA (застойная сердечная недостаточность по NCI-CTCAE, версия 4) составила 1,5 % в группе, получавшей доксорубин и циклофосфамид (АС) с сокращенными интервалами, с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, а в группе, получавшей FEC с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, не было пациентов (0 %) с симптоматической ДЛЖ. Частота бессимптомной ДЛЖ (снижение фракции выброса по NCI-CTCAE, версия 4) составила 7 % в группе АС с сокращенными интервалами и с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3,5 % – в группе, получавшей FEC с последующим применением пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

В исследовании ARHINITY частота возникновения симптоматической сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) со снижением ФВЛЖ не менее чем на 10 % от исходной величины и до уровня < 50 % составила < 1 % (0,6 % в группе пертузумаба и 0,3 % в группе плацебо). Из числа пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью 46,7 % в группе пертузумаба и 57,1 % пациентов в группе плацебо выздоровели (определено как 2 последовательных измерения ФВЛЖ более 50 %) на дату окончания сбора данных. Большинство явлений были зарегистрированы у пациентов в группе антрациклин-содержащей терапии. Бессимптомное или с симптомами легкой степени (класс II по NYHA) снижение ФВЛЖ не менее чем на 10 % от исходной величины и до уровня < 50 % было зарегистрировано у 2,7 % пациентов в группе пертузумаба и у 2,8 % пациентов в группе плацебо; из их числа 79,7 % пациентов в группе пертузумаба и 80,6 % пациентов в группе плацебо выздоровели на дату окончания сбора данных.

Инъекционные/инфузионные реакции

Фесго

В опорном исследовании FEDERICA инъекционная/инфузионная реакция была определена как любая системная реакция, зарегистрированная в течение 24 часов после применения Фесго или пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Инъекционные реакции были зарегистрированы у 0,4 % пациентов в группе Фесго, а инфузионные реакции – у 10,7 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения в неoadъювантном режиме. В адъювантном режиме в группе пациентов, принимавших Фесго, не наблюдалось реакций, связанных с инъекциями. О возникновении инфузионных реакций сообщалось в отношении 1,6% пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения. Большинство системных инъекционных/инфузионных реакций, наблюдаемых при применении Фесго или пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения, проявлялись ознобом, тошнотой или рвотой.

Реакции в месте инъекции определены как любые местные реакции, зарегистрированные в течение 24 часов после применения Фесго, и наблюдались у 6,9% и у 12,9% пациентов в группе Фесго в неoadъювантном и адъювантном режиме соответственно; все они были явлениями 1 или 2 степени тяжести. Большинство местных реакций, наблюдаемых при применении Фесго, проявлялись болью в месте инъекции или эритемой в месте инъекции.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

Реакция, связанная с введением, была определена в опорных исследованиях как любое явление, зарегистрированное как гиперчувствительность, анафилактическая реакция, острая

инфузионная реакция или синдром высвобождения цитокинов, возникающие во время инфузии или в день инфузии. В рамках опорного исследования CLEOPATRA начальная доза пертузумаба применялась за день до приема трастузумаба и доцетаксела для обеспечения возможности изучения реакций, связанных с пертузумабом. В первый день, когда применялся только пертузумаб, общая частота инфузионных реакций составила 9,8 % в группе плацебо и 13,2 % в группе пертузумаба, при этом большинство реакций были легкой или умеренной степени. Наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1,0$ %) в группе пертузумаба были лихорадка, озноб, патологическая усталость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.

Во время второго цикла, когда все лекарственные препараты применялись в один день, наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1,0$ %) в группе пертузумаба были патологическая усталость, гиперчувствительность к лекарственному препарату, дисгевзия, гиперчувствительность, миалгия и рвота (см. раздел 4.4).

В исследованиях неоадьювантной и адьювантной терапии пертузумаб применялся в тот же день, что и другие исследуемые препараты. Инфузионные реакции наблюдались у 18,6 % – 25,0 % пациентов в первый день применения пертузумаба (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Тип и степень тяжести явлений соответствовали наблюдаемым в рамках исследования CLEOPATRA, при этом большинство реакций были легкой или умеренной степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Фесго

В рамках опорного исследования FEDERICA общая частота зарегистрированных явлений гиперчувствительности/анафилаксии, связанных с HER2-таргетной терапией, составила 1,2% у пациентов в группе Фесго и 0,8 % у пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения, при этом ни одно из явлений не было явлением 3–4 класса по NCI-CTCAE (версия 4.0) (см. раздел 4.4). У одного пациента наблюдалось явление гиперчувствительности/анафилаксии во время или сразу после применения Фесго; это произошло во время первого цикла и привело к прекращению терапии (см. разделы 4.2 и 4.4).

В неоадьювантном режиме у 0,4% пациентов, принимавших Фесго, и у 0,4% пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения наблюдалась гиперчувствительность на препарат. В адьювантном режиме у 0,4% пациентов, принимавших Фесго, наблюдалась реакция гиперчувствительности на препарат, а у пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения не наблюдалась реакция гиперчувствительности или гиперчувствительность к препарату.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы общая частота зарегистрированных исследователем явлений гиперчувствительности/анафилаксии в ходе всего периода лечения составила 9,3 % в группе плацебо и 11,3 % – в группе пертузумаба, при этом 2,5 % и 2,0 % из них были явлениями 3–4 класса по NCI-CTCAE, соответственно. Всего у 2 пациентов в группе плацебо и у 4 пациентов в группе пертузумаба наблюдались явления, описанные исследователем как анафилаксия (см. раздел 4.4).

В целом, большинство реакций гиперчувствительности были легкой или умеренной степени

тяжести и разрешились после лечения. На основании коррективов исследуемого лечения большинство реакций были оценены как связанные с инфузиями доцетаксела.

Явления гиперчувствительности/анафилаксии в исследованиях неоадьювантной и адьювантной терапии соответствовали наблюдаемым в исследовании CLEOPATRA. В исследовании NEOSPHERE анафилаксия наблюдалась у двух пациентов в группе пертузумаба и доцетаксела. В исследованиях TRYPHAENA и APHINITY общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии была наиболее высокой в группе пертузумаба и ТСН (13,2 % и 7,6 %, соответственно), из которых 2,6 % и 1,3 % реакций, соответственно, были явлениями 3–4 класса по NCI-CTCAE.

Фебрильная нейтропения

Фесго

В опорном исследовании FEDERICA фебрильная нейтропения (Степень 3 или 4) наблюдалась у 6,6 % пациентов в группе Фесго и у 5,6 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения в неоадьювантном режиме. В адьювантном режиме случаи фебрильной нейтропении (степени 3 или 4) не регистрировались.

Как и в опорных исследованиях пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения, более высокая частота новых случаев фебрильной нейтропении (Степень 3 или 4) наблюдалась у пациентов азиатского происхождения, получавших пертузумаб и трастузумаб для внутривенного введения (13,0 %); подобным образом, частота фебрильной нейтропении у пациентов азиатского происхождения, получавших Фесго, также была выше (13,7 %) в неоадьювантном режиме. В адьювантном режиме случаи фебрильной нейтропении (степени 3 или 4) не регистрировались в обеих группах.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA у большинства пациентов в обеих группах лечения наблюдалось не менее одного лейкопенического явления (у 63,0 % пациентов в группе пертузумаба и у 58,3 % пациентов в группе плацебо), при этом большинство данных явлений были нейтропеническими (см. раздел 4.4). Фебрильная нейтропения наблюдалась у 13,7 % пациентов в группе пертузумаба и у 7,6 % пациентов в группе плацебо.

В обеих группах лечения доля пациентов с фебрильной нейтропенией была наиболее высокой во время первого цикла терапии и в дальнейшем неуклонно снижалась. В обеих группах лечения у пациентов азиатского происхождения наблюдалась повышенная частота фебрильной нейтропении в сравнении с пациентами других рас и из других географических регионов. Из числа пациентов азиатского происхождения, частота фебрильной нейтропении была выше в группе пертузумаба (25,8 %) в сравнении с группой плацебо (11,3 %).

В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8,4 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом и у 7,5 % пациентов в группе трастузумаба и доцетаксела. В исследовании TRYPHAENA фебрильная нейтропения наблюдалась у 17,1 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом + ТСН и у 9,3 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после FEC. В исследовании TRYPHAENA частота фебрильной нейтропении была выше у пациентов, получивших шесть циклов пертузумаба, в сравнении с пациентами, получившими три цикла пертузумаба, вне зависимости от проводимой химиотерапии. Как и в исследовании CLEOPATRA, в обоих исследованиях неоадьювантной терапии более высокая частота нейтропении и фебрильной нейтропении наблюдалась у

пациентов азиатского происхождения в сравнении с другими пациентами. В исследовании NEOSPHERE фебрильная нейтропения наблюдалась у 8,3 % пациентов азиатского происхождения в группе неоадьювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом и у 4,0 % пациентов азиатского происхождения в группе трастузумаба и доцетаксела.

В исследовании APHINITY фебрильная нейтропения наблюдалась у 12,1 % пациентов в группе пертузумаба, и у 11,1 % пациентов в группе плацебо. Как и в исследованиях CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE, в исследовании APHINITY наблюдалась более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов азиатского происхождения в группе пертузумаба в сравнении с другими расами (15,9 % пациентов в группе пертузумаба и 9,9 % пациентов в группе плацебо).

Диарея

Фесго

В рамках опорного исследования FEDERICA в неоадьювантном режиме, диарея наблюдалась у 60,5 % пациентов в группе Фесго и у 54,8 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения. Диарея ≥ 3 степени была зарегистрирована у 6,6 % пациентов в группе Фесго и у 4,0 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения (см. раздел 4.4).

В адьювантном режиме у 17,7% пациентов, принимавших Фесго, и у 20,6% пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения регистрировались случаи диареи. О возникновении диареи степени ≥ 3 сообщалось в отношении 0% в группе пациентов, принимавших Фесго, по сравнению с 1,2% в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы диарея наблюдалась у 68,4 % пациентов в группе пертузумаба и у 48,7 % пациентов в группе плацебо (см. раздел 4.4). Большинство явлений были легкой или умеренной степени тяжести и наблюдались в течение первых нескольких циклов лечения. Частота диареи 3–4 степени по NCI-CTCAE составила 9,3 % у пациентов в группе пертузумаба и 5,1 % у пациентов в группе плацебо. Медиана самого продолжительного эпизода составила 18 дней у пациентов в группе пертузумаба и 8 дней у пациентов в группе плацебо. Диарейные явления хорошо поддавались лечению с применением противодиарейных препаратов.

В исследовании NEOSPHERE диарея наблюдалась у 45,8 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом и у 33,6 % пациентов в группе трастузумаба и доцетаксела. В исследовании TRYPHAENA диарея наблюдалась у 72,3 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом + TCH и у 61,4 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после FEC. В обоих исследованиях большинство явлений были легкой или умеренной степени тяжести.

В исследовании APHINITY более высокая частота диареи была зарегистрирована в группе лечения пертузумабом (71,2 %) в сравнении с группой плацебо (45,2 %). Диарея ≥ 3 степени была зарегистрирована у 9,8 % пациентов в группе пертузумаба и у 3,7 % пациентов в группе плацебо. Большинство зарегистрированных явлений были 1 или 2 степени тяжести. Наибольшая частота диареи (всех степеней) была зарегистрирована во время таргетной

терапии и периода химиотерапии таксанами (61,4 % пациентов в группе пертузумаба и 33,8 % пациентов в группе плацебо). Частота диареи была значительно ниже после прекращения химиотерапии: у 18,1 % пациентов в группе пертузумаба и у 9,2 % пациентов в группе плацебо в период таргетной терапии после химиотерапии.

Сыпь

Фесго

В опорном исследовании FEDERICA сыпь наблюдалась у 10,7 % пациентов в группе Фесго и у 15,5 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения в неоадьювантном режиме. В адьювантном режиме в отношении 8,2% пациентов, принимавших Фесго, и 8,7% пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения сообщалось о возникновении сыпи. Большинство явлений сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы сыпь наблюдалась у 51,7% пациентов в группе пертузумаба и у 38,9% пациентов в группе плацебо. Большинство явлений были 1 или 2 степени тяжести, наблюдались в течение первых двух циклов терапии и поддавались стандартному лечению препаратами против акне для местного или перорального применения.

В исследовании NEOSPHERE сыпь наблюдалась у 40,2 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом и у 29,0 % пациентов в группе трастузумаба и доцетаксела. В исследовании TRYPHAENA сыпь наблюдалась у 36,8 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом + TCH и у 20,0 % пациентов в группе неоадьювантного лечения пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после FEC. Частота сыпи была выше у пациентов, получивших шесть циклов пертузумаба, в сравнении с пациентами, получившими три цикла пертузумаба, вне зависимости от проводимой химиотерапии.

В исследовании APHINITY нежелательная реакция «сыпь» наблюдалась у 25,8 % пациентов в группе пертузумаба и у 20,3 % пациентов в группе плацебо. Большинство явлений сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения лабораторных показателей от нормы

Фесго

В опорном исследовании FEDERICA частота нейтропении 3–4 степени по NCI-CTCAE, версия 4, была сопоставимой в двух группах лечения (13,6 % пациентов в группе Фесго и 13,9 % пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения) в неоадьювантном режиме и было значительно ниже в адьювантном режиме (0,8% пациентов, принимавших Фесго, и 0% пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения).

Пертузумаб для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией

В опорном исследовании CLEOPATRA с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы частота нейтропении 3–4 степени по NCI-CTCAE, версия 3, была

9595 - 2021

сопоставимой в двух группах лечения (86,3 % пациентов в группе пертузумаба и 86,6 % пациентов в группе плацебо, включая нейтропению 4 степени у 60,7 % и 64,8 % пациентов, соответственно).

В исследовании NEOSPHERE частота нейтропении 3–4 степени по NCI-CTCAE, версия 3, составила 74,5 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом и 84,5 % пациентов в группе трастузумаба и доцетаксела, включая нейтропению 4 степени у 50,9 % и 60,2 % пациентов, соответственно. В исследовании TRYRNAENA частота нейтропении 3–4 степени по NCI-CTCAE, версия 3, составила 85,3 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом + ТСН и 77,0 % пациентов в группе неоадьювантной терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом после FEC, включая нейтропению 4 степени у 66,7 % и 59,5 % пациентов, соответственно.

В исследовании APHINITY частота нейтропении 3–4 степени по NCI-CTCAE, версия 4, составила 40,6 % пациентов пертузумаба, трастузумаба и химиотерапии и 39,1 % пациентов в группе плацебо, трастузумаба и химиотерапии, включая нейтропению 4 степени у 28,3 % и 26,5 % пациентов, соответственно.

Иммуногенность

Как и при применении всех терапевтических белков, существует вероятность развития иммунного ответа на пертузумаб и трастузумаб у пациентов, получающих Фесго.

В исследовании FEDERICA частота выработки антител к пертузумабу и трастузумабу в ходе лечения составила 10,6 % (26/245) и 0,4 % (1/245), у пациентов в группе пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения соответственно. Из числа пациентов с положительным результатом анализа на антитела к пертузумабу, нейтрализующие антитела к пертузумабу были выявлены у трех пациентов.

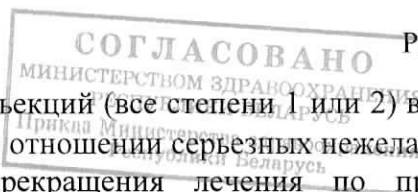
Частота определения антител к пертузумабу, трастузумабу и воргиалуронидазе альфа в ходе лечения Фесго составила 12,9% (31/241), 2,1 % (5/241) и 6,3% (15/238), соответственно. Из числа пациентов с положительным результатом анализа на антитела к пертузумабу, нейтрализующие антитела к пертузумабу были выявлены у двух пациентов, из числа пациентов с положительным результатом анализа на антитела к трастузумабу, нейтрализующие антитела к трастузумабу определены у одного пациента.

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

Переход лечения с внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба на применение Фесго (или наоборот)

В исследовании MO40628 изучалась безопасность перехода с внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба на подкожное применение Фесго (группа А) и наоборот (группа В), первичной целью которого является изучение предпочтения пациентами Фесго (подробные сведения о дизайне исследования см. в разделе 5.1).

Среди пациентов в группе А частота возникновения НЯ в циклах 1–3 (внутривенное введение) составила 77,5% (62/80 пациентов) по сравнению с частотой возникновения в циклах 4–6 (подкожное введение), которая составила 72,5% (58/80 пациентов). Среди пациентов в группе В частота возникновения НЯ в циклах 1–3 (подкожное введение) составила 77,5% (62/80 пациентов) по сравнению с частотой возникновения в циклах 4–6 (внутривенное введение), которая составила 63,8% (51/80 пациентов), главным образом по причине высокой частоты



возникновения местных реакций в местах инъекций (все степени 1 или 2) во время введения Фесго. Показатели до перехода (циклы 1–3) в отношении серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений степени 3 и прекращения лечения по причине развития нежелательных явлений были низкими (< 6%) и близкими к показателям после перехода (циклы 4–6).

Не сообщалось о возникновении нежелательных явлений степени 4 или 5.

Пожилые пациенты

В исследовании FEDERICA различия безопасности применения Фесго у пациентов в возрасте ≥ 65 и < 65 лет не наблюдались.

Однако, в опорных клинических исследованиях пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом частота таких явлений, как снижение аппетита, анемия, снижение массы тела, астения, дисгевзия, периферическая нейропатия, гипомегниемия и диарея была на $\geq 5\%$ выше у пациентов ≥ 65 лет ($n = 418$) по сравнению с пациентами моложе 65 лет ($n = 2\,926$).

Данные клинических исследований применения Фесго или пертузумаба и трастузумаба для внутривенного введения у пациентов в возрасте > 75 лет ограничены. Данные пострегистрационного применения демонстрируют отсутствие различий безопасности пертузумаба в комбинации с трастузумабом у пациентов в возрасте ≥ 65 и < 65 лет.

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.

4.9 Передозировка

Наибольшая изученная доза Фесго составляет 1 200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба. В случае передозировки следует тщательно наблюдать пациентов на наличие признаков или симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие противоопухолевые препараты, комбинация противоопухолевых препаратов, код АТХ: L01FY01

Механизм действия

Фесго содержит пертузумаб и трастузумаб, которые обеспечивают терапевтический эффект данного лекарственного препарата, а также воргиалуронидазу альфа – фермент, используемый для увеличения дисперсии и всасывания веществ, входящих в состав комбинированного препарата, при подкожном введении.

9595 - 2021

Пертузумаб и трастузумаб представляют собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1, мишенью которых является рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2). Оба вещества неконкурентно связываются с разными субдоменами HER2 и обладают комплементарным механизмом нарушения передачи сигналов HER2:

- Пертузумаб обладает специфическим таргетным действием в отношении внеклеточного домена димеризации (субдомен II) HER2, тем самым блокируя лиганд-зависимую гетеродимеризацию HER2 с другими элементами семейства HER, включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), HER3 и HER4. В результате пертузумаб ингибирует активированную лигандом внутриклеточную передачу сигналов по двум основным сигнальным путям: митоген-активируемой протеинкиназе (MAP) и фосфоинозитид-3-киназе (PI3K). Ингибирование данных сигнальных путей может приводить к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно.
- Трастузумаб связывается с субдоменом IV внеклеточного домена белка HER2, подавляя лиганд-независимые, опосредованные HER2 сигналы пролиферации и выживания в раковых клетках человека, которые сверхэкспрессируют HER2.

Также оба вещества опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ). АЗКЦ как пертузумаба, так и трастузумаба *in vitro* преимущественно проявляется в раковых клетках, сверхэкспрессирующих HER2, в сравнении с раковыми клетками, не сверхэкспрессирующими HER2.

Клиническая эффективность и безопасность

В этом разделе представлен опыт клинического применения Фесго, комбинированного препарата с фиксированными дозами пертузумаба и трастузумаба, и комбинации пертузумаба для внутривенного введения с трастузумабом у пациенток с раком молочной железы на ранней стадии и метастатическим раком молочной железы со сверхэкспрессией HER2.

Опыт клинического применения Фесго, у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии

Опыт клинического применения Фесго основан на данных клинического исследования фазы III (FEDERICA WO40324) и клинического исследования фазы II (PHRANCESCA MO40628), проведенного у пациенток с раком молочной железы на ранней стадии со сверхэкспрессией HER2. В рамках описанного ниже исследования сверхэкспрессия HER2 устанавливалась в центральной лаборатории и была определена как оценка 3+ по результатам ИГХ или как коэффициент амплификации $\geq 2,0$ по результатам ISH.

Исследование FEDERICA (WO40324)

Исследование FEDERICA — открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, с участием 500 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии, операбельным или местнораспространенным (включая воспалительный), с размером опухоли > 2 см или поражением лимфатических узлов в условиях неоадьювантной и адьювантной терапии. Пациенты были рандомизированы для получения 8 циклов неоадьювантной терапии с одновременным назначением 4-х циклов Фесго или с одновременным внутривенным введением пертузумаба и трастузумаба в течение циклов 5–8. Каждому пациенту исследователи назначали один из двух следующих режимов неоадьювантной химиотерапии:

- 4 цикла доксорубина (60 мг/м^2) и циклофосфида (600 мг/м^2) каждые 2 недели с последующим применением паклитаксела (80 мг/м^2) один раз в неделю в течение 12 недель
- 4 цикла доксорубина (60 мг/м^2) и циклофосфида (600 мг/м^2) каждые 3 недели с последующим применением 4 циклов доцетаксела (75 мг/м^2 в течение первого цикла и 100 мг/м^2 в течение последующих циклов по усмотрению исследователя) каждые 3 недели

После операции пациенты продолжали лечение Фесго или пертузумабом и трастузумабом для внутривенного введения, как и до операции в течение дополнительных 14 циклов, чтобы завершить 18 циклов HER2-таргетной терапии. Пациенты также получали адъювантную лучевую терапию и гормональную терапию в соответствии с местной клинической практикой. В период адъювантного лечения допускалась замена трастузумаба для внутривенного введения на трастузумаб для подкожного введения по усмотрению исследователя. HER2-таргетная терапия проводилась каждые 3 недели по схеме, описанной в таблице 3:

Таблица 3: Способ применения и дозы Фесго, пертузумаба для внутривенного введения, трастузумаба для внутривенного введения и трастузумаба для подкожного введения

Лекарственные препараты	Способ применения	Доза	
		Нагрузочная	Поддерживающая
Фесго	Подкожная инъекция	1 200 мг/600 мг	600 мг/600 мг
Пертузумаб	Внутривенная инфузия	840 мг	420 мг
Трастузумаб	Внутривенная инфузия	8 мг/кг	6 мг/кг
Трастузумаб	Подкожная инъекция	600 мг	

Исследование FEDERICA было предназначено для подтверждения достаточной C_{trough} пертузумаба в сыворотке крови в ходе цикла 7 (т.е. перед введением дозы в цикле 8) при применении Фесго в сравнении с пертузумабом для внутривенного введения (первичная конечная точка). Ключевые вторичные конечные точки на момент первичного анализа включали достаточную C_{trough} трастузумаба в сыворотке крови в ходе цикла 7 при применении Фесго в сравнении с трастузумабом для внутривенного введения, эффективность (местную оценку частоты общего патоморфологического полного ответа, trCR) и оценку безопасности. Другие вторичные конечные точки включали в себя результаты в отношении безопасности при длительном применении и клинические исходы (iDFS и OS). Демографические характеристики в двух группах лечения были сопоставимыми, и медиана возраста пациентов, получавших лечение в исследовании составила 51 год. Большинство пациентов имели гормон-положительное заболевание (61,2 %), поражение лимфатических узлов (57,6 %) и были европеоидной расы (65,8 %).

Данные по достаточной экспозиции пертузумаба и трастузумаба при применении Фесго представлены в разделе 5.2. Профиль безопасности см. в разделе 4.8.

Анализ вторичной конечной точки эффективности, trCR (локальная оценка), определенной как отсутствие инвазивного заболевания в молочной железе и подмышечной впадине (ypT0/is , ypN0), представлен в таблице 4. Результаты итогового анализа iDFS и OS с последней датой учета данных 2 июня 2023 г. и медиана последующего наблюдения в течение не более 51 месяца также представлены в таблице 4.

Таблица 4: Резюме эффективности

	Фесго (n = 248)	Пертузумаб + трастузумаб для внутривенного введения (n = 252)
Частота общего патоморфологического полного ответа (tpCR)		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
95 % ДИ ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (iDFS)		
n	234	239
Пациенты, у которых наблюдались явления (%)	26 (11.1 %)	23 (9.6 %)
Нестратифицированное отношение рисков (95% ДИ)	1.13 (0.64, 1.97)	
Общая выживаемость (OS)		
n	248	252
Пациенты, у которых наблюдались явления (%)	14 (5.6 %)	12 (4.8 %)
Отношение рисков ² (95% CI)	1.26 (0.58, 2.72)	

¹ Доверительный интервал для одного бинома выборки по методу Пирсона-Клоппера

² Анализ стратифицирован по центральному гормональному статусу рецепторов, клинической стадии и типу химиотерапии

Исследование PHRANCESCA (MO40628)

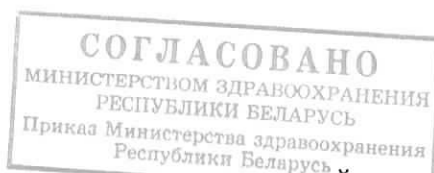
В исследовании MO40628 изучалась безопасность перехода с внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба на подкожное применение Фесго и наоборот (см. раздел 4.8), первичной целью которого является изучение предпочтения пациентами внутривенного или подкожного способа введения: 85% пациентов предпочли подкожный способ введения, в то время как 13,8% предпочли внутривенный способ, а 1,2% не высказал никаких предпочтений. Всего в данное перекрестное исследование с двумя группами было включено 160 пациентов: 80 пациентов были рандомизированы в группу А (3 цикла внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба с 3 последующими циклами Фесго), и 80 пациентов были рандомизированы в группу В (3 цикла Фесго с 3 последующими циклами внутривенного введения пертузумаба и трастузумаба). В первичном анализе медиана экспозиции адъюванта пертузумаба и трастузумаба (как внутривенное, так и подкожное введение) составила 11 циклов (диапазон: от 6 до 15).

Опыт клинического применения пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом для лечения HER2-положительного рака молочной железы

Опыт клинического применения пертузумаба для внутривенного введения в комбинации с трастузумабом основан на данных двух рандомизированных исследований неоадъювантной терапии рака молочной железы на ранней стадии фазы II (включая одно контролируемое), нерандомизированного исследования неоадъювантной терапии фазы II, рандомизированного исследования адъювантной терапии фазы III, а также рандомизированного исследования фазы III и несравнительного исследования метастатического рака молочной железы фазы II. В описанных ниже исследованиях сверхэкспрессия HER2 устанавливалась в центральной лаборатории и была определена как оценка 3+ по результатам ИГХ или как коэффициент амплификации $\geq 2,0$ по результатам ISH.

Рак молочной железы на ранней стадии

Неoadъювантная терапия



В условиях неoadъювантной терапии местнораспространенный и воспалительный рак молочной железы считается группой высокого риска вне зависимости от гормон-рецепторного статуса. При раке молочной железы на ранней стадии при оценке риска следует принимать во внимание размер опухоли, степень тяжести, гормон-рецепторный статус и метастазы в лимфатические узлы.

Показания к неoadъювантной терапии рака молочной железы основаны на подтверждении улучшения частоты полного патоморфологического ответа и тенденции к улучшению безрецидивной выживаемости (DFS), которые, однако, не устанавливают или точно не измеряют пользу с точки зрения долгосрочных исходов, таких как общая выживаемость (OS) или DFS.

Исследование NEOSPHERE (WO20697)

Исследование NEOSPHERE представляет собой многоцентровое международное рандомизированное контролируемое исследование пертузумаба фазы II, проведенное с участием 417 взрослых пациентов женского пола с впервые диагностированным HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии, воспалительным или местнораспространенным раком молочной железы (T2-4d; диаметр первичной опухоли > 2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включались пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически значимыми кардиологическими факторами риска (см. раздел 4.4) или ФВЛЖ < 55 %. Большинство пациентов были младше 65 лет.

Пациенты были рандомизированы в группы для получения одного из следующих режимов неoadъювантной терапии в течение 4 циклов перед операцией:

- Трастузумаб + доцетаксел
- Пертузумаб + трастузумаб и доцетаксел
- Пертузумаб + трастузумаб
- Пертузумаб + доцетаксел.

Рандомизация была стратифицирована по типу рака молочной железы (операбельный, местнораспространенный или воспалительный) и по позитивности эстрогеновых (ER) или прогестероновых рецепторов (PgR).

Пертузумаб применялся внутривенно в начальной дозе 840 мг, затем в дозе 420 мг каждые 3 недели. Трастузумаб применялся внутривенно в начальной дозе 8 мг/кг, затем в дозе 6 мг/кг каждые 3 недели. Доцетаксел применялся внутривенно в начальной дозе 75 мг/м², затем в дозе 75 мг/м² или 100 мг/м² (при переносимости) каждые 3 недели. После операции все пациенты получали 3 цикла 5-фторурацила (600 мг/м²), эпирубицина (90 мг/м²), циклофосфамида (600 мг/м²) (FEC) внутривенно каждые 3 недели, а также трастузумаб внутривенно каждые 3 недели до окончания одного года лечения. Пациенты, которые до операции получали только пертузумаб в комбинации с трастузумабом, после операции получали и FEC, и доцетаксел.

Первичной конечной точкой исследования был полный патоморфологический ответ (pCR) в молочной железе (ypT0/is). Вторичными конечными точками эффективности были частота клинического ответа, частота органосохраняющих операций (только для опухолей T2-3), DFS

и выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS). Дополнительный поисковой показатель частоты pCR включал статус поражения лимфатических узлов (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографические характеристики были сопоставимыми (медиана возраста пациентов составила 49-50 лет, большинство пациентов были европеоидной расы (71 %) и все пациенты были женского пола. Всего у 7 % пациенток был воспалительный рак молочной железы, у 32% – местнораспространенный рак молочной железы и у 61 % – операбельный рак молочной железы. Приблизительно половина пациенток в каждой группе лечения имела гормон-рецептор-положительное заболевание (определенное как ER-положительное и/или PgR-положительное).

Результаты по эффективности представлены в таблице 5. Статистически значимое улучшение частоты pCR (ypT0/is) наблюдалось у пациентов в группе пертузумаб+ трастузумаб и доцетаксел, в сравнении с пациентами в группе трастузумаба и доцетаксела (45,8 % и 29,0%, $p = 0,0141$). Прослеживается четкая стабильность результатов вне зависимости от определения pCR. Отличие в частоте pCR может привести к клинически значимому различию долгосрочных исходов и подтверждается положительными тенденциями в PFS (отношение рисков [HR] = 0,69; 95 % ДИ: 0,34; 1,40) и DFS (HR = 0,60; 95 % ДИ: 0,28; 1,27).

Частота pCR, а также величина пользы пертузумаба (пертузумаб + трастузумаб и доцетаксел в сравнении с трастузумабом и доцетакселом) были ниже в подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительными опухолями (различие частоты pCR в молочной железе составляет 6 %) в сравнении с пациентами с гормон-рецептор-негативными опухолями (различие частоты pCR в молочной железе составляет 26,4 %). Частота pCR была сопоставимой у пациентов с операбельным и местнораспространенным заболеванием. Количество пациентов с воспалительным раком молочной железы было слишком малым для того, чтобы сделать какие-либо однозначные выводы, однако частота pCR была выше у пациентов в группе, получавших пертузумаб + трастузумаб и доцетаксел.

Исследование TRYPHAENA (BO22280)

Исследование TRYPHAENA представляет собой многоцентровое рандомизированное клиническое исследование фазы II, с участием 225 взрослых пациентов женского пола с HER2-положительным местнораспространенным, операбельным или воспалительным раком молочной железы (T2-4d; диаметр первичной опухоли > 2 см), ранее не получавших трастузумаб, химиотерапию или лучевую терапию. В исследование не включались пациенты с метастазами, двусторонним раком молочной железы, клинически значимыми кардиологическими факторами риска (см. раздел 4.4) или ФВЛЖ < 55 %. Большинство пациентов были младше 65 лет. Пациенты были рандомизированы в группы для получения одного из трех следующих режимов неoadъювантной терапии до операции:

- 3 цикла FEC с последующим применением 3 циклов доцетаксела, все циклы — с одновременным назначением пертузумаба и трастузумаба
- 3 цикла FEC в качестве монотерапии с последующим применением 3 циклов доцетаксела с одновременным применением пертузумаба и трастузумаба
- 6 циклов ТСН в комбинации с пертузумабом.

Рандомизация была стратифицирована по типу рака молочной железы (операбельный, местнораспространенный или воспалительный) и по позитивности ER и/или PgR.

Пертузумаб применялся внутривенно в начальной дозе 840 мг, затем в дозе 420 мг каждые 3

недели. Трастузумаб применялся внутривенно в начальной дозе 8 мг/кг, затем в дозе 6 мг/кг каждые 3 недели. FEC (5-фторурацил [500 мг/м²], эпирубицин [100 мг/м²], циклофосфамид [600 мг/м²]) применялись внутривенно каждые 3 недели в течение 3 циклов. Доцетаксел применялся в начальной дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы. Однако, в группе пертузумаба в комбинации с ТСН доцетаксел применялся внутривенно в дозе 75 мг/м² (увеличение дозы не допускалось) и карбоплатин (AUC 6) применялся внутривенно каждые 3 недели. После операции все пациенты получали трастузумаб до завершения 1 года лечения.

Первичной конечной точкой этого исследования была кардиологическая безопасность в период неоадьювантной терапии в рамках исследования. Вторичными конечными точками эффективности были частота pCR в молочной железе (ypT0/is), DFS, PFS и OS.

Демографические характеристики в группах были сопоставимыми (медиана возраста пациентов составила 49-50 лет, большинство пациентов были европеоидной расы (77 %) и все пациенты были женского пола. Всего у 6 % пациентов был воспалительный рак молочной железы, у 25 % – местнораспространенный рак молочной железы и у 69 % – операбельный рак молочной железы. Приблизительно половина пациенток в каждой группе лечения имела ER-положительное и/или PgR-положительное заболевание.

При сравнении с опубликованными данными для аналогичных режимов лечения без пертузумаба, во всех 3 группах лечения наблюдалась высокая частота pCR (см. таблицу 5). В результатах прослеживалась четкая закономерность вне зависимости от используемого определения pCR. Частота pCR была ниже в подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительными опухолями (диапазон от 46,2 % до 50,0 %), чем у пациентов с гормон-рецептор-негативными опухолями (диапазон от 65,0 до 83,8 %).

Частота pCR была сопоставимой у пациентов с операбельным и местнораспространенным заболеванием. Количество пациентов с воспалительным раком молочной железы было слишком малым для того, чтобы сделать какие-либо однозначные выводы.

Таблица 5 Исследования NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): Обзор эффективности (анализ всех включенных пациентов)

Показатель	Исследование NEOSPHERE (WO20697)				Исследование TRYPHAENA (BO22280)		
	Трастузумаб + доцетаксел N = 107	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N = 107	Пертузумаб + трастузумаб N = 107	Пертузумаб + аб + доцетаксел N = 96	Пертузумаб + трастузумаб + FEC → Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N = 73	FEC → Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N = 75	Пертузумаб + ТСН N = 77
Частота pCR в молочной железе (ypT0/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]
Различие		+ 16,8 %	- 12,2 % [-	- 21,8 % [-	Н/д	Н/д	Н/д

частоты pCR ² [95 % ДИ] ³		[3,5; 30,1]	23,8; 0,5]	35,1; - 8,5]			
р-значение (с поправкой Саймса для критерия СМН) ⁴		0,0141 (в сравнении с трастузумабом + доцетакселом)	0,0198 (в сравнении с трастузумабом + доцетакселом)	0,0030 (в сравнении с пертузумабом + трастузумабом + доцетакселом)	Н/д	Н/д	Н/д
Частота pCR в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0/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]
ypT0 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 %)

FEC: 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; ТСН: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб, СМН: Кохран-Мантель-Гензель

1. 95 % ДИ для одного бинорма выборки по методу Пирсона-Клоппера.
2. Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел и пертузумаб + трастузумаб сравнивается с трастузумабом + доцетакселом, а пертузумаб + доцетаксел сравнивается с пертузумабом + трастузумабом + доцетакселом.
3. Приблизительный 95 % ДИ для различия двух показателей частоты по Хоку-Андерсону.
4. р-значение по критерию Кохрана-Мантеля-Гензеля с поправкой Саймса на мультиплетность.
5. Клинический ответ обозначает пациентов с лучшим общим CR или PR во время периода неoadъювантной терапии (при первичном поражении молочной железы).

Исследование BERENICE (WO29217)

Исследование BERENICE представляет собой нерандомизированное открытое многоцентровое международное исследование фазы II с участием 401 пациентов с HER2-позитивным местнораспространенным, воспалительным или раком молочной железы на ранней стадии (с диаметром первичной опухоли > 2 см или с поражением лимфатических узлов).

Исследование BERENICE включало две параллельные группы пациентов. Пациенты, признанные подходящими для получения неoadъювантной терапии трастузумабом с химиотерапией на основе антрациклинов/таксанов, были распределены по группам для получения одного из двух следующих режимов терапии до операции:

- Когорта А – 4 цикла доксорубина и циклофосфамида с сокращенными интервалами один раз в 2 недели с последующим применением 4 циклов пертузумаба в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.
- Когорта В – 4 цикла FEC с последующим применением 4 циклов пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.



После операции все пациенты получали пертузумаб и трастузумаб для внутривенного введения каждые 3 недели до завершения 1 года лечения.

Первичной конечной точкой исследования BERENICE является кардиологическая безопасность в период неоадьювантной терапии в рамках исследования.

Первичная конечная точка кардиологической безопасности, т.е. частота новых случаев ДЛЖ и снижения ФВЛЖ III/IV класса по NYHA, соответствовала данным, полученным ранее в условиях неоадьювантной терапии (см. разделы 4.4 и 4.8).

Адьювантная терапия

В условиях адьювантной терапии, на основании данных исследования APHINITY, пациенты с HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии с высоким риском рецидива определены как пациенты с поражением лимфатических узлов или гормон-рецептор-негативным заболеванием.

Исследование APHINITY (BO25126)

Исследование APHINITY представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III с участием 4804 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы на ранней стадии, которые перенесли хирургическое удаление первичной опухоли до рандомизации. Пациенты были рандомизированы в группу пертузумаба или в группу плацебо, в комбинации с адьювантной терапией трастузумабом и химиотерапией. Каждому пациенту исследователи назначали один из двух следующих режимов химиотерапии на основе антрациклинов или не на основе антрациклинов:

- 3 или 4 цикла FEC или 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфида (FAC) с последующим применением 3 или 4 циклов доцетаксела или 12 циклов паклитаксела один раз в неделю
- 4 цикла AC или эпирубина и циклофосфида (EC) с последующим применением 3 или 4 циклов доцетаксела или 12 циклов паклитаксела один раз в неделю
- 6 циклов доцетаксела в комбинации с карбоплатином

Пертузумаб и трастузумаб применялись внутривенно (см. раздел 4.2) каждые 3 недели, начиная с дня 1 первого цикла, содержащего таксаны, в течение в совокупности 52 недель (до 18 циклов) или до рецидива, отзыва информированного согласия или не поддающейся лечению токсичности. 5-фторурацил, эпирубин, доксорубин, циклофосфид, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин применялись в стандартных дозах. После завершения химиотерапии пациенты получали лучевую терапию и/или гормональную терапию в соответствии с местными клиническими стандартами.

Первичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость инвазивного заболевания (IDFS), определенная как время с момента рандомизации до первого развития ипсилатерального местного или регионарного инвазивного рецидива рака молочной железы, системного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками эффективности были IDFS, включая второй первичный рак не молочной железы, OS, DFS, период без рецидива заболевания (RFI) и период без системного рецидива заболевания (DRFI).

Демографические характеристики в двух группах лечения были сопоставимыми. Медиана возраста составила 51 год, и более 99 % пациентов были женского пола. Большинство

пациентов имели поражение лимфатических узлов (63 %) и/или гормон-рецептор-положительное заболевание (64 %), и были европеоидной расы (71 %).

После периода наблюдения с медианой продолжительности 45,4 месяца исследование APHINITY продемонстрировало снижение риска рецидива или смерти на 19 % (HR = 0,81; 95 % ДИ: 0,66; 1,00; р-значение 0,0446) у пациентов, рандомизированных в группу пертузумаба, в сравнении с пациентами, рандомизированными в группу плацебо.

Результаты эффективности в исследовании APHINITY приведены в таблице 6 и рисунке 1.

Таблица 6 Общая эффективность: анализ всех включенных пациентов

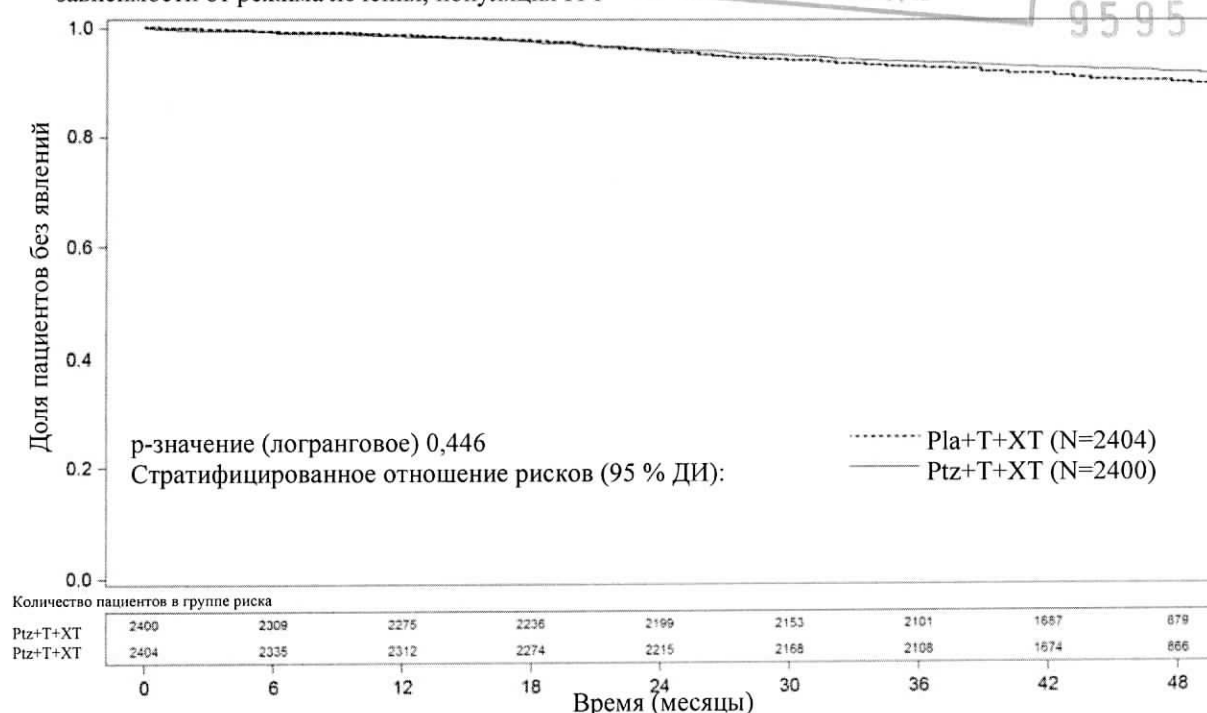
	Пертузумаб трастузумаб химиотерапия N = 2 400	+	Плацебо трастузумаб химиотерапия N = 2 404	+
Первичная конечная точка				
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (IDFS) Количество (%) пациентов с явлением HR [95 % ДИ] р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ¹) 3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95 % ДИ]	171 (7,1 %)		210 (8,7 %) 0,81 [0,66; 1,00] 0,0446	
	94,1 [93,1; 95,0]		93,2 [92,2; 94,3]	
Вторичные конечные точки¹				
IDFS, включая второй первичный рак не молочной железы Количество (%) пациентов с явлением HR [95 % ДИ] р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ¹) 3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95 % ДИ]	189 (7,9 %)		230 (9,6 %) 0,82 [0,68; 0,99] 0,0430	
	93,5 [92,5; 94,5]		92,5 [91,4; 93,6]	
Выживаемость без признаков заболевания (DFS) Количество (%) пациентов с явлением HR [95 % ДИ] р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ¹) 3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95 % ДИ]	192 (8,0 %)		236 (9,8 %) 0,81 [0,67; 0,98] 0,0327	
	93,4 [92,4; 94,4]		92,3 [91,2; 93,4]	
Общая выживаемость (OS)³ Количество (%) пациентов с явлением HR [95 % ДИ] р-значение (логранговый критерий, стратифицированный ¹) 3-летняя бессобытийная выживаемость ² [95 % ДИ]	80 (3,3 %)		89 (3,7 %) 0,89 [0,66; 1,21] 0,4673	
	97,7 [97,0; 98,3]		97,7 [97,1; 98,3]	

Сокращения (таблица 6): HR: отношение рисков; ДИ: доверительный интервал

1. Все анализы были стратифицированы по статусу поражения лимфатических узлов, версии протокола, центральному гормон-рецепторному статусу и режиму адъювантной химиотерапии.
2. 3-летняя бессобытийная выживаемость по оценкам Каплана-Мейера.
3. Данные первого промежуточного анализа.

Рисунок 1 Кривая Каплана-Мейера выживаемости без признаков инвазивного роста

График Каплана-Мейера для времени до развития первого явления при IDFS (месяцы) в зависимости от режима лечения, популяция ITT



IDFS = без признаков инвазивного заболевания; ДИ = доверительный интервал; Pla = плацебо; Ptz = пертузумаб; T = трастузумаб.

Оценка IDFS через 4 года составила 92,3 % в группе пертузумаба и 90,6 % в группе плацебо. На момент оценки медиана периода последующего наблюдения составляла 45,4 месяца.

Результаты анализа подгрупп

На момент первичного анализа польза пертузумаба была более очевидна в подгруппах пациентов с высоким риском рецидива: у пациентов с поражением лимфатических узлов или гормон-рецептор-негативным заболеванием (см. таблицу 7).

Таблица 7 Результаты эффективности в подгруппах в зависимости от поражения лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу¹

Популяция	Количество явлений IDFS/Общее N (%)		Нестратифицированное HR (95 % ДИ)
	Пертузумаб + трастузумаб химиотерапия	Плацебо + трастузумаб химиотерапия	
Статус поражения лимфатических узлов			
Положительный	139/1 503 (9,2 %)	181/1 502 (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	100/1 536 (6,5 %)	119/1 546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Анализы предварительно установленных подгрупп без поправки на множественные сравнения, поэтому результаты считаются описательными.

Оценки IDFS в подгруппе с поражением лимфатических узлов составили 92,0 % и 90,2 % через 3 года и 89,9 % и 86,7 % – через 4 года у пациентов в группе пертузумаба в сравнении с пациентами в группе плацебо, соответственно. Оценки IDFS в подгруппе без поражения лимфатических узлов составили 97,5 % и 98,4 % через 3 года и 96,2 % и 96,7 % – через 4 года у пациентов в группе пертузумаба в сравнении с пациентами в группе плацебо, соответственно. Оценки IDFS в подгруппе гормон-рецептор-негативного заболевания составили 92,8 % и 91,2 % через 3 года и 91,0 % и 88,7 % – через 4 года у пациентов в группе пертузумаба в сравнении с пациентами в группе плацебо, соответственно. Оценки IDFS в подгруппе гормон-рецептор-положительного заболевания составили 94,8 % и 94,4 % через 3 года и 93,0 % и 91,6 % через 4 года у пациентов в группе пертузумаба в сравнении с пациентами в группе плацебо, соответственно.

Исход по оценке пациента (PRO)

Вторичные конечные точки включали оценку общего состояния здоровья, жизнедеятельности и физического состояния, а также симптомов лечения по оценке пациента с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. При анализе исходов по оценке пациента различие на 10 баллов считалось клинически значимым.

Функциональный статус, общее состояние здоровья и оценка симптомов диареи показали клинически значимое изменение во время химиотерапии в обеих группах лечения. Среднее снижение в сравнении с исходным уровнем для функционального статуса составило - 10,7 (95 % ДИ: - 11,4; - 10,0) в группе пертузумаба и - 10,6 (95 % ДИ: - 11,4; - 9,9) в группе плацебо, а для общего состояния здоровья – - 11,2 (95 % ДИ: - 12,2; - 10,2) в группе пертузумаба и - 10,2 (95 % ДИ: - 11,1; - 9,2) – в группе плацебо. Изменение симптомов диареи увеличилось до + 22,3 (95 % ДИ: 21,0; 23,6) в группе пертузумаба и до + 9,2 (95 % ДИ: 8,2; 10,2) – в группе плацебо.

Впоследствии, во время таргетной терапии, показатели функционального статуса и общего состояния здоровья в обеих группах вернулись к исходным уровням. В группе пертузумаба симптомы диареи вернулись к исходному уровню после проведения HER2-терапии. Добавление пертузумаба к трастузумабу и химиотерапии не оказывало влияния на общий функциональный статус пациентов на протяжении всего исследования.

Метастатический рак молочной железы

Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

Исследование CLEOPATRA (WO20698) представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III с участием 808 пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим неоперабельным раком молочной железы. Пациенты с клинически важными кардиологическими факторами риска не включались (см. раздел 4.4). Вследствие невключения пациентов с метастазами в головной мозг, данные об активности пертузумаба в отношении метастазов в головной мозг отсутствуют. Данные о применении у пациентов с неоперабельным местнорецидивирующим заболеванием ограничены. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу плацебо + трастузумаб + доцетаксел или в группу пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.

Пертузумаб и трастузумаб применялись в стандартных дозах один раз в 3 недели. Пациенты получали пертузумаб и трастузумаб до прогрессирования заболевания, отзыва информированного согласия или не поддающейся лечению токсичности. Доцетаксел применялся в начальной дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели в

течение не менее 6 циклов. Допускалось увеличение дозы доцетаксела до 100 мг/м² по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы.

Первичной конечной точкой исследования была PFS по оценке независимого комитета (IRF) и была определена как время с даты рандомизации до даты прогрессирования заболевания или смерти (по любой причине), если смерть наступила в течение 18 недель после последней оценки опухоли. Вторичными конечными точками эффективности были OS, PFS (по оценке исследователя), частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа и время до прогрессирования симптомов заболевания согласно опроснику оценки качества жизни FACT B.

Приблизительно половина пациентов в каждой группе лечения имела гормон-рецептор-положительное заболевание, (определенное как ER-положительное и/или PgR-положительное), и приблизительно половина пациентов в каждой группе лечения получала предшествующую адъювантную или неoadъювантную терапию. Большинство пациентов ранее получали лечение антрациклинами, а 11 % всех пациентов ранее получали трастузумаб. В целом 43 % пациентов в обеих группах лечения ранее получали лучевую терапию. Медиана ФВЛЖ в исходный момент времени составляла 65,0 % (диапазон от 50 % до 88 %) в обеих группах.

Данные эффективности по результатам исследования CLEOPATRA представлены в таблице 8. В группе пертузумаба наблюдалось статистически значимое улучшение PFS по оценке IRF в сравнении с группой плацебо. Результаты PFS по оценке исследователя были сопоставимы с результатами PFS по оценке IRF.

Таблица 8 Результаты эффективности в исследовании CLEOPATRA

Показатель	Плацебо + трастузумаб + доцетаксел n = 406	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел n = 402	HR (95 % ДИ)	p-значение
Выживаемость без прогрессирования заболевания (независимая оценка) - первичная конечная точка*				
Количество пациентов с явлением	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Медиана, месяцы	12,4	18,5		
Общая выживаемость - вторичная конечная точка**				
Количество пациентов с явлением	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Медиана, месяцы	40,8	56,5		
Частота объективного ответа (ORR)^ - вторичная конечная точка				
Количество пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания	336	343	Различие ORR:	0,0011
Отвечающие на лечение***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)		
95 % ДИ для ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8 %	

Полный ответ (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	[4,2; 17,5]	
Частичный ответ (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Стабилизация заболевания (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Прогрессирование заболевания (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Продолжительность ответа † ^				
n =	233	275		
Медиана, недели	54,1	87,6		
95 % ДИ для медианы	[46; 64]	[71; 106]		

* Первичный анализ выживаемости без прогрессирования заболевания, дата окончания сбора данных 13 мая 2011 г.

** Общая бессобытийная выживаемость, дата окончания сбора данных 11 февраля 2014 г.

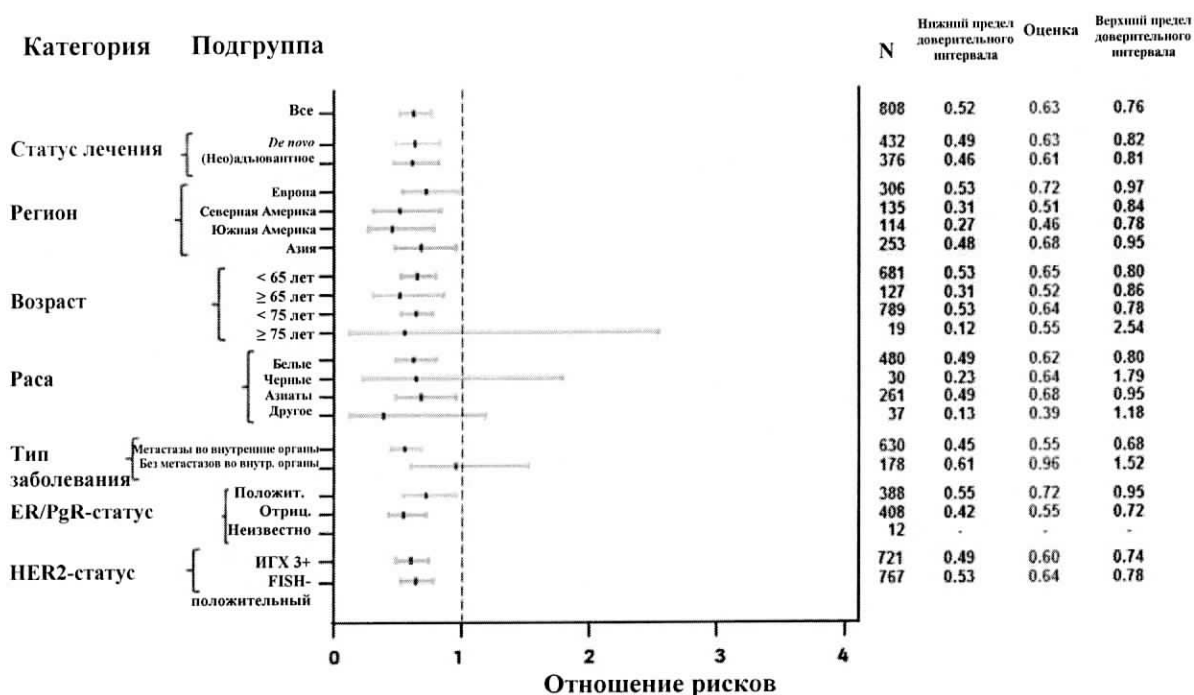
*** Пациенты с лучшим общим подтвержденным CR или PR согласно RECIST.

† Оценка у пациентов с лучшим общим CR или PR.

^ Частота объективного ответа и продолжительность ответа основаны на оценке опухолей по оценке IRF

Во всех предварительно установленных подгруппах пациентов наблюдались сопоставимые результаты, включая подгруппы, определенные на основе таких факторов стратификации, как географический регион и предшествующая адъювантная/неоадъювантная терапия или метастатический рак молочной железы de novo (см. рисунок 2). Ретроспективный поисковой анализ демонстрирует, что у пациентов, ранее получавших трастузумаб, ($n = 88$), отношение рисков для PFS по оценке IRF составляло 0,62 (95 % ДИ: 0,35; 1,07), в сравнении с 0,60 (95 % ДИ: 0,43; 0,83) у пациентов, ранее получавших терапию, не включавшую трастузумаб ($n = 288$).

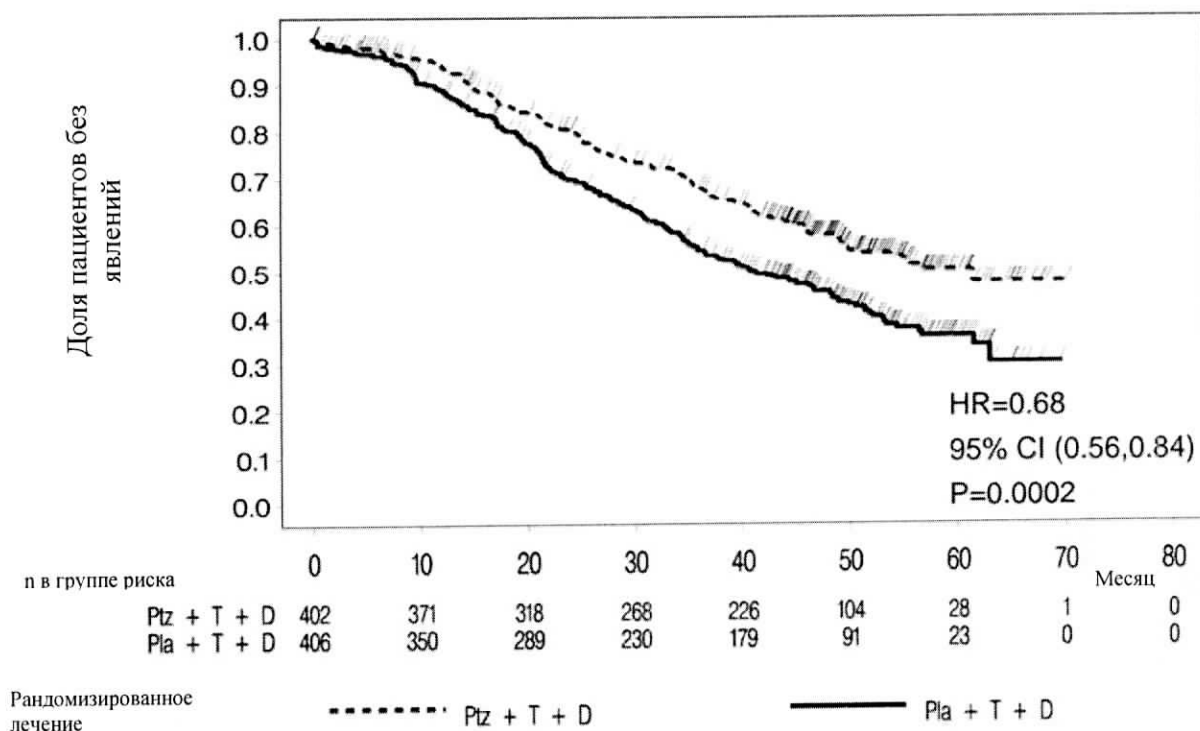
Рисунок 2 PFS по оценке IRF по подгруппам пациентов



Заключительный анализ бессобытийной OS был проведен после того, как 389 пациентов умерли (221 в группе плацебо и 168 в группе пертузумаба). Статистически значимое преимущество для OS в группе пертузумаба, ранее наблюдаемое в промежуточном анализе OS (проведенном через год после первичного анализа), сохранялась (HR = 0,68; $p = 0,0002$, логранговый критерий). Медиана времени до смерти составила 40,8 месяца в группе плацебо, и 56,5 месяца – в группе пертузумаба (см. таблицу 8, рисунок 3).

Описательный анализ OS, проведенный в конце исследования, когда 515 пациентов умерли (280 в группе плацебо, и 235 в группе пертузумаба), демонстрирует, что статистически значимое преимущество для OS в группе пертузумаба сохранялось с течением времени после периода медианы наблюдения продолжительностью 99 месяцев (HR = 0,69; $p < 0,0001$, логранговый критерий; медиана времени до смерти: 40,8 месяца (группа плацебо) и 57,1 месяца (группа пертузумаба)). Оценки выживаемости через 8 лет составили 37 % в группе пертузумаба и 23 % – в группе плацебо.

Рисунок 3 Кривая Каплана-Мейера общей бессобытийной выживаемости



HR = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал; Pla = плацебо; Ptz = пертузумаб; T = трастузумаб; D = доцетаксел

Не установили статистически значимых различий между двумя группами лечения в отношении качества жизни, связанного со здоровьем по оценке FACT-B TOI-PFB.

Дети

Европейское агентство лекарственных средств освободило от обязательства по предоставлению результатов исследований Фесго во всех подгруппах пациентов детского возраста для лечения рака молочной железы (информацию о применении у пациентов детского возраста см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Результаты ФК для первичной конечной точки C_{trough} 7 цикла пертузумаба (т.е. цикл 8 перед введением дозы) продемонстрировали достаточную концентрацию пертузумаба в составе Фесго (среднее геометрическое 88,7 мкг/мл) по сравнению с вводимым внутривенно пертузумабом (среднее геометрическое 72,4 мкг/мл) с отношением средних геометрических 1,22 (90 % ДИ: 1,14–1,31). Нижняя граница двустороннего 90 % доверительного интервала для

среднего геометрического соотношения пертузумаба в Фесго и внутривенного пертузумаба составляла 1,14, т.е. больше, чем предварительно определенный предел 0,8. Результаты ФК для вторичной конечной точки C_{trough} 7 цикла трастузумаба, (т.е. цикл 8 перед введением дозы) показали достаточную концентрацию трастузумаба в составе Фесго (среднее геометрическое 57,5 мкг/мл) по сравнению с трастузумабом внутривенно (среднее геометрическое 43,2 мкг/мл) с отношением средних геометрических 1,33 (90 % ДИ: 1,24–1,43).

Абсорбция

Медиана максимальной концентрации пертузумаба в сыворотке крови (C_{max}) при применении Фесго и время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) составили 157 мкг/мл и 3,82 дня, соответственно. На основании популяционного ФК анализа, абсолютная биодоступность составила 0,712, а константа скорости всасывания первого порядка (K_a) – 0,348 (1/день).

Медиана C_{max} трастузумаба при применении Фесго и T_{max} составили 114 мкг/мл и 3,84 дня, соответственно. На основании популяционного ФК анализа, абсолютная биодоступность составила 0,771, а K_a – 0,404 (1/день).

Распределение

На основании популяционного ФК анализа, объем распределения центрального компартмента (V_c) пертузумаба при применении Фесго у типичного пациента составлял 2,77 литра.

На основании популяционного ФК анализа, V_c трастузумаба при подкожном введении у типичного пациента составлял 2,91 литра.

Биотрансформация

Метаболизм Фесго не изучался в рамках специальных исследований. Выведение антител преимущественно осуществляется путем катаболизма.

Элиминация

На основании популяционного ФК анализа, клиренс пертузумаба при применении Фесго составлял 0,163 л/день, а период полувыведения ($t_{1/2}$) – приблизительно 24,3 дня.

На основании популяционного ФК анализа, клиренс трастузумаба при применении Фесго составлял 0,111 л/день. Согласно оценкам, трастузумаб достигает концентрации < 1 мкг/мл (приблизительно 3 % от ожидаемого значения $C_{min,ss}$ в популяции или приблизительно 97 % вымывания) не менее чем у 95 % пациентов через 7 месяцев после применения последней дозы.

Пациенты пожилого возраста

Исследования фармакокинетики Фесго у пожилых пациентов не проводились.

В популяционных ФК анализах пертузумаба в составе Фесго и пертузумаба для внутривенного введения не было выявлено подтверждений значимого влияния возраста на ФК пертузумаба.

В популяционных ФК анализах трастузумаба для подкожного или внутривенного введения было продемонстрировано отсутствие влияния возраста на распределение, метаболизм и выведение трастузумаба.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования фармакокинетики Фесго у пациентов с нарушением функции почек не проводились.

В популяционных ФК анализах пертузумаба в составе Фесго и пертузумаба для внутривенного введения было продемонстрировано отсутствие влияния нарушения функции почек на экспозицию пертузумаба; однако, в популяционные ФК анализы были включены только ограниченные данные по пациентам с тяжелым нарушением функции почек.

В популяционном ФК анализе трастузумаба для подкожного и внутривенного введения было продемонстрировано отсутствие влияния нарушения функции почек на распределение,

метаболизм и выведение трастузумаба.



Пациенты с нарушением функции печени

Формальные исследования фармакокинетики Фесго у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Популяционный ФК анализ пертузумаба при применении Фесго демонстрирует, что легкое нарушение функции печени не оказывает влияние на воздействие пертузумаба. Однако, в популяционный ФК анализ были включены только ограниченные данные по пациентам с легким нарушением функции печени. Молекулы IgG₁, такие как пертузумаб и трастузумаб, катаболизируются распространенными протеолитическими ферментами, присутствующими не только в тканях печени. Поэтому маловероятно, что изменения функции печени будут оказывать влияние на выведение пертузумаба и трастузумаба.

5.3 Данные доклинической безопасности

Специальных исследований комбинации пертузумаба, трастузумаба и воргиалуронидазы альфа для подкожного введения не проводились.

Пертузумаб

Специальные исследования репродуктивной токсичности пертузумаба у животных не проводились. По результатам исследования токсичности многократных доз на яванских макаках нельзя сделать какие-либо однозначные выводы о нежелательном влиянии на мужские репродуктивные органы.

Были проведены исследования репродуктивной токсичности на беременных самках яванских макак (с 19 дня беременности (ДБ) по 50 ДБ) при применении начальных доз от 30 до 150 мг/кг с последующим применением доз от 10 до 100 мг/кг каждые 2 недели. Такие уровни доз обеспечивали клинически значимое воздействие, в 2,5–20 раз превышающее рекомендуемую дозу для человека при подкожном введении на основании значений C_{max} . Внутривенное введение пертузумаба с 19 ДБ по 50 ДБ (период органогенеза) продемонстрировало эмбриотоксичность с дозозависимым увеличением частоты внутриутробной гибели плода в период с 25 ДБ по 70 ДБ. Частота внутриутробной гибели плода составила 33, 50 и 85 % для беременных самок макак, получавших пертузумаб в дозах 10, 30 и 100 мг/кг каждые 2 недели, соответственно (в 4–35 раз превышающие рекомендуемую дозу для человека на основании значений C_{max}). При проведении кесарева сечения на 100 ДБ во всех группах пертузумаба были выявлены маловодие, снижение относительной массы легких и почек и патоморфологические данные за гипоплазию почек, соответствующие задержке развития почек. Наблюдавшиеся маловодие, гипоплазия легких (1 из 6 в группе 30 мг/кг и 1 из 2 в группе 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (1 из 6 в группе 30 мг/кг), истончение стенки желудка (1 из 2 в группе 100 мг/кг) и незначительные дефекты скелета (внешние – 3 из 6 в группе 30 мг/кг) подтверждают внутриутробную задержку роста. Воздействие пертузумаба на потомства во всех группах лечения составило от 29 % до 40 % от концентрации препарата в сыворотке крови матери на 100 ДБ.

Пертузумаб для подкожного введения (250 мг/кг/неделя в течение 4 недель) и пертузумаб для внутривенного введения (до 150 мг/кг один раз в неделю в течение до 26 недель) хорошо переносились яванскими макаками (целевой вид животных), за исключением развития диареи. При внутривенном введении пертузумаба в дозах 15 мг/кг и выше периодически наблюдалась легкая диарея, связанная с лечением. В подгруппе макак длительное применение (26 еженедельных доз) приводило к эпизодам тяжелой секреторной диареи. Диарею купировали (за исключением эвтаназии одного животного, 50 мг/кг/доза) симптоматической терапией, включавшей внутривенную инфузионную терапию для восполнения жидкости.

Трастузумаб

Исследования репродуктивной токсичности на яванских макаках, проведенное путем внутривенного введения доз, до 16 раз превышающих поддерживающую дозу трастузумаба для человека в составе Фесго 600 мг, не выявили подтверждений нарушения репродуктивной функции или вреда для плода. В ранний (20–50 день гестации) и поздний (120–150 день гестации) периоды развития плода наблюдалось прохождение трастузумаба через плаценту. По результатам исследований длительностью до 6 месяцев не были выявлены подтверждения острой токсичности или токсичности многократных доз, а по результатам исследований тератогенности, женской репродуктивной функции или позднегестационной токсичности/прохождения препарата через плаценту не была выявлена репродуктивная токсичность. Трастузумаб не проявляет генотоксичность. Исследование трегалозы, основного вспомогательного вещества препарата, не выявило наличия токсического действия. Долгосрочные исследования на животных для определения канцерогенного потенциала трастузумаба или его влияния на репродуктивную функцию мужчин не проводились. Исследование, проведенное на кормящих яванских макаках, с внутривенным введением трастузумаба в дозах до 16 раз превышающих поддерживающую дозу трастузумаба для человека в составе Фесго 600 мг, демонстрирует, что трастузумаб проникает в грудное молоко. Экспозиция трастузумаба in utero и присутствие трастузумаба в сыворотке крови новорожденных макак не было связано с каким-либо нежелательным влиянием на их рост или развитие в период с рождения до 1 месяца.

Гиалуронидаза

Гиалуронидаза присутствует в большинстве тканей организма человека. Доклинические данные о рекомбинантной гиалуронидазе человека, полученные по результатам стандартных исследований токсичности многократных доз, включая конечные точки фармакологической безопасности, не демонстрируют наличие особой опасности для человека. Исследования репродуктивной токсичности воргиалуронидазы альфа выявили эмбриофетальную токсичность у мышей при высоком уровне системной экспозиции, однако не продемонстрировали наличие тератогенного потенциала. Было проведено исследование токсичности однократной дозы на кроликах и 13-недельное исследование токсичности многократных доз на яванских макаках с применением трастузумаба для подкожного введения. Исследование на кроликах было проведено специально для изучения местной переносимости. 13-недельное исследование выполнили для подтверждения того, что изменение способа введения на подкожный и использование вспомогательного вещества воргиалуронидазы альфа не оказало влияние на характеристики безопасности трастузумаба. Трастузумаб для подкожного введения обладал хорошей местной и системной переносимостью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Воргиалуронидаза альфа
 L-гистидин
 L-гистидина гидрохлорида моногидрат
 α, α -трегалозы дигидрат
 Сахароза
 Полисорбат 20 (E432)
 L-метионин
 Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

9595 - 2021



Фесго представляет собой готовый к использованию раствор, который нельзя смешивать с другими препаратами или разбавлять ими.

6.3 Срок годности

18 месяцев.

После переноса из флакона в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 28 дней при температуре 2–8 °C в защищенном от света месте и в течение 24 часов (совокупное время во флаконе и шприце) при комнатной температуре (не более 30 °C) при рассеянном дневном свете.

Поскольку Фесго не содержит антимикробных консервантов, с точки зрения микробиологической чистоты, лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если раствор не был использован немедленно, ответственность за продолжительность и условия его хранения после вскрытия упаковки и до использования несет пользователь. Как правило, продолжительность хранения не должна превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C, если приготовление раствора не проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C).

Не замораживать.

Хранить флакон в картонной пачке для защиты от света.

Условия хранения лекарственного препарата после вскрытия см. в разделах 6.3 и 6.6.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 600 мг + 600 мг/10 мл или 1200 мг + 600 мг/15 мл препарата во флаконе бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

При упаковке на РУП «Белмедпрепараты» наносится этикетка контроля вскрытия с утвержденным дизайном, содержащим логотип компании.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Общие меры предосторожности

Перед применением Фесго следует визуально проверить на наличие посторонних частиц и изменение цвета. В случае обнаружения посторонних частиц или изменения цвета флакон следует утилизировать в соответствии с местными требованиями к утилизации.

Не встряхивать флакон.

Для извлечения раствора Фесго из флакона и его подкожного введения необходимы шприц, игла для переноса (игла-переходник) и игла для инъекций. Введение Фесго может проводиться с использованием игл для подкожных инъекций номера 25G-27G и длиной 3/8 дюйма (10 мм) – 5/8 дюйма (16 мм). Фесго совместим с нержавеющей сталью, полипропиленом,

поликарбонатом, полиэтиленом, полиуретаном, поливинилхлоридом и фторированным этиленполипропиленом.

Поскольку Фесго не содержит антимикробных консервантов, с точки зрения микробиологической чистоты, лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если раствор не предполагается использовать немедленно, приготовление должно проводиться в контролируемых и валидированных асептических условиях. После переноса раствора в шприц рекомендуется заменить иглу для переноса (иглу-переходник) на колпачок шприца для предотвращения высыхания раствора внутри иглы и снижения качества лекарственного препарата. Шприц следует маркировать отрывным стикером. Иглу для подкожных инъекций следует присоединять к шприцу непосредственно перед введением с последующим доведением объема до 15 мл при применении Фесго 1 200 мг/600 мг или до 10 мл при применении Фесго 600 мг/600 мг.

Уничтожение

Фесго предназначен только для однократного применения. Неиспользованный лекарственный препарат или отходы после его применения следует утилизировать в соответствии с требованиями местных регуляторных органов.

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: belarus.safety@roche.com

В случае упаковки и выпуска серии на РУП «Белмедпрепараты» претензии потребителей направлять по адресу:

РУП «Белмедпрепараты»

Республика Беларусь,

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, тел/факс: (+375 17) 220 37 16

8 НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

11004/21

9 ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ: 10.08.2021

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА