ЛП-№(004951)-(РГ-RU) от 17.09.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фесго, 600 мг+600 мг, раствор для подкожного введения

Фесго, 1200 мг+600 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующие вещества: пертузумаб + трастузумаб.

Фесго, 600 мг+600 мг, раствор для подкожного введения

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

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

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

Фесго, 1200 мг+600 мг, раствор для подкожного введения

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

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ранний рак молочной железы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Препарат Фесго показан к применению в комбинации с химиотерапией:

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

Метастатический рак молочной железы

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

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

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

Режим дозирования

Для назначения терапии препаратом Фесго пациенты должны иметь HER2-положительный статус опухоли, определяемый как 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (IHC) и/или степень амплификации ≥2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать валидированные методы тестирования.

Тестирование должно быть выполнено в специализированной лаборатории, способной обеспечить валидацию процесса тестирования для обеспечения точных и воспроизводимых результатов. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

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

Таблица 1. Рекомендуемые способ применения и дозы препарата Фесго

	Доза (независимо от массы тела)	**Примерная длительность п/к инъекции**	**Время наблюдения[а,б]**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нагрузочная доза	1200 мг пертузумаба/ 600 мг трастузумаба	8 минут	30 минут
Поддерживающая доза (вводится через 3 недели после нагрузочной дозы и затем каждые 3 недели)	600 мг пертузумаба/ 600 мг трастузумаба	5 минут	15 минут

[a] За пациентами необходимо наблюдать на предмет возникновения реакций, связанных с введением, и реакций гиперчувствительности
[6] Период наблюдения должен начинаться после введения препарата Фесго и завершаться перед последующем введением химиотерапии

У пациентов, получающих таксаны, препарат Фесго следует вводить до введения таксана.

При применении в комбинации с препаратом Фесго рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2, которая может быть увеличена до 100 мг/м^2 в зависимости от выбранного режима и переносимости начальной дозы. Также доцетаксел может применяться в дозе 100 мг/м^2 каждые 3 недели в зависимости от выбранного режима.

Если пациент одновременно получает карбоплатин, то рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в течение всей терапии (увеличение дозы не предусмотрено).

В случае применения в качестве адъювантной терапии рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м^2 один раз в неделю в течение 12 циклов.

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

Метастатический рак молочной железы

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

Ранний рак молочной железы

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

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

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

Пропуск в плановом введении

Если интервал между двумя последовательными введениями составил:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Коррекция дозы

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

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

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

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

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

Дисфункция левого желудочка

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

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

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

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

- снижение ФВЛЖ составляет ≤40%;
- ФВЛЖ 40-45%, при условии, что ФВЛЖ снизилась на ≥10% по отношению к значениям до начала терапии.

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

Пациенты с ранним раком молочной железы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Реакции, связанные с введением

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

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

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

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Дисфункция левого желудочка

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

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

Препарат Фесго и/или в/в пертузумаб и трастузумаб не исследовались у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <55% (ранний рак молочной железы) или <50% (метастатический рак молочной железы); застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м^2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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

Реакции, связанные с введением/инфузионные реакции

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

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

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

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

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

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

Фебрильная нейтропения

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

У пациентов, получающих терапию в/в пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении по сравнению с пациентами, получающими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

плацебо и терапию трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии (см. раздел 4.8.).

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

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

Злоупотребление приемом препарата или лекарственная зависимость

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В/в пертузумаб

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

В/в трастузумаб

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

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

Концентрации паклитаксела и доксорубицина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубицинол) не менялись в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезокси-13-дигидродоксорубицинон). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубицина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Беременность

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

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

Лактация

Поскольку IgG человека выделяется с грудным молоком, возможность всасывания и повреждающего действия на плод неизвестна. Таким образом, необходимо предупредить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

женщину о необходимости прекращения грудного вскармливания при применении препарата Фесго и в течение 7 месяцев после применения последней дозы препарата.

Фертильность

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

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

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

Роды и родоразрешение

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Фесго основан на данных, полученных в ходе клинического исследования III фазы FEDERICA, в котором пациенты с HER2-положительным ранним раком молочной железы получали препарат Фесго (n=248) или в/в пертузумаб и трастузумаб (n=252) в комбинации с химиотерапией (в качестве неоадъювантной терапии) или без нее (в качестве адъювантной терапии). В таблице 2 представлены нежелательные реакции, возникшие при применении препарата Фесго.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥5%), которые отмечались у пациентов, получавших препарат Фесго, были диарея, реакции в месте введения, астения, повышенная утомляемость, сыпь, сухость кожи, миалгия, артралгия, нейтропения и анемия.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (≥1%), отмечавшимися у пациентов, получавших препарат Фесго, были фебрильная нейтропения, сердечная недостаточность, нейтропенический сепсис и снижение числа нейтрофилов.

Серьезные нежелательные явления в группе терапии препаратом Фесго были в целом сопоставимы с таковыми в группе терапии в/в пертузумабом в комбинации с трастузумабом. Следующие нежелательные реакции отмечались чаще (в группе терапии препаратом Фесго (≥5%) в сравнении с группой в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом: алопеция (79% против 73%), миалгия (27% против 20.6%), одышка (12.1% против 6%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, которые сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и категориями частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших терапию препаратом Фесго в исследовании FEDERICA

	N=248					
	Препарат Фесго + химиотерапия			**Монотерапия препаратом Фесго**		
Нежелательная реакция (предпочтительный термин MedDRA) Системно-органный класс	Все степени тяжести	3-4 степень тяжести, %	Категория частоты	Все степени тяжести	3-4 степень тяжести, %	Категория частоты
Инфекции и инвазии						
Назофарингит	6.9	0	Часто	6.9	0	Часто
Инфекции верхних дыхательных путей	8.9	0	Часто	6.5	0	Часто
Паронихий	5.6	0.4	Часто	2.8	0	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						
Нейтропения	21.4	14.5	Очень часто	5.6	0.8	Часто
Анемия	33.5	1.2	Очень часто	6.9	0.4	Часто
Фебрильная нейтропения	6.5	6.5	Часто	0	0	Частота неизвестна
Лейкопения	8.1	2.8	Часто	4.0	0	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы						
Реакции гиперчувствительности	0.4	0	Нечасто	0	0	Частота неизвестна
Лекарственная гиперчувствительность	0.4	0	Нечасто	0.4	0	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания						
Снижение аппетита	15.7	0.8	Очень часто	2.0	0	Часто
Психические нарушения						
Бессонница	13.3	0	Очень часто	5.2	0	Часто
Нарушения со стороны нервной системы						
Дисгевзия	16.5	0	Очень часто	1.6	0	Часто
Головная боль	14.1	0	Очень часто	7.3	0	Часто
Периферическая сенсорная нейропатия	14.9	0.8	Очень часто	2.4	0	Часто
Периферическая нейропатия	10.1	0.4	Очень часто	3.6	0	Часто
Головокружение	6	0	Часто	8.1	0	Часто
Паростезия	7.7	0.8	Часто	2.8	0	Часто
Нарушения со стороны органа зрения						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Повышенное слезоотделение	5.2	0.4	Часто	0.4	0	Нечасто
Нарушения со стороны сердца						
Дисфункция левого желудочка	0.4	0	Нечасто	0.8	0	Нечасто
Сердечная недостаточность	0.8	0.4	Нечасто	1.2	0.8	Часто
Нарушения со стороны сосудов						
Приливы	5.2	0	Часто	11.3	0	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						
Носовое кровотечение	10.9	0	Очень часто	2.4	0	Часто
Кашель	12.9	0.4	Очень часто	4.8	0	Часто
Одышка	9.3	0.4	Очень часто	2.8	0.4	Часто
Желудочно-кишечные нарушения						
Диарея	59.7	6.5	Очень часто	17.3	0	Очень часто
Тошнота	60.1	1.6	Очень часто	6.0	0	Часто
Рвота	19.0	0.8	Очень часто	2.4	0	Часто
Стоматит	24.6	0.8	Очень часто	1.6	0	Часто
Запор	21.8	0	Очень часто	2.4	0	Часто
Диспепсия	12.5	0	Очень часто	3.6	0	Часто
Боль в животе	7.3	0.4	Часто	2.4	0	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей						
Алопеция	78.6	0	Очень часто	0.4	0	Нечасто
Сыпь	10.9	0.4	Очень часто	8.1	0	Часто
Патология ногтей	5.2	0	Часто	2.0	0	Часто
Зуд	2.4	0	Часто	9.7	0	Часто
Сухость кожи	12.5	0.4	Очень часто	3.2	0	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						
Артралгия	13.3	0	Очень часто	19.4	0	Очень часто
Миалгия	20.2	0.4	Очень часто	8.5	0	Часто
Боль в конечностях	3.2	0	Часто	6.5	0	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения						
Повышенная утомляемость	25.8	2.0	Очень часто	6.9	0	Часто
Воспаление слизистых оболочек	15.7	0.8	Очень часто	0.4	0	Нечасто
Астения	29.4	0.8	Очень часто	10.9	0	Очень часто
Пирексия	10.5	0	Очень часто	3.6	0	Часто
Периферические отеки	6.0	0	Часто	3.2	0	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Реакции в месте введения	6.9	0	Часто	13.3	0	Очень часто

Профиль безопасности препарата Фесго в целом соответствовал известному профилю безопасности в/в пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией как наблюдалось в группах терапии пертузумабом и трастузумабом в следующих опорных клинических исследованиях (n=3344):

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

Информация о профиле безопасности препарата Перьета – см. соответствующую ОХЛП.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция левого желудочка

В опорном клиническом исследовании FEDERICA частота симптоматической сердечной недостаточности (III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) со снижением ФВЛЖ на ≥10% от начального уровня и до уровня <50% составила 0.4% при применении препарата Фесго и 0% при применении в/в пертузумаба и трастузумаба в качестве неоадъювантной терапии.

У всех пациентов, получавших препарат Фесго, у которых наблюдалась симптоматическая сердечная недостаточность, явление разрешилось (определяется как 2 последовательных измерения ФВЛЖ с результатом >50%) на момент среза данных. Частота симптоматической сердечной недостаточности со снижением ФВЛЖ на ≥10% от начального уровня и до <50% была одинаковой при адъювантной терапии и на этапе последующего наблюдения.

Бессимптомное снижение ФВЛЖ на ≥10% от начального уровня и до уровня <50% или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA, подтверждено вторичным измерением ФВЛЖ) не наблюдалось у пациентов, получавших препарат Фесго, и наблюдалось у 0.4% пациентов при применении в/в пертузумаба и трастузумаба в качестве неоадъювантной терапии; при этом явление не разрешилось ни у одного пациента на момент среза данных. Частота бессимптомного снижения ФВЛЖ на ≥10% от начального уровня и до уровня <50% или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA, подтверждено вторичным измерением ФВЛЖ) была сопоставимой в адъювантном режиме. На этапе наблюдения данный тип явлений со стороны сердца наблюдался у 3.6% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб, по сравнению с 1.6% пациентов, получавших препарат Фесго.

Реакции, связанные с введением/инфузионные реакции

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Реакции, связанные с введением/инфузионные реакции наблюдались у 0.4% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 10.7% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб в качестве неоадъювантной терапии и у 0% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 1.6% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб в качестве адъювантной терапии.

Реакции в месте введения (к которым относилась любая местная реакция, отмечавшаяся в течение 24 часов после введения препарата Фесго) наблюдались у 6.9% и 12.1% пациентов, получавших препарат Фесго в качестве неоадъювантной и адъювантной терапии, соответственно, и были 1 или 2 степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

В опорном исследовании FEDERICA общая частота реакций гиперчувствительности/ анафилаксии, связанных с применением HER2-таргетной терапии, составила 1.2% в группе препарата Фесго по сравнению с 0.8% в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Ни одно из этих явлений не было 3-4 степени тяжести (NCI-CTCAE версия 4.0) (см. раздел 4.4.). Во время неоадъювантной терапии у 0.4% пациентов, получавших пертузумаб и трастузумаб в/в, и у 0.4% пациентов, получавших препарат Фесго, отмечались реакции гиперчувствительности. При адъювантной терапии у 0.4% пациентов, получавших препарат Фесго, наблюдалась лекарственная гиперчувствительность.

Фебрильная нейтропения

В опорном исследовании FEDERICA фебрильная нейтропения (3 или 4 степени тяжести) наблюдалась у 6.6% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 5.6% пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом при неоадъювантной терапии. На фоне адъювантной терапии случаев фебрильной нейтропении (3 или 4 степени тяжести) не отмечалось.

Как и в опорных исследованиях в/в введения пертузумаба и трастузумаба, более высокая частота возникновения фебрильной нейтропении (3 или 4 степени тяжести) наблюдалась среди азиатских пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом (13.0%), аналогично частота возникновения фебрильной нейтропении у азиатских пациентов, получавших Фесго, также была выше (13.7%) в ходе неоадъювантной терапии. На фоне адъювантной терапии в обеих группах случаев фебрильной нейтропении (3 или 4 степени тяжести) отмечено не было.

Диарея

В опорном исследовании FEDERICA при неоадъювантной терапии диарея наблюдалась у 60.5% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 54.8% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Диарея ≥3 степени тяжести отмечалась у 6.6% пациентов в группе препарата Фесго по сравнению с 4.0% в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб.

При применении в качестве адъювантной терапии диарея наблюдалась у 17.7% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 20.6% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб. Диарея ≥3 степени тяжести отмечалась у 0% пациентов в группе препарата Фесго по сравнению с 1.2% в группе пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб.

Сыпь

В опорном исследовании FEDERICA сыпь наблюдалась у 10.7% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 15.5% пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом в качестве неоадъювантной терапии. При применении в качестве адъювантной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

терапии сыпь наблюдалась у 8.2% пациентов, получавших препарат Фесго, и у 8.7% пациентов, получавших в/в пертузумаб в комбинации с трастузумабом. Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

В опорном исследовании FEDERICA частота случаев нейтропении 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 4) была сбалансирована в двух группах лечения (13.6% пациентов, получавших препарат Фесго, и 13.9% пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб) в качестве неоадъювантной терапии, и была существенно ниже при применении в качестве адъювантной терапии (0.8% в группе терапии препаратом Фесго в сравнении с 0% в группе терапии в/в пертузумаба и трастузумаба).

Иммуногенность

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

В исследовании FEDERICA частота возникновения антител к пертузумабу и трастузумабу, вызванных лечением, составила 10.6% (26/245) и 0.4% (1/245) соответственно у пациентов, получавших в/в пертузумаб и трастузумаб.

Среди пациентов, у которых тест на антитела к пертузумабу был положительным, нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у 3 пациентов.

У пациентов, получавших терапию препаратом Фесго, частота возникновения антител к пертузумабу, трастузумабу и воргиалуронидазе альфа, вызванных лечением, составила 12.9% (31/241), 2.1% (5/241) и 6.3% (15/238), соответственно. Среди таких пациентов нейтрализующие пертузумаб антитела были обнаружены у двух пациентов, а нейтрализующие трастузумаб антитела – у одного пациента.

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

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

Переход от в/в введения пертузумаба и трастузумаба на терапию препаратом Фесго (и наоборот) хорошо переносился пациентами. Новых или клинически значимых сигналов по безопасности не было выявлено, все возникшие нежелательные явления соответствовали зарегистрированным в исследовании FEDERICA и в предыдущих исследованиях в/в пертузумаба и трастузумаба (см. раздел 5.1).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

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

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

Данные клинических исследований у пациентов >75 лет, получавших терапию препаратом Фесго или в/в пертузумабом и трастузумабом, ограничены. Согласно пострегистрационным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

данным различий в безопасности пертузумаба в комбинации с трастузумабом у пациентов ≥65 и <65 лет нет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73
e-mail: info@ampra.am
www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; комбинации моноклональных антител и их конъюгатов с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FY01

Механизм действия

Пертузумаб и трастузумаб представляют собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1κ (иммуноглобулин G, подкласс 1, легкая цепь κ), которые взаимодействуют с рецептором эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2, также известный как c-erbB-2), трансмембранного гликопротеина с собственной тирозинкиназной активностью.

Пертузумаб и трастузумаб, не конкурируя между собой, связываются с определенными эпитопами HER2, субдоменами II и IV, и имеют комплементарные механизмы для нарушения передачи сигнала HER2. Применение пертузумаба и трастузумаба в комбинации приводит к усилению антипролиферативной активности *in vitro* и *in vivo*.

Кроме того, часть кристаллизующегося фрагмента (Fc) каркасов IgG1 пертузумаба и трастузумаба способствует мощной активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). *In vitro* АЗКЦ пертузумаба и трастузумаба больше направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, чем на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

FEDERICA (WO40324)

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

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

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

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

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

Исследование FEDERICA было смоделировано так, чтобы продемонстрировать не меньшую эффективность пертузумаба в составе препарата Фесго на основании минимальной концентрации (C_{trough}) пертузумаба в сыворотке крови в цикле 7 (т. е. до введения в цикле 8) по сравнению с пертузумабом для в/в введения (первичная конечная точка). Ключевыми вторичными конечными точками во время первичного анализа была не меньшая эффективность трастузумаба в составе препарата Фесго на основании минимальной концентрации (C_{trough}) трастузумаба в сыворотке крови в цикле 7, показатели эффективности (общий полный патоморфологический ответ (опПО), оцениваемый локально) и безопасность по сравнению с трастузумабом для в/в введения. Другими вторичными конечными точками были долгосрочная безопасность и клинические исходы (выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБПИЗ), ВБПИЗ, включая второй первичный рак не молочной железы, бессобытийная выживаемость, бессобытийная выживаемость, включая второй первичный рак не молочной железы, интервал без рецидивов заболевания, общая выживаемость (ОВ)). Демографические характеристики были хорошо сбалансированы между

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

двумя группами лечения, и медиана возраста пациентов, получавших терапию в исследовании, составляла 51 год. Большинство пациентов имели гормон-рецептор-положительный статус заболевания (61.2%), вовлечение лимфатических узлов (57.6%), а также были представителями европеоидной расы (65.8%).

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

Анализ вторичной конечной точки эффективности, опПО (оцениваемой локально), определяемой как отсутствие инвазивного заболевания в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах (урТ0/is, урN0), представлен в таблице 4. Анализ вторичных долгосрочных клинических исходов также представлен в таблице 4.

Таблица 4. Резюме эффективности (популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT))

Параметр	Фесго (n = 248)	В/в пертузумаб + трастузумаб (n = 252)
опПО (урТ0/is, урN0)	148 (59.7%)	150 (59.5%)
Точный 95% ДИ для частоты достижения опПО[1]	(53.28; 65.84)	(53.18; 65,64)
Разница по частоте достижения опПО (группа п/к введения минус группа в/в введения)	0.15	
95% ДИ разницы в значениях частоты достижения опПО[2]	от –8.67 до 8.97	
Долгосрочные клинические исходы[3]		
ВБПИЗ		
n	234	239
Пациенты с событием (%)	26 (11.1%)	23 (9.6%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.20 (0.68, 2.11)	
Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	89.9 (85.9, 93.8)	90.7 (86.9, 94.5)
ВБПИЗ, включая второй первичный рак не молочной железы		
n	234	239
Пациенты с событием (%)	28 (12.0%)	26 (10.9%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.15 (0.68, 1.97)	
Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	88.5 (84.4, 92.7)	89.4 (85.4, 93.4)
Бессобытийная выживаемость		
n	248	252
Пациенты с событием (%)	32 (12.9%)	29 (11.5%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.20 (0.72, 1.98)	
Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	88.3 (84.2, 92.4)	89.8 (86.0, 93.6)
Бессобытийная выживаемость, включая второй первичный рак не молочной железы		
n	248	252
Пациенты с событием (%)	34 (13.7%)	32 (12.7%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.16 (0.71, 1.88)	
Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	87.0 (82.8, 91.3)	88.5 (84.5, 92.5)
Интервал без рецидивов заболевания		
n	248	252
Пациенты с событием (%)	19 (7.7%)	18 (7.1%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.17 (0.61, 2.24)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	93.2 (90.0, 96.4)	93.8 (90.7, 96.8)
ОВ		
n	248	252
Пациенты с событием (%)	14 (5.6%)	12 (4.8%)
Отношение рисков[4] (95% ДИ)	1.26 (0.58, 2.72)	
Трехлетняя бессобытийная выживаемость[5] (95% ДИ)	95.8 (93.3, 98.4)	96.7 (94.5, 99.0)

[1] Доверительный интервал (ДИ) для одной биномиальной выборки, рассчитанный по методу Пирсона-Клоппера.
[2] В этом расчете использовали поправку на непрерывность Хаука-Андерсона.
[3] Финальный анализ, клиническая дата среза данных 2 июня 2023, медиана 51 месяц последующего наблюдения.
[4] Все анализы стратифицированы по статусу центральных гормональных рецепторов, клинической стадии и типу химиотерапии.
[5] Трехлетняя бессобытийная выживаемость рассчитана по методу Каплана-Мейера.

В целом результаты были сопоставимы между двумя группами в отношении эффективности.

PHRANCESCA (MO40628)

В исследовании MO40628 изучали безопасность перехода с в/в пертузумаба и трастузумаба на препарат Фесго для п/к введения и наоборот (см. раздел 4.8). Первичная цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить предпочтение пациента относительно пути введения: 85% пациентов предпочли п/к путь введения, тогда как 13.8% выбрали в/в введение, а у 1.2% предпочтения отсутствовали. В общей сложности_160 пациентов было включено в это перекрестное исследование, проводившееся в 2 группах: 80 пациентов было рандомизировано в группу А (3 цикла в/в пертузумаба и трастузумаба с последующими 3 циклами препарата Фесго) и 80 пациентов было рандомизировано в группу В (3 цикла препарата Фесго с последующими 3 циклами в/в пертузумаба и трастузумаба). При первичном анализе медиана экспозиции адъювантной терапии пертузумабом и трастузумабом (как для в/в, так и для п/к введения) составляла 11 циклов (диапазон: от 6 до 15).

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

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

Ранний рак молочной железы - неоадъювантная терапия

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

Показание к проведению неоадъювантной терапии рака молочной железы основано на демонстрации увеличения частоты полного патоморфологического ответа и на тенденции к продлению выживаемости без признаков заболевания (ВБЗ). Тем не менее эти показатели не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

указывают на наличие пользы в плане долгосрочных исходов, таких как ОВ или ВБЗ и не позволяют измерить данные преимущества.

NEOSPHERE (WO20697)

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

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

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

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

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. Доцетаксел вводили в/в в начальной дозе 75 мг/м^2, а затем в дозе 75 мг/м^2 или 100 мг/м^2 (при условии переносимости) каждые 3 недели. После хирургического вмешательства все пациенты получали 3 цикла лечения 5-фторурацилом (600 мг/м^2), эпирубицином (90 мг/м^2), циклофосфамидом (600 мг/м^2) в/в каждые три недели и трастузумаб в/в каждые три недели до завершения терапии в течение одного года. Пациенты, получавшие до операции только пертузумаб плюс трастузумаб, впоследствии получали FEC и доцетаксел после операции.

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

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

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 5. Наблюдалось статистически значимое повышение частоты достижения пПО (ypT0/is) у пациентов, получавших пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел в сравнении с пациентами, получавшими трастузумаб и доцетаксел (45.8% и 29.0%, значение p = 0.0141). В том, что касалось результатов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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

TRYPHAENA (BO22280)

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

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

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

Пертузумаб вводили в/в в начальной дозе 840 мг, а затем в дозе 420 мг каждые три недели. Трастузумаб вводили в/в в начальной дозе 8 мг/кг, а затем в дозе 6 мг/кг каждые три недели. FEC (5-фторурацил [500 мг/м^2], эпирубицин [100 мг/м^2], циклофосфамид [600 мг/м^2]) вводили в/в каждые три недели в течение 3 циклов. Доцетаксел вводили путем в/в инфузии в начальной дозе 75 мг/м^2 один раз в три недели с возможностью увеличения дозы до 100 мг/м^2 по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы. Однако в группе лечения пертузумабом в комбинации с TCH доцетаксел вводили внутривенно в дозе 75 мг/м^2 (увеличение дозы было не разрешено), а карбоплатин (AUC 6) вводили внутривенно каждые три недели. После операции все пациенты получали трастузумаб до завершения терапии в течение одного года.

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

Число пациентов с определенными демографическими характеристиками в группах лечения было сбалансировано (медиана возраста составляла 49–50 лет, большинство пациентов были представителями европеоидной расы [77%]). Все пациенты были женского пола. В общей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

сложности, у 6% пациенток наблюдался отечно-инфильтративный рак молочной железы, у 25% — местно-распространенный рак молочной железы, а у 69% был операбельный рак молочной железы. Приблизительно у половины пациентов в каждой группе лечения наблюдалось ER-положительное и/или PgR-положительное заболевание.

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

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

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

	NEOSPHERE (WO20697)				**TRYPHAENA (BO22280)**		
Показатель	**Трастузумаб + доцетаксел, n = 107**	**Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 107**	**Пертузумаб + трастузумаб, n = 107**	**Пертузумаб + доцетаксел, n = 96**	**Пертузумаб + трастузумаб + FEC → пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 73**	**FEC → Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел, n = 75**	**Пертузумаб + TCH, n = 77**
Частота достижения пПО в молочной железе (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]
Разница в частоте достижения пПО[2] [95 % ДИ][3]		+16.8% [3.5; 30.1]	–12.2% [–23.8; –0.5]	–21.8% [–35.1; –8.5]	Н/П	Н/П	Н/П
Значение p (с поправкой Саймса для критерия КМХ)[4]		0.0141 (по сравнению с трастузумабом + доцетакселом)	0.0198 (по сравнению с трастузумабом + доцетакселом)	0.0030 (по сравнению с пертузумабом + трастузумабом + доцетакселом)	Н/П	Н/П	Н/П
Частота достижения пПО в молочной железе и лимфатическом узле (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%)	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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

	[6.6; 19.9]						
Клинический ответ[5]	79 (79.8%)	89 (88.1%)	69 (67.6%)	65 (71.4%)	67 (91.8%)	71 (94.7%)	69 (89.6%)

КМХ = критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля.
1. 95% ДИ для одной биномиальной выборки, рассчитанный по методу Пирсона-Клоппера.
2. Лечение комбинациями пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел и пертузумаб + трастузумаб сравнивали с лечением комбинацией трастузумаб + доцетаксел, тогда как лечение комбинацией пертузумаб + доцетаксел сравнивали с лечением комбинацией пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.
3. Приблизительный 95% ДИ для разницы между двумя показателями частоты ответа, найденный с помощью метода Хаука-Андерсона.
4. Значение p, полученное с помощью критерия КМХ с поправкой Саймса на множественность.
5. Показан клинический ответ для пациентов с наилучшим общим ответом — полный ответ (ПО) или частичный отчет (ЧО) — в течение периода неоадъювантной терапии (в первичной опухоли молочной железы).

BERENICE (WO29217)

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

В исследование BERENICE были включены две параллельные группы пациентов. Пациентам с рекомендованной неоадъювантной терапией трастузумабом плюс химиотерапия на основе антрациклина/таксана было назначено лечение до операции по одной из двух следующих схем.

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

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

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

Ключевыми вторичными конечными точками во время первичного анализа были безопасность при неоадъювантной терапии и частота пПО в молочной железе и лимфатических узлах (то есть ypT0/is ypN0). Другие вторичные конечные точки исследования включали долгосрочную безопасность и клинические исходы (ВБПИЗ, бессобытийная выживаемость и ОВ).

Ранний рак молочной железы - адъювантная терапия

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

APHINITY (BO25126)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

APHINITY представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 4804 пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы, у которых до рандомизации была хирургическим путем удалена первичная опухоль. Затем пациенты были рандомизированы для получения пертузумаба или плацебо в комбинации с адъювантной терапией трастузумабом и химиотерапией. Исследователи выбирали для отдельных пациентов одну из следующих схем химиотерапии на основе антрациклина или не на основе антрациклина:

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

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

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

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

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

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

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

	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия, N = 2400	**Плацебо + трастузумаб + химиотерапия, N = 2404**
Первичная конечная точка		
ВБИЗ		
Число (%) пациентов с явлением	171 (7.1%)	210 (8.7%)
ОР [95% ДИ]	0.81 [0.66; 1.00]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

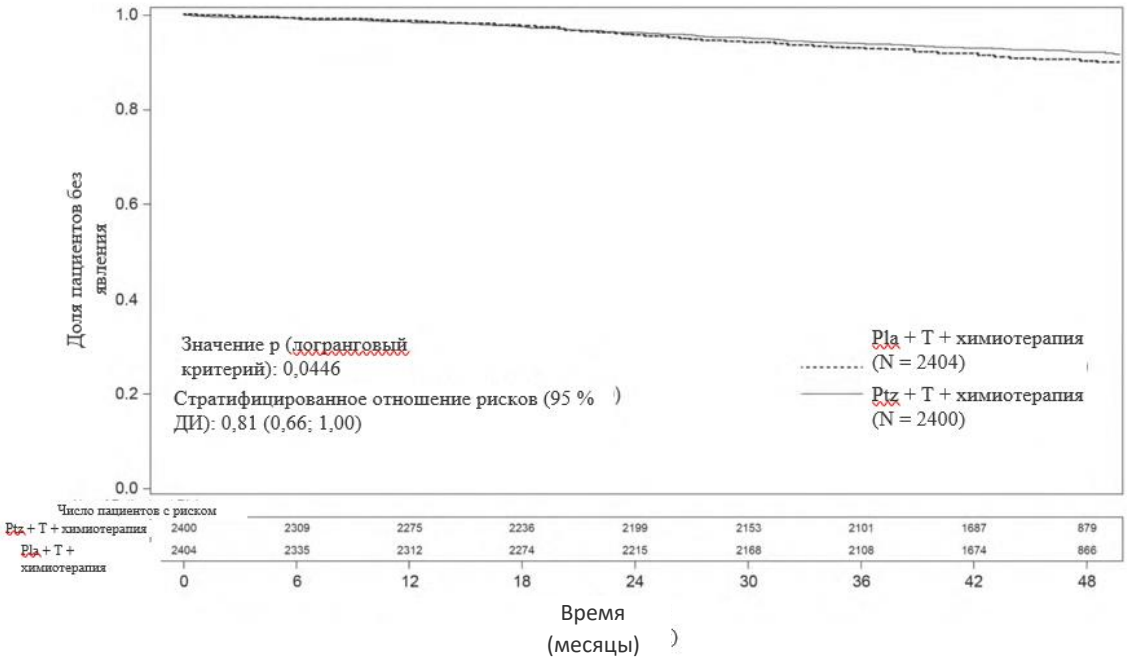
[1] Все анализы, стратифицированные по состоянию лимфатических узлов, версии протокола, гормон-рецепторному статусу и по схеме адъювантной химиотерапии.
[2] Трехлетняя бессобытийная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана-Мейера.
[3] Данные первого промежуточного анализа.

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера с данными по ВБИЗ

Кривая Каплана-Мейера для времени до наступления первого явления, необходимого для анализа ВБИЗ (месяцы), по режимам терапии, популяция ITT

Протокол: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)



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

Расчетный показатель ВБИЗ составил 4 года у 92.3% пациентов в группе, получавшей лечение пертузумабом, и у 90.6% пациентов в группе, получавшей лечение плацебо. Медиана последующего наблюдения на момент расчета составила 45.4 мес.

Результаты анализа в подгруппах

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

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в подгруппах по состоянию лимфатических узлов и гормон-рецепторному статусу[1]

Популяция	**Число случаев ВБИЗ/общее число (%)**		**Нестратифицированное ОР (95% ДИ)**
	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия	**Плацебо + трастузумаб + химиотерапия**	
Статус лимфатических узлов			
Положительный	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62; 0.96)
Отрицательный	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68; 1.86)
Гормон-рецепторный статус			
Отрицательный	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56; 1.04)
Положительный	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66; 1.13)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Исходы, сообщаемые пациентами

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

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

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

Метастатический рак молочной железы

Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом

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

Пертузумаб и трастузумаб применяли в стандартных дозах по 3-недельной схеме лечения. Пациенты получали терапию пертузумабом и трастузумабом до прогрессирования заболевания, отзыва согласия на участие в исследовании или возникновения неприемлемой токсичности. Доцетаксел вводили в начальной дозе 75 мг/м^2 путем внутривенной инфузии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

каждые три недели в течение по меньшей мере 6 циклов. Доза доцетаксела могла быть увеличена до 100 мг/м^2 по усмотрению исследователя при условии хорошей переносимости начальной дозы.

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

Приблизительно у половины пациентов в каждой группе лечения наблюдалось гормон-рецептор-положительное заболевание (т. е. ER-положительное и/или PgR-положительное), а приблизительно половина пациентов в каждой группе лечения ранее получали адъювантную или неоадъювантную терапию. Большинство пациентов ранее получали терапию антрациклином, а 11% пациентов ранее получали трастузумаб. В общей сложности, 43% пациентов в обеих группах лечения ранее получали лучевую терапию. Медиана исходного показателя ФВЛЖ составляла 65.0% (диапазон 50–88%) у пациентов в обеих группах.

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

Таблица 8. Резюме по эффективности для исследования CLEOPATRA

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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

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

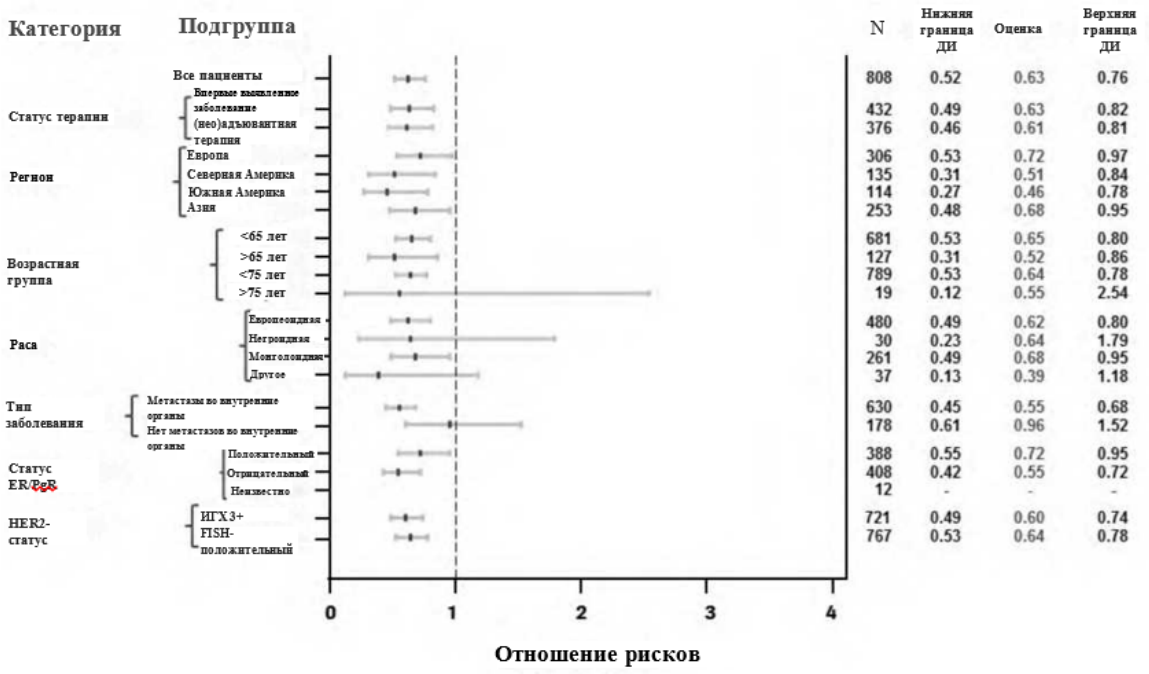
*** Пациенты с наилучшим общим ответом, т.е. с подтвержденным ПО или ЧО согласно критериям RECIST

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

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

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

Рисунок 2. ВБП по оценке НЭУ по подгруппам пациентов

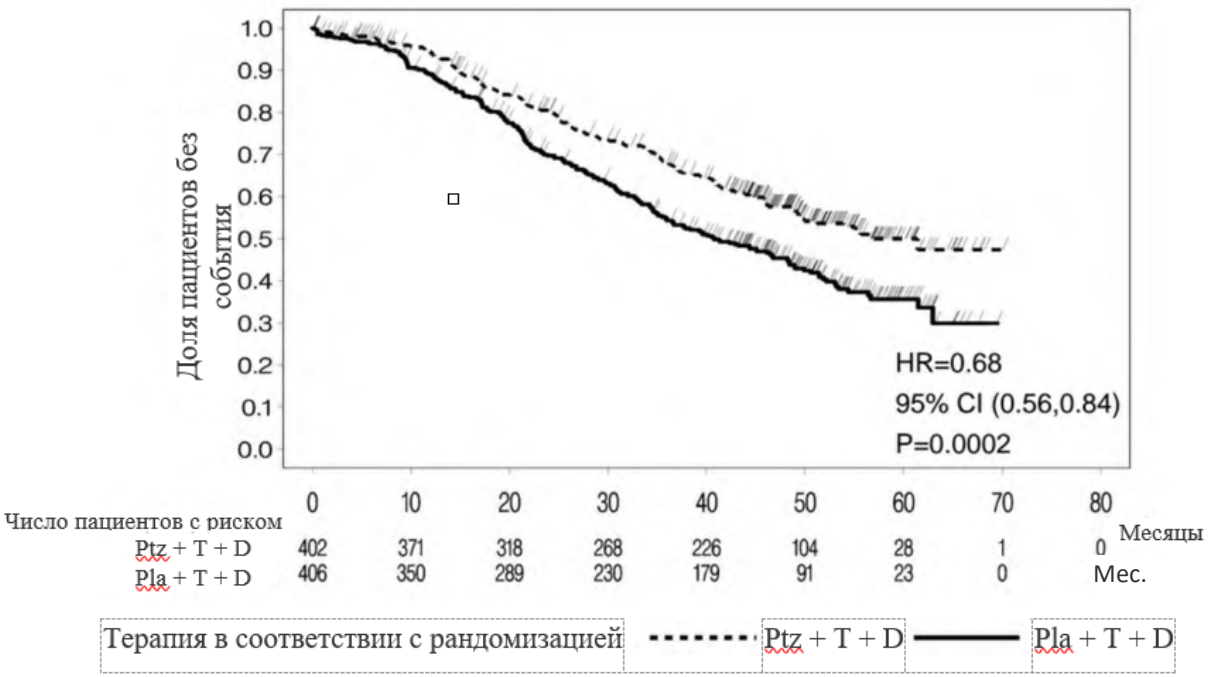


Окончательный анализ ОВ, обусловленный событиями, был проведен после смерти 389 пациентов (221 пациент в группе плацебо и 168 пациентов в группе пертузумаба). Было сохранено статистически значимое преимущество по показателю ОВ в пользу группы терапии пертузумабом, ранее наблюдавшееся в промежуточном анализе ОВ (проведенном через один год после первичного анализа) (ОР = 0.68; p = 0.0002, логранговый критерий). Медиана времени до наступления смерти составляла 40.8 месяца в группе плацебо и 56.5 месяца в группе терапии пертузумабом (см. таблицу 7, рисунок 3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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



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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Популяционная фармакокинетическая модель пертузумаба с линейным выведением из центральной камеры была спроектирована с использованием объединенных фармакокинетических данных по пертузумабу в составе препарата Фесго и в/в пертузумабу. Эти данные были получены в опорном клиническом исследовании и использовались для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций пертузумаба после подкожного введения препарата Фесго и в/в введения пертузумаба.

Популяционная фармакокинетическая модель с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры была спроектирована с использованием объединенных фармакокинетических данных из исследования по сравнению трастузумаба для подкожного (п/к) введения и в/в трастузумаба для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций после в/в или п/к введения трастузумаба у пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы.

Фармакокинетический анализ с использованием описанной популяционной фармакокинетической модели показал отсутствие влияния пертузумаба в составе препарата Фесго на фармакокинетику трастузумаба в составе препарата Фесго, поскольку фармакокинетика трастузумаба в составе препарата Фесго и фармакокинетика п/к трастузумаба были сходными.

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

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

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

[а] Первую дозу препарата Фесго, в/в пертузумаба и трастузумаба, вводили в цикле 5.
[б] Для симуляции фармакокинетики трастузумаба использовали популяционную фармакокинетическую модель согласно данным исследования по сравнению в/в трастузумаба и п/к трастузумаба.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Абсорбция

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

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

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

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

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

Пациенты пожилого возраста

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

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

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

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

На основании популяционного фармакокинетического анализа пертузумаба в составе препарата Фесго и в/в пертузумаба было показано, что нарушение функции почек не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба, однако данные по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, включенные в популяционный фармакокинетичекий анализ, ограничены.

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

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

5.3. Доклинические данные по безопасности

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

Пертузумаб

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

Исследования репродуктивной токсичности были проведены у беременных яванских макак (с 19-го по 50-й дни гестации (ДГ)). Начальные дозы составляли 30–150 мг/кг. Затем препарат вводили один раз в две недели в дозах 10–100 мг/кг. В результате введения препарата в указанных дозах были достигнуты клинически значимые уровни экспозиции, в 2.5–20 раз превышающие уровень экспозиции у человека при получении рекомендованной дозы для п/к введения, исходя из значений C_{max}. При в/в введении пертузумаба в период с ДГ 19 по ДГ 50 (период органогенеза) наблюдалось эмбриотоксическое воздействие с дозозависимым увеличением гибели эмбрионов и плодов в период с ДГ 25 по ДГ 70. Частота новых случаев гибели эмбрионов и плодов составляла 33, 50 и 85% у беременных самок обезьян, которым вводили пертузумаб два раза в неделю в дозах 10, 30 и 100 мг/кг соответственно (в 4–35 раз выше рекомендованной для человека дозы, исходя из значений C_{max}). После выполнения кесарева сечения на ДГ 100 во всех группах доз пертузумаба были обнаружены маловодие, уменьшение относительной массы легких и почек и микроскопические признаки гипоплазии почек, соответствующие задержке развития почек. Кроме того, вследствие ограничения роста плода на фоне маловодия также были обнаружены гипоплазия легких (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг и в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг), дефекты межжелудочковой перегородки (в 1 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг), истончение стенки желудочка (в 1 из 2 случаев в группе дозы 100 мг/кг) и незначительные дефекты скелета (внешние — в 3 из 6 случаев в группе дозы 30 мг/кг). Пертузумаб был обнаружен у потомства во всех группах, получавших препарат. Уровни экспозиции составляли от 29 до 40% от уровней в сыворотке крови у матерей на ДГ 100.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Переносимость пертузумаба для п/к (250 мг/кг/неделя в течение 4 недель) и в/в введения (до 150 мг/кг/неделя в течение до 26 недель) у яванских макак (вид, у которого происходит связывание с рецептором HER2) была хорошей, за исключением развития диареи. При введении в/в пертузумаба в дозах 15 мг/кг и выше была зарегистрирована легкая рецидивирующая диарея, связанная с лечением. Результатом длительного применения препарата (26 еженедельных доз) в подгруппе обезьян стали эпизоды тяжелой секреторной диареи. Проводили поддерживающую терапию диареи (за исключением одного животного (50 мг/кг/доза), которое было умерщвлено), в том числе путем восстановления объема жидкости, вводимой в/в.

Трастузумаб

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

Никаких проявлений острой токсичности или токсичности, связанной с многократным введением препарата, в исследованиях продолжительностью до 6 месяцев, а также репродуктивной токсичности в исследованиях тератогенности, женской фертильности или токсичности на поздних сроках гестации/прохождения через плаценту не обнаружено. Трастузумаб не является генотоксичным. Изучение трегалозы, основного вспомогательного вещества в составе препарата, не выявило признаков токсичности.

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

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

Гиалуронидаза

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20)
L-гистидин
L-гистидина гидрохлорида моногидрат
α,α-трегалозы дигидрат
Сахароза
Полисорбат 20
L-метионин
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

18 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для подкожного введения 600 мг+600 мг

По 600 мг+600 мг/10 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I 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 пачку наносится защитная голографическая наклейка.

В случае упаковки на РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь: с целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная самоклеящаяся этикетка с логотипом компании.

Раствор для подкожного введения 1200 мг+600 мг

По 1200 мг+600 мг/15 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I 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 пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Обращение с препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Не встряхивать.

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

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

После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу-переходник на закрывающий колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Следует наклеить на шприц отрывную часть этикетки флакона. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением с корректировкой объема раствора до 10 мл (600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба) или 15 мл (1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба).

Не отмечалось признаков несовместимости препарата Фесго с полипропиленом, поликарбонатом, полиуретаном, полиэтиленом, поливинилхлоридом и фторированным этилен-полипропиленом.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

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

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

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»
0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.09.2025 № 23127
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

тел. +374 (91) 79 66 88
e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»
220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20
тел. +375 740 740 97 41
e-mail: belarus.safety@roche.com

В случае упаковки и выпуска серии на РУП «Белмедпрепараты»:
220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30
тел/факс: +375 17 220 37 16

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»
050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210
тел. +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808
тел. +996 (312) 29 92 92
e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»
107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. +7 (495) 229 29 99
e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004951)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Фесго доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.