

**ДВОЙНАЯ HER2-БЛОКАДА
ПЕРТУЗУМАБ+ТРАСТУЗУМАБ НАКАНУНЕ
НОВОЙ ЭПОХИ В ТЕРАПИИ HER2-
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Л.Г. Жукова, Е.В. Артамонова, И.П. Ганьшина,
И.В. Колядина, К.А. Воронцова, О.В. Сехина,
К.С. Гречухина

**DUAL HER2 BLOCKADE WITH
PERTUZUMAB+TRASTUZUMAB ON THE
EVE OF A NEW ERA IN THE TREATMENT
OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER**

L.G. Zhukova, E.V. Artamonova, I.P. Ganshina,
I.V. Kolyadina, K.A. Vorontsova, O.V. Sekhina,
K.S. Grechukhina



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОНКОЛОГИЯ



11

2021
ТОМ 28

© Коллектив авторов, 2021
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.11.57-65>

Двойная HER2-блокада пертузумаб+трастузумаб накануне новой эпохи в терапии HER2-положительного рака молочной железы

Л.Г. Жукова¹, Е.В. Артамонова^{2, 3, 4}, И.П. Ганьшина⁴, И.В. Колядина⁵, К.А. Воронцова¹, О.В. Сехина¹, К.С. Гречухина¹

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Dual HER2 blockade with pertuzumab+trastuzumab on the eve of a new era in the treatment of HER2-positive breast cancer

L.G. Zhukova¹, E.V. Artamonova^{2, 3, 4}, I.P. Ganshina⁴, I.V. Kolyadina⁵, K.A. Vorontsova¹, O.V. Sekhina¹, K.S. Grechukhina¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Двойная HER2-блокада пертузумаб+трастузумаб входит в стандартные схемы лечения раннего и метастатического HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) вот уже на протяжении нескольких лет. Недавняя регистрация фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для подкожного введения открывает новые перспективы для врачей и пациентов. В статье обсуждается роль двойной таргетной HER2-блокады в комплексном лечении пациентов с HER2-положительным РМЖ. Приводится обзор данных ключевых исследований, определивших место комбинации пертузумаб+трастузумаб в современных алгоритмах лечения HER2-положительного РМЖ. Обсуждаются данные исследований фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для подкожного введения и потенциальные преимущества нового лекарственного препарата по сравнению с внутривенными формами пертузумаба и трастузумаба в ведении пациентов с HER2-положительным РМЖ.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, двойная блокада, пертузумаб, трастузумаб, фиксированная комбинация для подкожного введения

Для цитирования: Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Колядина И.В., Воронцова К.А., Сехина О.В., Гречухина К.С. Двойная HER2-блокада пертузумаб+трастузумаб накануне новой эпохи в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Фарматека. 2021;28(11):57–65. doi: 10.18565/pharmateca.2021.11.57-65

Dual HER2 blockade with pertuzumab + trastuzumab has been standard treatment for early and metastatic HER2 positive breast cancer (BC) for several years. The recent registration of a fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection opens up new perspectives for physicians and patients. The article discusses the role of dual targeted HER2 blockade in the complex treatment of patients with HER2 positive BC. The article provides an overview of data from key studies that have identified the place of the combination of pertuzumab+trastuzumab in modern algorithms for the treatment of HER2-positive BC. The data from studies of a fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection and the potential advantages of the new drug over intravenous pertuzumab and trastuzumab in the management of patients with HER2 positive BC are discussed.

Keywords: HER2 positive breast cancer, dual blockade, pertuzumab, trastuzumab, fixed-dose combination for subcutaneous injection

For citations: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Ganshina I.P., Kolyadina I.V., Vorontsova K.A., Sekhina O.V., Grechukhina K.S. Dual HER2 blockade with pertuzumab+trastuzumab on the eve of a new era in the treatment of HER2-positive breast cancer. Farmateka. 2021;28(11):57–65. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.11.57-65

Введение

Лечение рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время основано не только на распространенности болезни, но и на определении молекулярно-биологических подтипов этого заболевания. HER2-положительный подтип РМЖ (HER2+-РМЖ), на долю кото-

рого приходится 15–20% в структуре биологических подтипов, характеризуется гиперэкспрессией гена рецептора эпидермального фактора роста второго типа (ErbB2, HER2/neu) [1]. До появления таргетной терапии HER2+ РМЖ расценивался как один из самых агрессивных вариантов заболевания с пло-

хим прогнозом [1, 2]. Рецептор HER2 является важным онкогеном и реализует свое действие через взаимосвязанную активацию внутриклеточных сигнальных путей (PI3K/Akt/mTOR и Ras/Raf/MEK/ERK), что в конечном итоге приводит к неконтролируемому делению клеток. Особенностью рецеп-

тора HER2 является то, что он не имеет собственного специфического лиганда и его стимуляция возникает лишь после гетеродимеризации с другими рецепторами семейства HER [1, 2]. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии, направленной на рецептор HER2, прежде всего моноклональных антител трастузумаба и пертузумаба, а также малых молекул — ингибиторов тирозинкиназы и первого конъюгата моноклонального антитела с химиопрепаратом — трастузумаба эмтанзина, позволило радикально изменить прогноз пациентов с HER2+ РМЖ не только по данным клинических исследований, но и в условиях реальной клинической практики [1, 3, 4]. Одним из наиболее ярких подтверждений тому служат недавно опубликованные данные ESME-MBC — французского многоцентрового наблюдательного исследования когорты пациентов с метастатическим РМЖ. Если для люминальных и трижды негативного подтипов РМЖ в период с 2008 по 2017 г. не отмечалось существенной динамики в медиане общей выживаемости, то для пациентов с HER2+ РМЖ, которым диагноз метастатического заболевания был установлен в 2008 и 2013 гг., она увеличилась с 39,1 месяца (36,2–46,5) до 58 (52,0–68,4) соответственно. Для пациентов с диагнозом метастатического HER2+ РМЖ, установленно-го в последующие годы наблюдения, медиана общей выживаемости в этом исследовании пока не достигнута [3]. Анализ данных регистра SONABRE (Нидерланды) показал, что внедрение в клиническую практику лечения пациентов с метастатическим HER2+ РМЖ пертузумаба и трастузумаба эмтанзина позволило увеличить медиану общей выживаемости с 22,7 месяца в 2008–2012 гг. до 40,9 в 2013–2017 гг. [4].

Увеличение продолжительности жизни пациентов с HER2+ РМЖ определило актуальность других аспектов, связанных с лечением этого заболевания, к которым относятся прежде всего вопросы долгосрочной безопасности терапии, качества жизни, а также возможность проведения терапии, которая может длиться годами вне специализированных онкологических лечебно-профилакти-

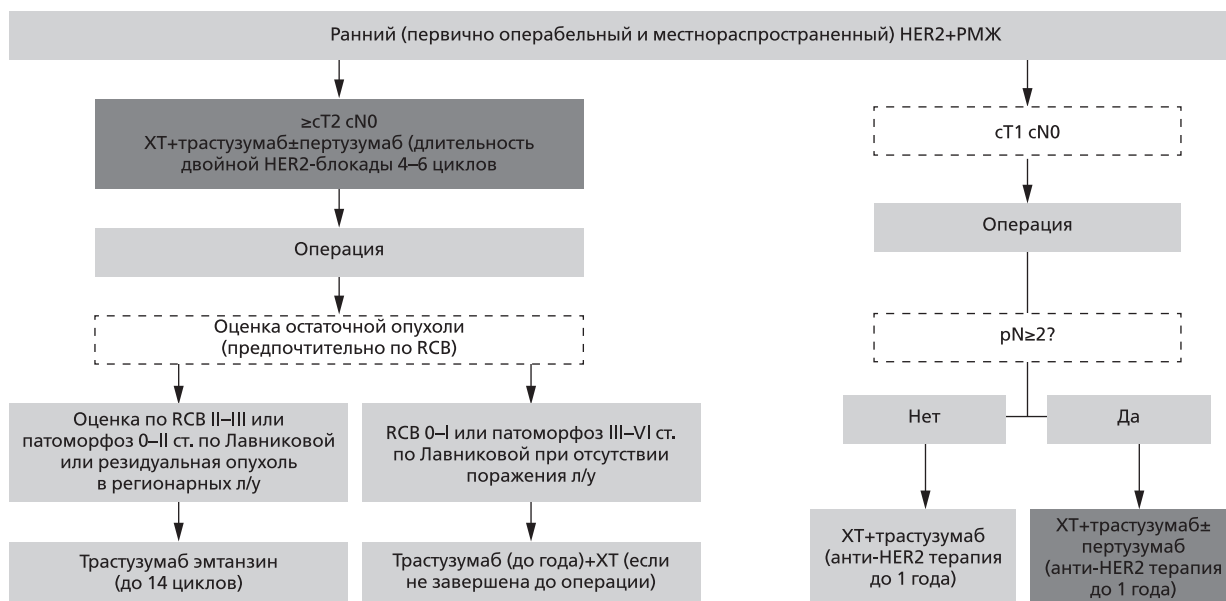
ческих учреждений или более приближенно к месту проживания пациента. В соответствии с результатами опроса пациентов с метастатическим РМЖ, представленными на прошедшем в 2021 г. Ежегодном конгрессе ASCO, 86% опрошенных испытывали те или иные «болезненные» нежелательные явления на фоне лечения, 20% обращались за экстренной медицинской помощью или нуждались в госпитализации в связи с развитием нежелательных явлений и 43% опрошенных имели перерывы в лечении [5]. По данным исследования, проведенного во Франции, почти четверть пациентов со злокачественными опухолями, среди которых 20% были пациенты с РМЖ, предпочли оказание медицинской помощи в домашних условиях и еще 5% — в местном лечебно-профилактическом учреждении, что выявило значительную диспропорцию с возможностями оказания медицинской помощи за пределами специализированных медицинских учреждений в соответствующем регионе [6].

Двойная таргетная блокада пертузумаб+трастузумаб в терапии HER2+ РМЖ: доказательная база и место в клинических рекомендациях

На сегодняшний день общепризнанным считается факт, согласно которому внедрение в клиническую практику трастузумаба — моноклонального антитела, блокирующего рецептор HER2 путем связывания с его IV доменом, произвело в буквальном смысле революцию в лечении HER2+ РМЖ. Многочисленные исследования доказали эффективность этого препарата в улучшении выживаемости пациентов с ранним и метастатическим HER2+ РМЖ [7, 8]. Пертузумаб, являясь также моноклональным антителом, направленным на HER2, связывается с доменом II HER2-рецептора и блокирует димеризацию этого рецептора с другими рецепторами семейства HER, тем самым дополняя и усиливая действие трастузумаба [9]. В клинической практике препарат всегда применяется в комбинации с трастузумабом +/- химиотерапией (ХТ). Добавление пертузумаба к трастузумабу и стандартным режимам ХТ продемон-

стрировало клинические преимущества при лечении как раннего, так и метастатического HER2+ РМЖ. В исследовании NeoSphere применение комбинации пертузумаб+трастузумаб в составе схем неoadъювантной ХТ сопровождалось значимым увеличением частоты полных патоморфологических ответов как в первичной опухоли молочной железы, так и в лимфатических узлах [10]. В исследовании TRYPHAENA двойная блокада пертузумаб+трастузумаб в составе антрациклин-содержащих и безантрациклиновых схем неoadъювантной ХТ подтвердила благоприятный профиль кардиологической безопасности, показав низкую частоту развития клинически выраженной систолической дисфункции левого желудочка [11]. При этом частота полных патоморфологических ответов, которая в этом исследовании являлась вторичной конечной точкой, достигла 63% при применении 6 циклов режима пертузумаб+трастузумаб+карбоплатин+доцетаксел (ТСНР) [11]. Добавление пертузумаба к стандартным схемам трастузумаб-содержащей адъювантной ХТ в исследовании APHINITY привело к статистически и клинически значимому увеличению выживаемости без рецидива инвазивного РМЖ у пациентов с высоким риском прогрессирования, определяемого наличием поражения лимфатических узлов [12]. В исследовании CLEOPATRA применение двойной блокады пертузумаб+трастузумаб в комбинации с доцетакселем в первой линии лечения метастатического HER2+ РМЖ сопровождалось достижением беспрецедентного показателя медианы общей выживаемости 56,5 месяцев (+15,7 месяца по сравнению с комбинацией трастузумаб+доцетаксел), при этом 37% пациентов пережили 8-летний рубеж наблюдения [13, 14]. Шестнадцать процентов пациентов в этом исследовании получали лечение пертузумабом и трастузумабом более 8 лет без признаков прогрессирования заболевания [13, 14]. В последующем эти данные были подтверждены в крупном пострегистрационном однорукавном исследовании PERUSE, где медиана общей выживаемости в общей популяции пациентов, получавших комбинацию пертузумаб+трастузумаб+таксан,

Рис. 1. Место двойной HER2-блокады в терапии раннего HER2+ PMЖ на основании клинических рекомендаций AOP, RUSSCO, ROOM по раку молочной железы 2021 г. [16]



Примечание. PMЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия; RCB (residual cancer burden) – остаточная опухолевая нагрузка; л/у – лимфоузлы.

составила 65,3 месяца, достигнув наибольших значений в подгруппе <65 лет, у пациентов без предшествовавшей терапии трастузумабом в (нео)адьювантном режиме и у пациентов без висцеральных метастазов: 70,0 (64,3–81,1), 73,5 (65,6–н/о) и 81,1 месяца (71,7–н/о) соответственно [15].

На основании проведенных клинических исследований было определено место двойной таргетной блокады пертузумаб+трастузумаб при системной терапии HER2+ PMЖ в российских и международных клинических рекомендациях (рис. 1, 2) [16–19]. Комбинация химиопрепаратов и двойной HER2-блокады с внутривенным введением пертузумаба и трастузумаба является стандартом неоадьювантной терапии пациентов с ранним HER2+ PMЖ при наличии поражения лимфатических узлов или при размере первичной опухоли >2 см [16]. Пациентам с первично операбельным HER2+ PMЖ, не получавшим неоадьювантной терапии, добавление пертузумаба к трастузумабу и стандартным схемам ХТ рекомендовано при наличии поражения лимфатических узлов [16]. У пациентов с метастатическим HER2+ PMЖ двойная таргетная бло-

када пертузумаб+трастузумаб в комбинации с таксанами является предпочтительным режимом терапии первой линии пациентов с *de novo* метастатическим раком, а также пациентов с рецидивом заболевания, если с момента окончания (нео)адьювантной терапии трастузумабом+/-пертузумабом прошло более 12 месяцев [16].

Сложности, связанные с внутривенным введением препаратов пертузумаб и трастузумаб

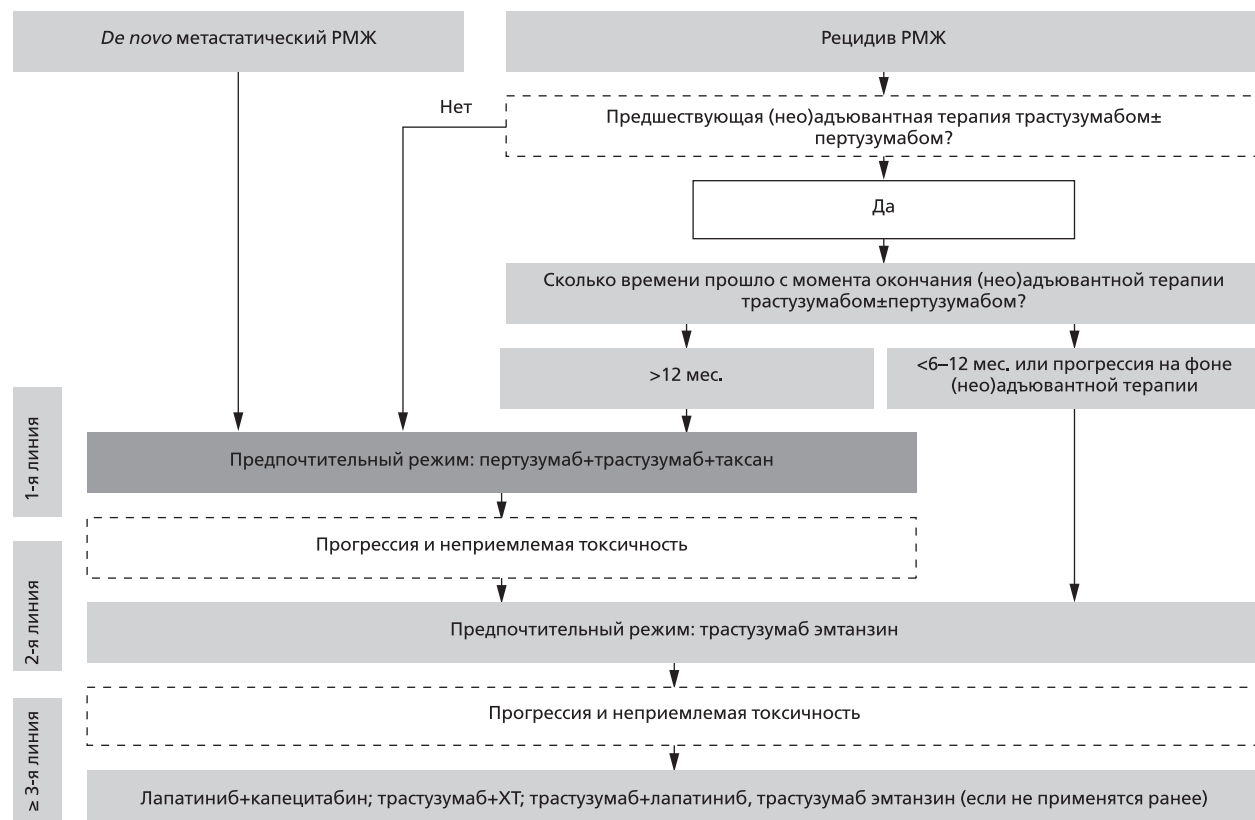
При внутривенном (в/в) пути введения препараты пертузумаб и трастузумаб вводятся последовательно один за другим в виде инфузий [20, 21]. Для первого курса терапии применяются нагрузочные дозы препаратов: для пертузумаба 840 мг вводят в течение 60 минут, для трастузумаба – 8 мг/кг в течение 90 минут. При последующем лечении используются поддерживающие дозы: для пертузумаба – 420 мг, для трастузумаба – 6 мг/кг, которые вводятся также в виде внутривенных капельных инфузий в течение 30–60 и 30–90 минут соответственно каждые 3 недели. После завершения каждой инфузии препара-

та пертузумаб рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30–60 минут. Также рекомендуется достаточно продолжительное наблюдение за пациентом после введения трастузумаба: в течение 6 часов после начала первой инфузии и в течение 2 часов после начала последующих инфузий (рис. 3). При этом продолжительность использования двойной блокады может варьироваться от 4–6 циклов при применении в составе режимов неоадьювантной терапии до 18 циклов в составе схем адьювантной терапии и в течение нескольких лет при применении в качестве первой линии лечения метастатического HER2+ PMЖ (так, в исследовании CLEOPATRA 16% пациентов получали комбинацию пертузумаб+трастузумаб более 8 лет) [9, 14].

Так, при в/в пути введения препаратов пертузумаб и трастузумаб может возникнуть ряд практических сложностей:

- Длительное время инфузии, наблюдения и пребывания в клинике (рис. 3). Подготовка и проведение в/в инфузий, а также время необходимого наблюдения после инфузии создают определенную нагрузку на системы здравоохранения

Рис. 2. Место двойной HER2-блокады пертузумаб+трастузумаб в системной терапии метастатического HER2+ РМЖ на основании российских и международных рекомендаций [16–19]



Примечание. РМЖ – рак молочной железы; ХТ – химиотерапия.

в отношении времени и ресурсов [22].

- Для многократных внутривенных инфузий на протяжении длительного времени зачастую требуется установка системы постоянного венозного доступа и уход за ней, что может

повысить затраты, а также риск инфекций, тромбоза и усугубить дискомфорт пациента [23–25].

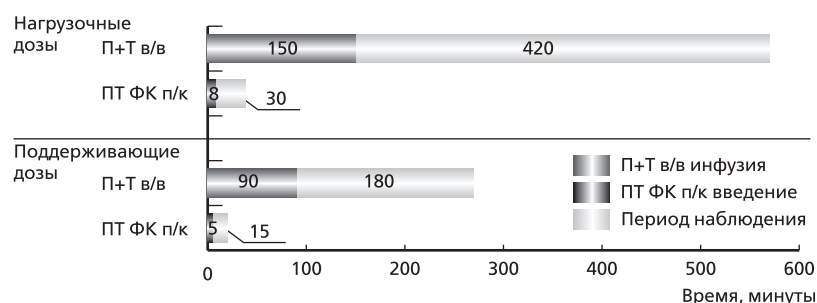
- Каждая процедура установки системы для в/в введения может быть особенно обременительной для пациентов с плохим венозным доступом [25].

Разработка подкожных форм препаратов моноклональных антител

В связи с перечисленными проблемами разработка и внедрение в клиническую практику подкожных форм трастузумаба и комбинации пертузумаба и трастузумаба представляют собой очень значимую альтернативу. Создание данных форм препаратов стало возможным благодаря появлению рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (гHuPH20) [26].

Подкожное (п/к) введение больших объемов жидкости обычно ограничено структурой и физиологией подкожного слоя. Этот слой содержит матрикс, состоящий из гиалуроновой кислоты (гиалуронан) и волокон коллагена. Он ограничивает объем жидкости, которую можно ввести, до <1,0 мл [27]. гHuPH20 представляет собой синтетическую версию человеческой гиалуронидазы – фермента, разрушающего гиалуро-

Рис. 3. Сравнение времени, затрачиваемого на введение и наблюдение при использовании комбинации в/в лекарственных форм пертузумаб+трастузумаб и фиксированной комбинации этих препаратов для п/к введения [20, 21, 40]



Примечание. ФК – фиксированная комбинация; П – пертузумаб; Т – трастузумаб; п/к – подкожно; в/в – внутривенно.

нан, и используется для облегчения проникновения и диффузии вводимых под кожу жидкостей, в т.ч. и лекарственных препаратов [26, 27]. gHuPH20 уменьшает вязкость подкожного слоя ткани, временно расширяя локальное интерстициальное пространство, что позволяет вводить п/к большие объемы. Структура кожи восстанавливается через 1–2 дня благодаря быстрому выведению gHuPH20 и высокой скорости обмена гиалуронана [24, 27].

Подкожная форма трастузумаба

Первой в клинической практике лечения РМЖ появилась подкожная форма трастузумаба (препарат Герцептин®) [28]. Исследование NannaH показало меньший уровень сывороточной концентрации трастузумаба в форме п/к инъекции в цикле 7 (перед введением препарата в цикле 8), меньшую эффективность и профиль безопасности, сходный с таковым препарата трастузумаб для внутривенного введения [29]. В исследовании PRefHer было показано, что большинство пациентов (86%) предпочли трастузумаб в форме п/к инъекции (вводимый медицинским работником с помощью ручного шприца) препарату трастузумаб для в/в введения [30]. Причины предпочтений включали экономию времени и меньше боли, дискомфорта и побочных эффектов. В исследовании PRefHer также было показано, что большинство (81%) медицинских работников были в большей степени удовлетворены использованием трастузумаба в форме п/к инъекции по сравнению с препаратом трастузумаб для в/в введения. В некоторых странах подкожная форма трастузумаба может вводиться медицинскими работниками в домашних условиях или в непрофильных лечебно-профилактических учреждениях как часть программы «flex care» (гибкая медицинская помощь) для пациентов с РМЖ [31]. Такие программы были разработаны и внедрены в Великобритании, Бельгии, Испании, Италии и Франции [32–37].

Фиксированная комбинация препаратов трастузумаб и пертузумаб для п/к введения

Фиксированная комбинация пертузумаба и трастузумаба для п/к введения

(препарат Фесго®) — это первый онкологический препарат, объединяющий два моноклональных антитела, пертузумаб и трастузумаб, в одном готовом к использованию флаконе, предназначенный для п/к введения [38–40].

Фиксированная комбинация содержит те же антитела, что и в одобренных лекарственных формах препаратов пертузумаб и трастузумаб, и представляет собой комбинацию фиксированных доз. Это означает, что для расчета доз не требуется учитывать массу тела (нагрузочная доза объемом 15 мл содержит 1200 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба; поддерживающая доза объемом 10 мл содержит 600 мг пертузумаба/600 мг трастузумаба). Лекарственная форма фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к введения содержит 2000 ЕД/мл рекомбинантной человеческой гиалуронидазы для возможности п/к введения больших объемов.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к инъекций изучены в исследовании FeDeriCa [41]. FeDeriCa — это рандомизированное исследование III фазы с двумя группами лечения, в котором оценивали фармакокинетику, эффективность и безопасность фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к введения по сравнению с комбинацией пертузумаб+трастузумаб для в/в введения у пациентов с ранним HER2+ РМЖ в рамках неоадъювантной и адъювантной терапии [41]. Допускалось применение либо 4 курсов доксорубицин+циклофосфамид в дозоуплотненном режиме с 12 последующими еженедельными введениями паклитаксела (получили 48% пациентов), либо 4 курсов доксорубицин+циклофосфамид и 4 курсов доцетаксела каждые 3 недели (получили 52% пациентов). Исследование достигло первичной конечной точки: C_{trough} — концентрация пертузумаба перед циклом 8 в составе фиксированной комбинации для п/к введения, соответствовала критерию «не уступает» по отношению к C_{trough} пертузумаба при в/в введении. Вторичная фармакокинетическая точка также была достигнута: C_{trough}

трастузумаба перед циклом 8 в составе фиксированной комбинации для п/к введения соответствовала критерию «не уступает» по отношению к C_{trough} трастузумаба при в/в введении. Частота полных патоморфологических ответов в первичной опухоли и лимфатических узлах (tpCR, total pathologic complete response) при терапии фиксированной комбинацией составила 59,7%, что соответствовало частоте при терапии внутривенными формами пертузумаба и трастузумаба (59,5%) и данным других исследований, в которых изучалась комбинация пертузумаб+трастузумаб+ХТ в неоадъювантном режиме [10, 11, 41]. Профиль безопасности фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к введения соответствовал профилю безопасности пертузумаба и трастузумаба при в/в введении и данным предыдущих исследований, в которых изучалась комбинация [10–14, 41]. Локальные реакции в месте введения фиксированной комбинации были нечастыми и имели низкую степень тяжести, что было сопоставимо с данными, полученными в исследовании с подкожным трастузумабом [29]. В настоящее время исследование продолжается для оценки отдаленных исходов (выживаемость без событий, выживаемость без рецидива инвазивного РМЖ и общая выживаемость).

В международном рандомизированном перекрестном исследовании II фазы PHranceSCa оценивали предпочтения в отношении фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к введения и комбинации пертузумаб+трастузумаб для в/в введения у пациентов с ранним HER2+ РМЖ, завершивших комбинированное неоадъювантное лечение в составе пертузумаб+трастузумаб+ХТ и перенесших хирургическое вмешательство [42]. По результатам исследования 85% пациентов (136/160; 95% доверительный интервал: 79, 90%) предпочли фиксированную комбинацию пертузумаба и трастузумаба для п/к введения, и лишь 14% (22/160) пациентов отдали предпочтение в/в введению препаратов. Среди пациентов, которые выбрали подкожную форму, 93% отметили «очень высокую» или «высокую» степень удовлет-

воренности препаратом. Большинство медицинских работников в исследовании отметили, что переключение с в/в введения пертузумаба и трастузумаба на фиксированную комбинацию для п/к введения может способствовать экономии времени и ресурсов при приготовлении и проведении инъекции. Фиксированная комбинация пертузумаба и трастузумаба для п/к введения в целом переносилась хорошо, профиль безопасности был сопоставимым с предыдущими исследованиями, в которых комбинация пертузумаб+трастузумаб изучалась при в/в введении [10, 42]. Показатели безопасности, полученные в исследовании RHfranceSCa, поддерживают результаты, продемонстрированные в регистрационном исследовании FeDeriCa [41, 42].

Фиксированная комбинация пертузумаба и трастузумаба для п/к введения получила регистрацию в США и Европейском Союзе в 2020 г. [38, 39]. В США в разгар пандемии COVID-19 для обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи было запущено многоцентровое исследование, в котором фиксированная комбинация пертузумаба и трастузумаба для п/к введения вводится пациентам на дому медицинскими работниками. В исследование планируется включить 400 пациентов с ранним HER2+ РМЖ, которые после окончания внутривенной ХТ будут продолжать лечение фиксированной комбинацией пертузумаба и трастузумаба для п/к введения в домашних условиях до завершения 18 циклов введения в соответствии с рекомендациями. Первичной конечной точкой данного исследования является оценка безопасности фиксированной комбинации, вводимой в домашних условиях [43]. Предполагается, что введение подкожной формы препарата на дому уменьшит число визитов пациентов в лечебно-профилактические учреждения

и тем самым будет способствовать снижению риска заражения COVID-19.

В России фиксированная комбинация препаратов пертузумаб и трастузумаб для п/к введения была зарегистрирована под торговым наименованием Фесго® 23 августа 2021 г. [40]. Показания к применению фиксированной комбинации препаратов пертузумаб и трастузумаб для п/к введения идентичны показаниям к применению пертузумаба для в/в введения и приведены в *таблице*.

С учетом зарегистрированных показаний к применению, а также на основе результатов клинических исследований фиксированная комбинация пертузумаб+трастузумаб для п/к введения может быть рассмотрена как предпочтительная (по отношению к внутривенным формам пертузумаба и трастузумаба) опция при применении в составе схем комбинированной терапии раннего (первично операбельного и местно-распространенного) и метастатического HER2+ РМЖ по тем же показаниям, что и препарат пертузумаб для внутривенного введения. При этом основные преимущества от применения фиксированной комбинации можно ожидать при применении препарата пациентами, которые завершили курс ХТ (как в адъювантном режиме, так и особенно при лечении метастатического заболевания) [31, 44]. В связи с этим необходимы дальнейшие усилия для разработки механизмов обеспечения пациентов таргетными препаратами в амбулаторно-поликлинических условиях, например, на уровне центров амбулаторной онкологической помощи. Вместе с тем и в случае комбинирования двойной HER2-блокады пертузумаб+трастузумаб с внутривенной ХТ применение фиксированной комбинации в соответствии с результатами проведенных исследований имеет преимущества, заключающиеся

в экономии времени и ресурсов, уменьшении пребывания пациента в стационаре, а также в повышении удовлетворенности пациентов лечением [34, 44]. Безусловно, применение подкожных форм имеет большое значение и решает проблему введения препаратов пациентам, имеющим проблемы с венозным доступом.

Заключение

Двойная HER2-блокада с использованием пертузумаба и трастузумаба, применяемых внутривенно, вот уже на протяжении нескольких лет является стандартом лечения пациентов как с ранним, так и с метастатическим HER2+ РМЖ. Применение этих препаратов в комбинации с ХТ доказанно улучшает показатели выживаемости пациентов не только в клинических исследованиях, но и по результатам изучения реальной клинической практики. Фиксированная комбинация пертузумаба и трастузумаба для п/к введения, недавно зарегистрированная в России, имеет ряд преимуществ перед в/в введением препаратов и потенциально может приводить к увеличению удовлетворенности пациентов лечением, а также к экономии ресурсов здравоохранения. Таким образом, в руках клиницистов появляется новая перспективная опция для лечения пациентов с HER2+ РМЖ. Внедрение в практику фиксированной комбинации пертузумаба и трастузумаба для п/к введения дает дополнительный импульс для развития стационар-замещающих технологий, улучшения качества системной терапии больных HER2+ РМЖ и увеличения доли пациентов, получающих таргетные препараты в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Таблица Показания к применению препарата Фесго® [40]

Ранний рак молочной железы	Метастатический рак молочной железы
Препарат Фесго® показан к применению в комбинации с химиотерапией: • в качестве неадъювантной терапии у взрослых пациентов с HER2-положительным местно-распространенным, отечно-инфильтративным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива; • в качестве адъювантной терапии у взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива	Препарат Фесго® показан к применению в комбинации с доцетаксолом 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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harbeck N., et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. Doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
- Ozlem Y., Barutca S. «Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *W J Clin Oncol*. 2014;5(3):412. Doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412.
- Grinda T., et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021;6:100114. Doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.
- Ibragimova Khava I.E., et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry. *Breast Cancer Res Treat*. (2021):1–11. Doi: 10.1007/s10549-021-06178-8.
- Loeser A.L., Peppercorn J.M., Burkard M.E., et al. Treatment-related side effects and views about dosage assessment to sustain quality of life: results of an advocate-led survey of patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):abstr 1005. Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1005.
- Jennifer M., Gafni A., Moumjid N. Cancer care at home or in local health centres versus in hospital: Public policy goals and patients' preferences in the Rhône-Alps region in France. *Health Policy*. 2021;125(2):213–20. Doi: 10.1016/j.healthpol.2020.11.011.
- Wilson F.R., et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev*. 2018;7(1):1–17. Doi: 10.1186/s13643-018-0854-y.
- Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V., et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;Issue 6:CD006242. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.
- Ishii K., Morii N., Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evidence*. 2019;14:51. Doi: 10.2147/CE.S217848.
- Gianni L., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet. Oncol*. 2012;13(1):25–32. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Schneeweiss A., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182.
- Piccart M., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448–57. doi: 10.1200/JCO.20.01204.
- Swain S.M., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–34. Doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
- Swain S.M., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet. Oncol*. 2020;21(4):519–30. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- Miles D.W., et al. Final results from PERUSE, a global study of pertuzumab (P), trastuzumab (H) and investigator's chosen taxane as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC). *Ann Oncol*. 2020;31:S356–57. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.390.
- Клинические рекомендации «Рак молочной железы». 2021 г. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379_4 (Доступ: август 2021). [Clinical guidelines «Breast cancer». 2021 URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379_4 (Access: August 2021). (In Russ.)].
- Giordano S.H., et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2736–40. Doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697.
- Cardoso F., et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- NCCN Breast Cancer Guidelines. Version 4, 2021 – April 28, 2021.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Перjeta® РУ ЛП-002034. [Instructions for medical use of the drug Perjeta® RU LP-002034. (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению препарата Герцептин® П N015932/01. [Instructions for medical use of the drug Herceptin® P N015932/01. (In Russ.)].
- De Cock E., Pivot X., Hauser N., et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med*. 2016;5:389–97. Doi: 10.1002/cam4.573.
- Shivakumar S.P., Anderson D.R., Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*. 2009;27:4858–64. Doi: 10.1200/JCO.2009.22.6126.
- Jackisch C., Müller V., Maintz C., et al. Subcutaneous administration of monoclonal antibodies in oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74:343–49. Doi: 10.1055/s-0034-1368173.
- Fallowfield L., Osborne S., Langridge C., et al. Implications of subcutaneous or intravenous delivery of trastuzumab; further insight from patient interviews in the PrefHer study. *Breast*. 2015;24:166–70. Doi: 10.1016/j.breast.2015.01.002.
- Halozyne Therapeutics Inc. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection). Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021859s0231bl.pdf (Accessed September 2021).
- Frost G.I. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): An enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4:427–40. Doi: 10.1517/17425247.4.4.427.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Герцептин® ЛП-002743. [Instructions for medical use of the drug Herceptin® LP-002743. (In Russ.)].
- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III Breast Cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre randomised trial. *Lancet. Oncol*. 2012;13:869–78. Doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7.
- Pivot X., Gligorov J., Müller V., et al. Patient preference for subcutaneous trastuzumab via handheld syringe versus intravenous infusion in HER2-positive early breast cancer: Cohort 2 of the PrefHer study. *Cancer Res*. 2013;73:Abstract P4-12-II.
- Wardley A., Canon J.L., Elsten L., et al. Flexible care in breast cancer. *ESMO Open*. 2021;6:100007. Doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100007.
- London Cancer Alliance. Care closer to home and medicines optimisation. Pilot Service Evaluation Report. London: London Cancer Alliance, 2015.
- Snell A., Ford M. Assessing the impact of a homecare/mobile chemotherapy unit co-ordinator using subcutaneous herceptin as an example [Poster. Taunton: Taunton and Somerset NHS Foundation Trust, 2016].
- Mordenti P., Proietto M., Citterio C., et al. [The treatment of cancer patients near their residence

- in the territorial structure "casa della salute": preliminary results in the province of piacenza (Italy)]. *Recent Prog Med.* 2018;109:337–41.
35. Roe H. Impact of switching from intravenous to subcutaneous trastuzumab in the management of HER2 positive breast cancer. In: *UKONS Annual Conference 2016, 11–12 November 2016, Brighton, UK.*
 36. Abad R., Arenaza A., Bayo J., et al. Impacto en la eficiencia tras la optimización de recursos con la vía subcutánea de trastuzumab y rituximab en los hospitales españoles: Proyecto H-Excelencia. In: *6th Tendiendo Puentes (Congreso De Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica)*, Toledo, Spain, 2018.
 37. Franken M.G., Kanter T.A., Coenen J.L., et al. A comparison of healthcare and societal costs of hospital-based and home-based subcutaneous injections of trastuzumab (PCN330). *Value Health.* 2019;22:S500. Abstract PCN330.
 38. Food and Drug Administration (FDA). Phesgo® (pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf). Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s0001bl.pdf (Accessed September 2021).
 39. Phesgo® SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_en.pdf (Accessed September 2021).
 40. Инструкция по медицинскому применению препарата Фесго®. ЛП-007317. [Instructions for medical use of the drug Fesgo®. LP-007317. (In Russ.).]
 41. Tan A.R., et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet. Oncol.* 2021;22(1):85–97. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2.
 42. O'Shaughnessy J., et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHrancedCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer.* 2021;52:223–32. Doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
 43. ClinicalTrials.gov. An expanded access, single-arm, multicenter study to provide at home subcutaneous administration of pertuzumab and trastuzumab fixed-dose combination (PH FDC SC) for patients with HER2-positive breast cancer during the COVID-19 pandemic, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395508> (Accessed August 2021).
 44. DuMond B., et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive breast cancer: A multidisciplinary approach. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;1078155221999712. Doi: 10.1177/1078155221999712.

Поступила / Received: 17.09.2021

Принята в печать / Accepted: 22.10.2021

Автор для связи: Людмила Григорьевна Жукова, д.м.н. профессор РАН, зам. директора по онкологии, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия; zhukova.lyudmila008@gmail.com

Corresponding author: Lyudmila G. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia; zhukova.lyudmila008@gmail.com

ORCID:

Л.Г. Жукова, <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Е.В. Артамонова, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

И.П. Ганьшина, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9379>

И.В. Колядина, <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

К.А. Воронцова, <https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>

О.В. Сехина, <https://orcid.org/0000-0002-3913-4650>

К.С. Гречухина, <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

