

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning
Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 10 ml opløsning indeholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab.
Hver ml opløsning indeholder 60 mg pertuzumab og 60 mg trastuzumab.

Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 15 ml opløsning indeholder 1.200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab.
Hver ml opløsning indeholder 80 mg pertuzumab og 40 mg trastuzumab.

Pertuzumab og trastuzumab er humaniserede immunglobulin (Ig)G1 monoklonale antistoffer produceret i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant deoxyribonukleinsyre (DNA)-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar til opaliserende opløsning, farveløs til svagt brunlig, pH 5,2-5,8, osmolalitet på 270-370 mOsmol/kg og 275-375 mOsmol/kg for henholdsvis 1.200 mg/600 mg og 600 mg/600 mg opløsninger.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tidlig brystkræft

Phesgo er i kombination med kemoterapi indiceret til:

- Neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1)
- Adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1)

Metastatisk brystkræft

Phesgo er i kombination med docetaxel indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecérbar brystkræft, som ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Phesgo skal kun initieres under supervision af en læge med erfaring i administration af kræftlægemidler. Phesgo skal administreres af sundhedspersoner, der er uddannet til at behandle anafylaksi, samt på hospitalsafdelinger, hvor genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt (se pkt. 4.4).

For at forebygge fejlmedicinering er det vigtigt at kontrollere hætteglassets etiket for at sikre, at det lægemiddel, der klargøres og administreres, er Phesgo.

Patienter, som i øjeblikket er i behandling med intravenøs pertuzumab og trastuzumab kan skifte til Phesgo.

Behandlingsskift fra intravenøs pertuzumab og trastuzumab til Phesgo (eller omvendt), blev undersøgt i studie MO40628 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Dosering

Patienter, der behandles med Phesgo, skal have HER2-positiv-tumorstatus, defineret som en score på 3+ ved immunhistokemi (IHC) og/eller en ratio på $\geq 2,0$ ved in situ hybridisering (ISH) vurderet ved en valideret test.

For at sikre nøjagtige og reproducerbare resultater skal testen udføres i et specialiseret laboratorium, som kan sikre validering af testprocedurerne. Den fulde instruktion for udførelse af testen og tolkning af resultaterne findes i vejledningerne til de validerede HER2-tests.

Se tabel 1 for dosis anbefalinger for Phesgo ved tidlig og metastatisk brystkræft.

Tabel 1: Phesgo anbefalet dosering og administration

	Dosis (uafhængig af kropsvægt)	Ca. varighed af subkutan injektion	Observationstid^{ab}
Startdosis	1.200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutter	30 minutter
Vedligeholdelsesdosis (hver 3. uge)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutter	15 minutter

^aPatienterne skal observeres for injektionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner.

^bObservationsperioden starter straks efter administration af Phesgo og skal være afsluttet inden eventuel efterfølgende administration af kemoterapi.

Hos patienter, der behandles med taxaner, skal Phesgo administreres inden taxan.

Ved administration af Phesgo, er den anbefalede initiale dosis af docetaxel 75 mg/m^2 , der efterfølgende optrappes til 100 mg/m^2 afhængigt af det valgte regime og tolerabilitet af den initiale dosis. Alternativt, kan en dosis af docetaxel på 100 mg/m^2 gives i et 3-ugers skema fra starten af, igen afhængigt af det valgte regime. Hvis der gives et carboplatin-baseret regime, er den anbefalede dosis af docetaxel 75 mg/m^2 igennem hele behandlingen (ingen optrapning af dosis). Ved administration sammen med Phesgo som adjuverende behandling, er den anbefalede dosis af paclitaxel 80 mg/m^2 én gang ugentligt i 12-ugers serier.

Hos patienter i antracyclin-baseret regime, skal Phesgo administreres, efter hele antracyclin-regimet er afsluttet (se pkt. 4.4).

Metastatisk brystkræft

Phesgo skal administreres i kombination med docetaxel. Behandling med Phesgo kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet selv hvis behandling med docetaxel seponeres (se pkt. 4.4).

Tidlig brystkræft

Som neoadjuverende behandling skal Phesgo administreres i kombination med kemoterapi i 3 til 6 serier, som led i et komplet behandlingsregime for tidlig brystkræft (se pkt. 5.1).

Som adjuverende behandling skal Phesgo administreres i ialt ét år (op til 18 serier eller indtil sygdomsrecidiv eller uacceptabel toksicitet, afhængigt af hvad der opstår først), som led i et komplet behandlingsregime for tidlig brystkræft og uanset operationstidspunkt. Behandlingen skal omfatte antracyclin- og/eller taxan-baseret standard-kemoterapi. Phesgo skal påbegyndes på dag 1 i den første taxan-holdige serie og fortsætte, selv hvis kemoterapien seponeres.

Forsinket eller manglende dosering

Hvis tiden mellem 2 på hinanden følgende injektioner er:

- mindre end 6 uger, gives vedligeholdelsesdosis af Phesgo 600 mg/600 mg så hurtigt som muligt. Fortsæt herefter 3-ugers skemaet.
- 6 uger eller derover, skal startdosis af Phesgo 1.200 mg/600 mg gen-administreres efterfulgt af vedligeholdelsesdosis af Phesgo 600 mg/600 mg hver 3. uge fremover.

Dosisjustering

Dosisreduktion af Phesgo frarådes. Seponering af Phesgo kan være nødvendigt efter lægens vurdering.

Patienter kan fortsætte behandlingen i perioder med reversibel kemoterapi-induceret myelosuppression, men skal i denne periode monitoreres omhyggeligt for komplikationer i forbindelse med neutropeni.

For dosisjustering af docetaxel og anden kemoterapi, se det relevante produktresumé.

Skift fra intravenøs administration af pertuzumab og trastuzumab til Phesgo

- Hos patienter, der behandles med intravenøs pertuzumab og trastuzumab med mindre end 6 uger siden sidste dosis, skal Phesgo administreres som en vedligeholdelsesdosis på 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab og hver 3. uge for efterfølgende administrationer.
- Hos patienter, der behandles med intravenøs pertuzumab og trastuzumab med 6 uger eller derover siden sidste dosis, skal Phesgo administreres som en startdosis på 1.200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab hver 3. uge for efterfølgende administrationer.

Dysfunktion af venstre ventrikel

Phesgo skal afbrydes i mindst 3 uger ved tegn og symptomer på kongestivt hjertesvigt. Phesgo skal seponeres, hvis symptomatisk hjertesvigt bekræftes (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger).

Patienter med metastatisk brystkræft

Patienter skal inden behandling have en venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 50\%$.

Behandling med Phesgo skal afbrydes i mindst tre uger, hvis:

- LVEF falder til mindre end 40%.
- Et LVEF på 40-45% i forbindelse med et fald på $\geq 10\%$ point i forhold til værdien inden behandling.

Behandling med Phesgo kan genoptages, hvis LVEF stiger til $> 45\%$ eller til 40-45% i forbindelse med en forskel på $< 10\%$ point under værdierne inden behandling.

Patienter med tidlig brystkræft

Patienter skal inden behandling have en LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ efter at have gennemført antracyklindelen af kemoterapien, hvis en sådan gives).

Behandling med Phesgo skal afbrydes i mindst tre uger hvis LVEF falder til mindre end 50% i forbindelse med et fald på $\geq 10\%$ point i forhold til værdierne inden behandling.

Behandling med Phesgo kan genoptages, hvis LVEF stiger til $\geq 50\%$ eller til en forskel på $<10\%$ point i forhold til værdierne inden behandling.

Særlige populationer

Ældre patienter

Der er ikke observeret overordnede forskelle med hensyn til effekt af Phesgo hos patienter i aldersgruppen ≥ 65 og < 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter > 75 år.

Se pkt. 4.8 for sikkerhedsvurdering hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Phesgo er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der kan ikke gives dosisbefalinger for patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Phesgo sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er sandsynligvis ikke nødvendigt at foretage dosisjustering af Phesgo hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke anbefales specifikke dosisjusteringer (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Phesgo sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Det er ikke relevant at anvende Phesgo hos den pædiatriske population til indikationen brystkræft.

Administration

Phesgo skal kun administreres som subkutan injektion. Phesgo er ikke beregnet til intravenøs administration.

Injektionssted skal kun skifte mellem venstre og højre lår. Injektionerne skal gives mindst 2,5 cm fra sidste injektionssted i sund hud og aldrig i områder med rødme, ømhed, hvor der er et blå mærke, eller huden er hård. Dosis må ikke fordeles på 2 sprøjter eller 2 administrationssteder. Under behandlingsforløbet med Phesgo bør andre lægemidler til subkutan administration om muligt injiceres andetsteds.

Startdosis og vedligeholdelsesdosis skal administreres over henholdsvis 8 og 5 minutter.

Der anbefales i forhold til injektionsrelaterede reaktioner en observationsperiode på 30 minutter efter startdosis af Phesgo er givet, og 15 minutter efter vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Injektionsrelaterede reaktioner

Injektionen kan gives langsommere eller afbrydes, hvis patienten oplever injektionsrelaterede symptomer (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8). Behandling med ilt, beta-agonister, antihistaminer, hurtig intravenøs væskebehandling og antipyretika kan også lindre systemiske symptomer.

Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi

Injektionen bør straks og permanent afbrydes, hvis patienten udvikler en NCI-CTCAE grad 4-reaktion (anafylaksi), bronkospasme eller akut lungenøst (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Se pkt. 6.6 for vejledning i brug og håndtering af lægemidlet inden administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at øge sporbarheden af biologiske lægemidler skal navn og batchnummer for det administrerede præparat tydeligt angives.

Dysfunktion af venstre ventrikel (inklusive kongestiv hjerteinsufficiens)

Der er rapporteret fald i LVEF med lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet inklusive pertuzumab og trastuzumab. Forekomsten af symptomatisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVD [kongestiv hjerteinsufficiens]) var højere blandt patienter behandlet med pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi. De fleste tilfælde af symptomatisk hjerteinsufficiens rapporteret blandt patienter, der fik Phesgo som adjuverende behandling, var hos patienter, der fik antracyclin-baseret kemoterapi (se pkt. 4.8). Baseret på studier med intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi kan patienter, som tidligere er behandlet med antracycliner eller har fået strålebehandling af brystkassen, have øget risiko for LVEF-fald.

Patienter som tidligere har haft sygdom eller medicinske tilstande associeret med hjertet, ventrikulære dysrytmier eller risikofaktorer for ventrikulære dysrytmier blev ekskluderet fra det (neo) adjuverende tidlige brystkræft pivotale studie, FEDERICA, med Phesgo.

Phesgo er ikke undersøgt hos patienter med en LVEF-værdi < 55% (tidlig brystkræft) eller < 50% (metastatisk brystkræft) inden behandling, kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen, eller tilstande der kan nedsætte venstre ventrikel funktionen, fx ukontrolleret hypertension, nyligt myokardieinfarkt, alvorlig behandlingskrævende hjertearytmi eller tidligere antracyclin-behandling til kumuleret dosis > 360 mg/m² doxorubicin eller tilsvarende behandling ækvivalent hermed. Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi er desuden ikke blevet undersøgt hos patienter med fald i LVEF < 50% under tidligere adjuverende behandling med trastuzumab.

LVEF skal vurderes inden behandling med Phesgo påbegyndes og i jævnlige intervaller under behandling med Phesgo (fx én gang under neoadjuverende behandling og hver 12. uge ved adjuverende eller metastatisk behandling) for at sikre, at LVEF ligger inden for normalområdet. Hvis LVEF er faldet, som beskrevet i pkt. 4.2 og ikke er forbedret, eller er faldet yderligere ved efterfølgende undersøgelser, skal seponering af Phesgo kraftigt overvejes, medmindre fordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici.

Før samtidig anvendelse af Phesgo og et antracyclin skal kardielle risikofaktorer nøje overvejes og afbalanceres mod den medicinske nødvendighed hos den enkelte patient. På baggrund af de farmakologiske virkningsmekanismer for HER2-lægemidler og antracycliner, må risiko for kardiell toksicitet forventes at være højere ved samtidig brug af Phesgo og antracycliner end ved sekventiel brug.

Sekventiel brug af Phesgo (i kombination med et taxan) er undersøgt efter doxorubicin-komponenten af 2 antracyklin-baserede regimer i FEDERICA-studiet, og sekventiel brug af intravenøs pertuzumab (i kombination med trastuzumab og et taxan) er undersøgt efter epirubicin- eller doxorubicin-komponenten i mange antracyklin-baserede regimer i APHINITY- og BERENICE-studierne. Sikkerhedsdata vedrørende samtidig brug af intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og et antracyklin er begrænsede. I TRYPHAENA-studiet blev der givet intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab samtidigt med epirubicin, som en del af 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid-regimet (se pkt. 4.8 og 5.1). Kun kemoterapi-naive patienter blev behandlet, og de fik lave kumulative doser af epirubicin (op til 300 mg/m²). I dette studie svarede den kardielle sikkerhed til den observeret hos patienter i samme regime, men hvor pertuzumab blev administreret sekventielt (efter 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid-kemoterapi).

Injektionsrelaterede reaktioner/infusionsrelaterede reaktioner

Der er observeret injektionsrelaterede reaktioner i forbindelse med brug af Phesgo (se pkt. 4.8). Injektionsrelaterede reaktioner blev defineret som enhver systemisk reaktion med symptomer som feber, kulderystelser og hovedpine sandsynligvis som følge af cytokinfrigivelse indenfor 24 timer efter administration af Phesgo. Det anbefales, at patienten observeres under og i 30 minutter efter administration af startdosis samt under og i 15 minutter efter administration af vedligeholdelsesdosis af Phesgo. Hvis der opstår en signifikant injektionsrelateret reaktion, skal injektionshastigheden nedsættes eller injektionen afbrydes, og relevant behandling administreres. Patienterne bør evalueres og monitoreres omhyggeligt, indtil symptomerne er fuldstændigt forsvundet. Permanent seponering bør overvejes hos patienter med svære injektionsrelaterede reaktioner. Den kliniske vurdering bør baseres på sværhedsgraden af den forudgående reaktion og på respons på behandlingen givet for bivirkningen (se pkt. 4.2). Selvom der for Phesgo ikke er observeret tilfælde med dødeligt udfald som følge af injektionsrelaterede reaktioner, bør der udvises forsigtighed, da tilfælde med dødeligt udfald som følge af infusionsrelaterede reaktioner er blevet forbundet med intravenøs pertuzumab i kombination med intravenøs trastuzumab og kemoterapi.

Overfølsomhedsreaktion/anafylaksi

Patienter skal observeres omhyggeligt for overfølsomhedsreaktioner. Der er observeret svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og tilfælde med dødeligt udfald, ved behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi (se pkt. 4.8). De fleste tilfælde af anafylaktiske reaktioner opstod inden for de første 6-8 serier ved behandling med pertuzumab og trastuzumab i kombination med kemoterapi.

Lægemidler til behandling af sådanne reaktioner såvel som akutudstyr skal være umiddelbart tilgængeligt. Behandling med Phesgo skal permanent seponeres i tilfælde af NCI-CTCAE grad 4-overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi), bronkospasme eller akut lungesvigt (se pkt. 4.2). Phesgo er kontraindiceret hos patienter med kendt overfølsomhed overfor pertuzumab, trastuzumab eller et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 4.3).

Febril neutropeni

Patienter behandlet med Phesgo i kombination med et taxan har øget risiko for febril neutropeni.

Patienter behandlet med intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel har øget risiko for febril neutropeni sammenlignet med patienter behandlet med placebo, trastuzumab og docetaxel, særligt i de første 3 behandlingsserier (se pkt. 4.8). I CLEOPATRA-studiet med metastatisk brystkræft var nadir neutrofil tallene ens hos pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. Den højere forekomst af febril neutropeni var hos pertuzumab-behandlede patienter associeret med højere forekomst af mucositis og diarré hos disse patienter. Symptomatisk behandling af mucositis og diarré bør overvejes. Der var ingen indberetninger af febril neutropeni efter ophør af docetaxel.

Diarré

Phesgo kan fremkalde svær diarré. Diarré ses hyppigst ved samtidig administration af taxaner. Ældre patienter (≥ 65 år) har højere risiko for diarré end yngre patienter (< 65 år). Diarré skal behandles i henhold til klinisk praksis og vejledninger. Tidlig indgriben med loperamid, væsker og elektrolytgenoprettelse bør overvejes, særligt hos ældre patienter og i tilfælde af svær eller længerevarende diarré. Det bør overvejes at afbryde behandling med Phesgo, hvis patientens tilstand ikke forbedres. Behandling med Phesgo kan genoptages, når diarréen er under kontrol.

Pulmonale hændelser

Der er rapporteret alvorlige pulmonale hændelser ved brug af trastuzumab efter markedsføring. Disse hændelser har nogle gange haft dødelige udgang. Desuden er der rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygd, inklusive lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, pneumoni, pleuraeffusion, åndedrætsbesvær, akut lungeødem og respirationsinsufficiens. Risikofaktorer for interstitiel lungesygd omfatter tidligere eller samtidig behandling med andre anti-neoplastiske stoffer, som er kendt for at være forbundet med interstitiel lungesygd, såsom taxaner, gemcitabin og vinorelbin, og strålebehandling. Disse hændelser kan optræde som en del af en infusionsrelateret reaktion eller med forsinket frembrud. Patienter, som oplever hviledyspnø på grund af komplikationer fra avanceret malignitet og co-morbiditet, har muligvis forhøjet risiko for pulmonale hændelser. Disse patienter bør derfor ikke behandles med Phesgo. Der skal udvises forsigtighed ved pneumonitis specielt hos patienter, der samtidig bliver behandlet med taxaner.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier.

Pertuzumab

Der er ikke set nogen farmakokinetiske interaktioner mellem pertuzumab og trastuzumab eller mellem pertuzumab og docetaxel i et sub-studie med 37 patienter i det randomiserede pivotale studie, CLEOPATRA, med metastatisk brystkræft. Derudover er der ikke set lægemiddelinteraktion mellem pertuzumab og trastuzumab eller mellem pertuzumab og docetaxel i den populationsfarmakokinetiske analyse. Fraværet af lægemiddelinteraktion blev bekræftet af farmakokinetiske data fra NEOSPHERE- og APHINITY-studiet.

Pertuzumabs effekt på farmakokinetikken af de cytotoxiske lægemidler docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, capecitabin, carboplatin og erlotinib ved samtidig administration er undersøgt i fem studier. Der forekom ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem pertuzumab og disse lægemidler. Pertuzumabs farmakokinetik var i disse studier sammenlignelig med den, der var set i enkeltstof-studier.

Trastuzumab

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier. Der er ikke observeret klinisk signifikante interaktioner mellem trastuzumab og de andre lægemidler, der blev anvendt samtidigt i de kliniske studier.

Trastuzumabs påvirkning på andre antineoplastiske stoffers farmakokinetik

Farmakokinetiske data fra BO15935- og M77004-studierne udført med kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft tydede på, at eksponeringen for paclitaxel og doxorubicin (og hovedmetabolitterne 6- α -hydroxylpaclitaxel, POH og doxorubicinol, DOL) ikke blev ændret ved

tilstedeværelse af trastuzumab (henholdsvis 8 mg/kg eller 4 mg/kg intravenøs startdosis efterfulgt af henholdsvis 6 mg/kg intravenøst hver 3. uge eller 2 mg/kg intravenøst ugentligt). Trastuzumab kan dog øge den samlede eksponering for en af doxorubicins metabolitter (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinon, D7D). Den biologiske aktivitet af D7D og den kliniske betydning af øget eksponering for denne metabolit var uklar.

Data fra studie JP16003, et enkelt-arm-studie med trastuzumab (4 mg/kg intravenøs startdosis og 2 mg/kg intravenøst ugentligt) og docetaxel (60 mg/m² intravenøst) hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, tydede på, at samtidig administration af trastuzumab ikke påvirkede docetaxels enkelt-dosis-farmakokinetik. Studie JP19959, et substudie i BO18255 (ToGA), blev udført hos japanske mænd og kvinder med fremskreden gastrisk kræft for at undersøge capecitabins og cisplatin farmakokinetik, når de blev anvendt med eller uden trastuzumab. Resultaterne af dette substudie tydede på, at eksponeringen for capecitabins biologisk aktive metabolitter (f.eks. 5-fluorouracil) ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af cisplatin eller cisplatin plus trastuzumab. Capecitabin viste dog højere koncentrationer og længere halveringstid, når det blev kombineret med trastuzumab. Data tydede også på, at cisplatin farmakokinetik ikke blev påvirket af samtidig anvendelse af capecitabin eller capecitabin plus trastuzumab.

Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 hos patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel HER2-positiv kræft tydede på, at trastuzumab ikke påvirkede carboplatins farmakokinetik.

Antineoplastiske stoffers påvirkning på trastuzumabs farmakokinetik

Ved sammenligning af simulerede trastuzumab-serumkoncentrationer efter trastuzumab-monoterapi (4 mg/kg startdosis/2 mg/kg intravenøst ugentlig) og observerede serumkoncentrationer hos japanske kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft (studie JP16003) blev der ikke fundet evidens for, at samtidig administration af docetaxel påvirkede trastuzumabs farmakokinetik. Sammenligning af farmakokinetiske resultater fra to fase II-studier (BO15935 og M77004) og et fase III-studie (H0648g), hvor patienter blev behandlet med trastuzumab og paclitaxel samtidigt, samt 2 fase II-studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (W016229 og MO16982) til kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft, indikerer, at individuelle og gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum af trastuzumab varierede inden for og imellem studier. Der var imidlertid ingen klar påvirkning af trastuzumabs farmakokinetik ved samtidig administration af paclitaxel.

Sammenligning af trastuzumabs farmakokinetiske data fra studie M77004, hvor kvinder med HER2-positiv metastatisk brystkræft blev behandlet samtidigt med trastuzumab, paclitaxel og doxorubicin, med trastuzumabs farmakokinetiske data i studier, hvor trastuzumab blev administreret som monoterapi (H0649g) eller i kombination med antracycliner plus cyclophosphamid eller paclitaxel (studie H0648g), tydede på, at doxorubicin og paclitaxel ikke påvirker trastuzumabs farmakokinetik. Farmakokinetiske data fra studie H4613g/GO01305 tydede på, at carboplatin ikke påvirkede trastuzumabs farmakokinetik.

Samtidig administration af anastrozol synes ikke at påvirke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandling med Phesgo og i 7 måneder efter sidste dosis.

Graviditet

I dyreforsøg har pertuzumab vist reproduktionstoksicitet. Der er begrænsede data vedrørende anvendelse af pertuzumab hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har ikke vist, at trastuzumab kan påvirke reproduktionskapaciteten (se pkt. 5.3). Efter markedsføringen er der ydermere blevet rapporteret tilfælde af føtal nyrevækstnedsættelse og/eller nyrefunktionsnedsættelse i forbindelse med oligohydramnion hos gravide kvinder, der var i behandling med trastuzumab. Nogle af tilfældene var forbundet med dødelig pulmonal hypoplasi hos fosteret.

På baggrund af ovennævnte dyreforsøg og data efter markedsføring skal Phesgo undgås under graviditet med mindre den potentielle gavn for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret. Kvinder, som bliver gravide, skal informeres om muligheden for, at fosteret kan tage skade. Hvis en gravid kvinde behandles med Phesgo, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med Phesgo eller indenfor 7 måneder efter sidste dosis af Phesgo, anbefales tæt monitorering af et tværfagligt hold.

Amning

Da humant IgG udskilles i human mælk, og da risikoen for absorption og skadelig virkning på spædbarnet er ukendt, skal kvinder ikke amme under behandling med Phesgo og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Pertuzumab

Der er ikke gennemført specifikke fertilitetsstudier med dyr for at undersøge virkningen af pertuzumab. Der er i toksicitetsstudier med pertuzumab, af op til 6 måneders varighed med gentagen dosering til cynomolgusaber, ikke set negativ påvirkning af de mandlige eller kvindelige forplantningsorganer (se pkt. 5.3).

Trastuzumab

Reproduktionsstudier udført i cynomolgusaber med trastuzumab viste ingen tegn på nedsat fertilitet hos hun-cynomolgusaber (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Phesgo påvirker kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever injektionsrelaterede reaktioner eller svimmelhed (se pkt. 4.4), bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 30\%$) rapporteret blandt patienter behandlet med Phesgo, eller intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi var alopeci, diarré, kvalme, anæmi, anstemi og artralgi.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 1\%$) rapporteret blandt patienter behandlet med Phesgo eller intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab var febril neutropeni, hjertesvigt, pyreksi, neutropeni, neutropenisk sepsis, fald i neutrofilocytter og pneumonia.

Phesgos sikkerhedsprofil var overordnet i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøs administration af pertuzumab i kombination med trastuzumab, med reaktion ved injektionsstedet, som en yderligere bivirkning (14,9% vs. 0,4%).

Oversigt over bivirkninger

Sikkerheden ved pertuzumab i kombination med trastuzumab er blevet vurderet hos 3.344 patienter med HER2-positiv brystkræft i de pivotale studier CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA og APHINITY. Der var generelt overensstemmelse på tværs af studierne. Dog varierede hyppigheden og de mest almindelige bivirkninger afhængigt af, om pertuzumab i kombination med trastuzumab blev administreret med eller uden samtidig anti-neoplastiske midler.

Phesgos sikkerhed er blevet evalueret i 248 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft i det pivotale studie, FEDERICA

Tabel 2 viser bivirkninger, som er rapporteret i forbindelse med anvendelsen af intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi i de nedenstående nævnte pivotale kliniske studier (n=3.344) samt efter markedsføring. Derudover er der i tabel 2 inkluderet en bivirkning, der er specifik for Phesgos administrationsvej og indberettet i FEDERICA-studiet.

- CLEOPATRA, hvor pertuzumab blev givet i kombination med trastuzumab og docetaxel til patienter med metastatisk brystkræft (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), hvor pertuzumab blev givet neoadjuverende i kombination med trastuzumab og kemoterapi til patienter med lokalt fremskreden, inflammatorisk eller tidlig brystkræft
- APHINITY, hvor pertuzumab blev givet adjuverende i kombination med trastuzumab og antracyklinbaseret eller ikke-antracyklinbaseret, taxanholdig kemoterapi til patienter med tidlig brystkræft (n=2.364)
- FEDERICA, hvor Phesgo (n=248) eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab (n=252) blev givet i kombination med kemoterapi til patienter med tidlig brystkræft

Da pertuzumab er anvendt i kombination med trastuzumab og kemoterapi, er det svært at fastlægge kausalitet for en given bivirkning i forhold til et bestemt lægemiddel.

Bivirkningerne nedenfor er angivet efter MedDRAs systemorganklasse og frekvenskategorier:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Meget sjældent ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkninger præsenteres inden for hver frekvenskategori og systemorganklasse efter alvorlighed, i faldende rækkefølge.

Table 2 Resumé af bivirkninger hos patienter behandlet med pertuzumab, trastuzumab i pivotale kliniske studier[^], samt efter markedsføring[†]

Systemorganklasse	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasopharyngitis	Paronychia Øvre luftvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni* Neutropeni Leukopeni Anæmi			
Immunsystemet	Infusionsreaktion ^{oo} , *	Overfølsomhed ^o , * Lægemiddeloverfølsomhed ^o , *	Anafylaktisk reaktion ^o , *	Cytokinfrigivelsessyndrom ^{oo}
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit			Tumorlyse syndrom†
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed			
Nervesystemet	Perifer neuropati Hovedpine Smagsforstyrrelser Perifer sensorisk neuropati Svimmelhed Paræstesier			
Øjne	Øget tåresekretion			
Hjerte		Dysfunktion af venstre ventrikel **	Kongestiv hjerteinsufficiens**	
Vaskulære sygdomme	Hedeture			
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste Epistaxis Dyspnø		Interstitiel lungesygdom Pleuraeffusion	
Mave-tarm-kanalen	Diarré Opkastning Stomatitis Kvalme Obstipation Dyspepsi Abdominalsmerter			
Hud og subkutane væv	Alopeci Udslæt Neglesygdomme Kløe Tør hud			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi Ledsmerter Ekstremitetssmerter			

Systemorganklasse	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Slimhinde-inflammation Perifert ødem Pyreksi Træthed Asteni Reaktion ved injektionsstedet ^{ooo}	Kulderystelser Smerter Ødem		

^ Tabel 2 viser de samlede data fra hele behandlingsperioden i CLEOPATRA (dataskæringspunkt d. 11. februar 2014; det mediane antal pertuzumab-serier for var 24), og fra den neoadjuverende behandlingsperiode i NEOSPHERE (det mediane antal pertuzumab-serier for var 4, på tværs af alle behandlingsarme) og TRYPHAENA (det mediane antal pertuzumab-serier for var 3-6 på tværs af alle behandlingarme) og fra behandlingsperioden i APHINITY (det mediane antal pertuzumab-serier var 18). Derudover viser tabel 2 en bivirkning, der er specifik for Phesgos administrationsvej, som er indberettet i FEDERICA-studiet (det mediane antal Phesgo-serier var 7).

* bivirkninger med dødelig udgang er rapporteret.

** For den samlede behandlingsperiode på tværs af de 4 studier (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY). Forekomsten af dysfunktion af venstre ventrikel og kongestiv hjerteinsufficiens afspejler hvad der er indberettet (foretrukne MedDRA-termer) for de individuelle studier.

° Overfølsomhed/anafylaktisk reaktion består af en række bivirkninger inden for samme kategori.

°° Infusionsreaktion inkluderer en række forskellige bivirkninger inden for et bestemt tidsrum, defineret som enhver systemisk reaktion rapporteret som overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, akut infusionsreaktion eller cytokinfrigivelsessyndrom, der forekommer under en infusion eller inden for 24 timer efter en infusion.

°°° Kun observeret med Phesgo

† Bivirkninger indberettet efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysfunktion af venstre ventrikel

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale studie FEDERICA var incidensen af symptomatisk hjertesvigt (NYHA-klasse III eller IV) med et fald i LVEF på mindst 10% point fra *baseline* og til <50%, 1,2% blandt patienter behandlet med Phesgo vs 0,8% blandt patienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Blandt de patienter, der oplevede symptomatisk hjertesvigt, var ingen af de Phesgo-behandlede patienter restitueret ved dataskæringspunktet og hos en patient blev Phesgo seponeret på grund af et tilfælde af symptomatisk hjertesvigt. Asymptomatiske eller lette symptomatiske (NYHA-klasse II) fald i LVEF på mindst 10%-point fra *baseline* og til <50% (bekræftet ved sekundær LVEF) blev indberettet hos 0,8% af de Phesgo-behandlede patienter og 4% af patienterne behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab; i denne gruppe var en af de Phesgo-behandlede patienter, restitueret ved dataskæringspunktet og hos to patienter blev Phesgo seponeret (se pkt. 4.2 og 4.4).

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale studie CLEOPATRA var incidensen af LVD under studiebehandling højere i placebo-gruppen end i pertuzumab-gruppen (henholdsvis 8,6% og 6,6%). Incidensen af symptomatisk LVD var også lavere i pertuzumab-gruppen (1,8% i placebo-gruppen vs. 1,5% i pertuzumab-gruppen) (se pkt. 4.4).

I det neoadjuverende studie NEOSPHERE, hvor patienterne fik 4 serier pertuzumab som neoadjuverende behandling, var hyppigheden af LVD (i den samlede behandlingsperiode) højere i gruppen behandlet med pertuzumab, trastuzumab og docetaxel (7,5%) sammenlignet med gruppen behandlet med trastuzumab og docetaxel (1,9%). Der blev observeret et tilfælde af symptomatisk LVD i pertuzumab plus trastuzumab-gruppen.

I det neoadjuverende studie TRYPHAENA var hyppigheden af LVD (i den samlede behandlingsperiode) 8,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel, 9,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, og 6,6% i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Hyppigheden af symptomatisk LVD (kongestiv hjerteinsufficiens) var 1,3% i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid (der er set bort fra en patient, som oplevede symptomatisk LVD under behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, inden pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel blev givet) og ligeledes 1,3% i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Der blev ikke observeret tilfælde af symptomatisk LVD hos patienter i gruppen behandlet med pertuzumab plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

I den neoadjuverende behandlingsperiode af BERENICE-studiet var hyppigheden af NYHA klasse III/IV symptomatisk LVD (kongestiv hjerteinsufficiens ifølge NCI-CTCAE version 4) 1,5% i gruppen behandlet med kemoterapi (doxorubicin og cyclophosphamid) med kortere intervaller (dose-dense) efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og paclitaxel. Ingen af patienterne (0%) oplevede symptomatisk LVD i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel. Hyppigheden af asymptomatisk LVD (ejektionsfraktion-fald ifølge NCI-CTCAE version 4) var 7% i gruppen behandlet med kemoterapi (doxorubicin og cyclophosphamid) med kortere intervaller (dose-dense) efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og paclitaxel, og 3,5% i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

I APHINITY-studiet var forekomsten af symptomatisk hjerteinsufficiens (NYHA klasse III eller IV) med et fald i LVEF på mindst 10%-point fra *baseline* og til < 50%, på < 1% (0,6% af de pertuzumab-behandlede patienter vs. 0,3% af de placebo-behandlede patienter). Af de patienter, der oplevede symptomatisk hjerteinsufficiens, var 46,7% af de pertuzumab-behandlede patienter og 57,1% af de placebo-behandlede patienter restitueret (defineret som to på hinanden følgende LVEF-målinger over 50%) ved dataskæringspunktet. Størstedelen af hændelserne blev indberettet hos antracyclin-behandlede patienter. Asymptomatiske eller lette symptomatiske (NYHA klasse II) fald i LVEF på mindst 10%-point fra *baseline* og til < 50% blev indberettet hos 2,7% af de pertuzumab-behandlede patienter og 2,8% af de placebo-behandlede patienter, hvoraf 79,7% af de pertuzumab-behandlede patienter og 80,6% af de placebo-behandlede patienter var restitueret ved dataskæringspunktet.

Injektions-/infusionsrelaterede reaktioner

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale studie FEDERICA defineredes en injektions-/infusionsrelateret reaktion som enhver systemisk reaktion indberettet inden for 24 timer efter administration af Phesgo eller intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der blev indberettet injektionsrelaterede reaktioner hos 0,8% af de Phesgo-behandlede patienter og infusionsrelaterede reaktioner hos 10,7% af patienterne behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. De fleste systemiske injektions- og infusionsrelaterede reaktioner der blev set med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab, var kulderystelser, pyreksi eller opkastning.

Reaktioner ved injektionsstedet, defineret som enhver lokal reaktion indberettet inden for 24 timer efter administration af Phesgo, indberettes hos 14,9% af de Phesgo-behandlede patienter; alle var grad 1- eller 2-hændelser. De fleste lokale reaktioner ved injektionsstedet, der blev set med Phesgo, var enten smerter ved injektionsstedet eller erytem på injektionsstedet.

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I de pivotale studier defineredes en administrationsrelateret reaktion som enhver bivirkning, der forekom under infusionen eller på infusionsdagen, og som blev rapporteret som overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, akut infusionsreaktion eller cytokinfrigivelsessyndrom. I det pivotale studie, CLEOPATRA, blev initialdosis af pertuzumab givet dagen før trastuzumab og docetaxel, så patienten kunne vurderes for pertuzumab-relaterede reaktioner. På den første dag, hvor der kun blev administreret pertuzumab, var den overordnede hyppighed af infusionsrelaterede reaktioner 9,8% i placebo-gruppen og 13,2% i pertuzumab-gruppen, og størstedelen af reaktionerne var lette eller moderate. De hyppigste infusionsrelaterede reaktioner ($\geq 1,0\%$) i pertuzumab-gruppen var pyreksi, kulderystelser, træthed, hovedpine, asteni, overfølsomhed og opkastning.

I den anden serie, hvor alle lægemidlerne blev administreret samme dag, var de hyppigste infusionsrelaterede reaktioner ($\geq 1,0\%$) i pertuzumab-gruppen: træthed, lægemiddeloverfølsomhed, smagsforstyrrelser, overfølsomhed, myalgi og opkastning (se pkt. 4.4).

I de neoadjuverende og adjuverende studier blev pertuzumab administreret på samme dag som andre studiebehandlinger i alle serier. Infusionsrelaterede reaktioner forekom hos 18,6-25,0% af patienterne på den første dag med pertuzumab-administration (i kombination med trastuzumab og kemoterapi). Type og sværhedsgrad af hændelserne var i overensstemmelse med dem observeret i CLEOPATRA, hvor størstedelen af reaktionerne var af let eller moderat sværhedsgrad.

Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale studie FEDERICA var den overordnede hyppighed af overfølsomheds-/anafylaksi-hændelser, relateret til HER2-rettet behandling, 1,6% i gruppen af patienter behandlet med Phesgo vs. 1,2% i gruppen af patienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab; ingen af hændelserne var NCI-CTCAE (version 4.0) grad 3-4 (se pkt. 4.4). En patient oplevede en overfølsomheds-/anafylaksi-hændelse under eller umiddelbart efter administration af Phesgo, i den første serie, som medførte seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft var den samlede hyppighed af overfølsomheds-/anafylaksi-hændelser rapporteret af investigator under hele behandlingsperioden 9,3% i placebo-gruppen og 11,3% i pertuzumab-gruppen, hvoraf henholdsvis 2,5% og 2% var af NCI-CTCAE grad 3-4. I alt oplevede 2 patienter i placebo-gruppen og 4 patienter i pertuzumab-gruppen bivirkninger, som af investigatorene blev beskrevet som anafylaksi (se pkt. 4.4).

Overordnet var størstedelen af overfølsomhedsreaktionerne af let eller moderat sværhedsgrad og forsvandt ved behandling. På baggrund af ændringer i behandlingen i studiet vurderedes det, at de fleste reaktioner skyldtes infusion af docetaxel.

Tilfælde af overfølsomhed/anafylaksi var sammenlignelige i de neoadjuverende og adjuverende studier og med dem observeret i CLEOPATRA. I NEOSPHERE oplevede 2 patienter i gruppen behandlet med pertuzumab og docetaxel anafylaksi. I både TRYPHAENA- og APHINITY-studiet var den samlede frekvens af overfølsomhed/anafylaksi højest i gruppen behandlet med pertuzumab og docetaxel, carboplatin og trastuzumab (henholdsvis 13,2% og 7,6%), hvoraf henholdsvis 2,6% og 1,3% af tilfældene var NCI-CTCAE grad 3-4.

Febril neutropeni

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale studie FEDERICA forekom febril neutropeni hos 6,5% af de Phesgo-behandlede patienter og 5,6% af patienterne behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab.

Ligesom i de pivotale studier med intravenøs pertuzumab og trastuzumab, blev der set en højere forekomst af febril neutropeni blandt intravenøs pertuzumab og trastuzumab-behandlede asiatiske patienter (13,0%), og forekomsten af febril neutropeni var også højere blandt Phesgo-behandlede asiatiske patienter (13,7%).

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale CLEOPATRA-studie oplevede størstedelen af patienterne i begge behandlingsgrupper mindst én leukopeni-hændelse (63,0% af patienterne i den pertuzumab-behandlede gruppe og 58,3% af patienterne i den placebo-behandlede gruppe), hvoraf de fleste var neutropeni-hændelser (se pkt. 4.4). Febril neutropeni forekom hos 13,7% af de pertuzumab-behandlede patienter og 7,6% af de placebo-behandlede patienter. I begge behandlingsgrupper var andelen af patienter, der oplevede febril neutropeni, højest i første behandlingsserie og faldt derefter. En øget forekomst af febril neutropeni blev observeret hos asiatiske patienter i begge behandlingsgrupper sammenlignet med patienter af anden race og fra andre geografiske regioner. Blandt de asiatiske patienter var forekomsten af febril neutropeni højere i pertuzumab-gruppen (25,8%) end i placebo-gruppen (11,3%).

I NEOSPHERE-studiet oplevede 8,4% af patienterne, som blev behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel, febril neutropeni sammenlignet med 7,5% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet forekom febril neutropeni hos 17,1% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 9,3% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I TRYPHAENA var hyppigheden af febril neutropeni højere blandt patienter, som fik 6 serier pertuzumab sammenlignet med patienter, der fik 3 serier med pertuzumab uafhængig af, hvilken kemoterapi, der var givet. Som i CLEOPATRA-studiet var den observerede hyppighed af neutropeni og febril neutropeni højere blandt asiatiske patienter sammenlignet med andre patienter i begge neoadjuverende studier. I NEOSPHERE oplevede 8,3% af de asiatiske patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel febril neutropeni sammenlignet med 4,0% af asiatiske patienter behandlet med neoadjuverende trastuzumab og docetaxel.

I APHINITY-studiet forekom febril neutropeni hos 12,1% af de pertuzumab-behandlede patienter og hos 11,1% af de placebo-behandlede patienter. Ligesom i CLEOPATRA-, TRYPHAENA- og NEOSPHERE-studierne blev der i APHINITY-studiet observeret en højere forekomst af febril neutropeni blandt pertuzumab-behandlede asiatiske patienter sammenlignet med patienter af anden oprindelse (15,9% af de pertuzumab-behandlede patienter og 9,9% af de placebo-behandlede patienter).

Diarré

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale FEDERICA-studie forekom diarré hos 61,7% af de Phesgo-behandlede patienter og 59,1% af patienterne behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Der blev indberettet grad ≥ 3 diarré hos 7,3% af patienterne i Phesgo-armen vs. 5,2% i intravenøs pertuzumab og trastuzumab-armen. De fleste af de indberettede hændelser var af sværhedsgrad 1 eller 2. Den højeste forekomst af diarré (alle grader) blev indberettet under den målrettede behandling og taxankemoterapi-perioden (57,7% af patienterne i Phesgo-armen vs. 53,6% af patienter i intravenøs pertuzumab og trastuzumab-armen) (se pkt. 4.4).

Intravenøst pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale CLEOPATRA-studie, med patienter med metastatisk brystkræft, forekom diarré hos 68,4% af de pertuzumab-behandlede patienter og 48,7% af de placebo-behandlede patienter (se pkt. 4.4). De fleste hændelser var lette til moderate i sværhedsgrad og forekom i de første få behandlingsserier. Hyppigheden af NCI-CTCAE grad 3-4 diarré var 9,3% i pertuzumab-gruppen imod 5,1% hos placebo-gruppen. Den gennemsnitlige varighed af den længste episode var 18 dage i pertuzumab-gruppen og 8 dage i placebo-gruppen. Der var god respons på proaktiv behandling med midler mod diarré.

I NEOSPHERE-studiet forekom diarré hos 45,8% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 33,6% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet forekom diarré hos 72,3% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og 61,4% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I begge studier var de fleste tilfælde af let til moderate i sværhedsgrad.

I APHINITY-studiet blev der indberettet en højere forekomst af diarré i pertuzumab-armen (71,2%) sammenlignet med placebo-armen (45,2%). Der blev indberettet diarré grad ≥ 3 hos 9,8% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 3,7% i placebo-armen. Størstedelen af de indberettede hændelser var af sværhedsgrad 1 eller 2. Den højeste forekomst af diarré (alle grader) blev indberettet i perioden med targeteret behandling + taxan-kemoterapi (61,4% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 33,8% af patienterne i placebo-armen). Forekomsten af diarré var meget lavere efter ophør af kemoterapi: 18,1% af patienterne i pertuzumab-armen vs. 9,2% af patienterne i placebo-armen i den targeterede behandlingsperiode efter kemoterapi.

Udslæt

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale FEDERICA-studie forekom udslæt hos 18,1% af de Phesgo-behandlede patienter og 21,8% af patienterne behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab. De fleste af hændelserne var af sværhedsgrad 1 eller 2.

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale CLEOPATRA-studie med metastatisk brystkræft forekom udslæt hos 51,7% i pertuzumab-gruppen sammenlignet med 38,9% i placebo-gruppen. De fleste af tilfældene var af sværhedsgrad 1 eller 2, forekom i de første 2 serier og responderede på standardbehandlinger, såsom topikal eller oral behandling af akne.

I NEOSPHERE-studiet forekom udslæt hos 40,2% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 29,0% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet forekom udslæt hos 36,8% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 20,0% af patienterne behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. Hyppigheden af udslæt var højere hos patienter, der fik 6 serier pertuzumab sammenlignet med patienter, der fik 3 serier pertuzumab, uafhængig af hvilken kemoterapi, der var givet.

I APHINITY-studiet oplevede 25,8% af patienterne i pertuzumab-armen bivirkninger i form af udslæt vs. 20,3% af patienterne i placebo-armen. Størstedelen af hændelserne var af grad 1 eller 2.

Laboratorieværdier uden for referencegrænsen

Phesgo i kombination med kemoterapi

I det pivotale FEDERICA-studie var forekomsten af NCI-CTCAE (version 4) grad 3-4 neutropeni ensartet i de to behandlingsgrupper (14,5% blandt Phesgo-gruppen og 13,9% blandt patienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab).

Intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

I det pivotale CLEOPATRA-studie med metastatisk brystkræft, var hyppigheden af NCI-CTCAE (version 3) grad 3-4 neutropeni ensartet i de to behandlingsgrupper (86,3% blandt pertuzumab-gruppen og 86,6% blandt placebo-gruppen, inklusive henholdsvis 60,7% og 64,8% grad 4 neutropeni).

I NEOSPHERE-studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE (version 3) grad 3-4 neutropeni 74,5% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 84,5% hos patienter behandlet med trastuzumab og docetaxel, inklusive henholdsvis 50,9% og 60,2% grad 4 neutropeni. I TRYPHAENA-studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 neutropeni 85,3% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab+ plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og 77,0% hos patienter behandlet med neoadjuverende pertuzumab, trastuzumab og docetaxel efter behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid, inklusive henholdsvis 66,7% og 59,5% grad 4 neutropeni.

I APHINITY-studiet var hyppigheden af NCI-CTCAE (version 4) grad 3-4 neutropeni 40,6% hos patienter behandlet med pertuzumab, trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med 39,1% hos patienter behandlet med placebo, trastuzumab og kemoterapi, inklusive henholdsvis 28,3% og 26,5% grad 4 neutropeni.

Immunogenicitet

Som for alle proteinbaserede lægemidler er der risiko for immunrespons på pertuzumab og trastuzumab hos patienter i behandling med Phesgo.

I FEDERICA-studiet var forekomsten af behandlingsudløste anti-pertuzumab- og anti-trastuzumab-antistoffer henholdsvis 3% (7/237) og 0,4% (1/237) hos patienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab.

Forekomsten af behandlingsudløste anti-pertuzumab og anti-vorhyaluronidase-alfa-antistoffer var henholdsvis 4,8% (11/231), 0,9% (2/232) og 0,9% (2/225) hos patienter behandlet med Phesgo. Hos patienter, der blev testet positive for anti-pertuzumab antistoffer, blev der påvist neutraliserende anti-pertuzumab antistoffer i en patient, behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab og hos en patient behandlet med Phesgo. Hos patienter, der blev testet positive for anti-trastuzumab-antistoffer, blev der påvist neutraliserende anti-trastuzumab antistoffer hos en patient, der blev behandlet med Phesgo.

Forekomsten af anti-pertuzumab og anti-trastuzumab-antistoffer påvist på hvilket som helst tidspunkt (inklusive baseline) var henholdsvis 7,1% (18/252) og 1,2% (3/252) hos patienter behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab.

Forekomsten af anti-pertuzumab, anti-trastuzumab og anti-vorhyaluronidase-alfa-antistoffer påvist på hvilket som helst tidspunkt (inklusive baseline) var henholdsvis 8,5% (21/248), 2,4% (6/248) og 6,7% (16/240) hos patienter behandlet med Phesgo. Hos patienter, der blev testet positive for anti-pertuzumab antistoffer, blev der påvist neutraliserende anti-pertuzumab antistoffer hos to patienter, behandlet med intravenøs pertuzumab og trastuzumab, og hos to patienter behandlet med Phesgo. Hos patienter, der blev testet positive for anti-trastuzumab-antistoffer, blev der påvist neutraliserende anti-trastuzumab antistoffer hos en patient, der blev behandlet med Phesgo.

Den kliniske relevans af udviklingen af anti-pertuzumab-, anti-trastuzumab- eller anti-vorhyaluronidase-alfa-antistoffer efter behandling med Phesgo er ukendt.

Skift fra behandling med intravenøs pertuzumab og trastuzumab til Phesgo (eller omvendt)

Studie MO40628 undersøgte sikkerheden ved skift fra pertuzumab og trastuzumab intravenøs og Phesgo subkutan (Arm A) og omvendt (Arm B), med det primære formål at evaluere patientpræferencen for Phesgo (se pkt. 5.1 for yderligere detaljer om studiedesignet).

Blandt patienterne i Arm A var forekomsten af bivirkninger under serie 1-3 (intravenøs behandling) 77,5% (62/80 patienter) sammenlignet med serie 4-6 (subkutan behandling), som var 72,5% (58/80 patienter). Blandt patienterne i Arm B var forekomsten af bivirkninger under serie 1-3 (subkutan behandling) 77,5% (62/80 patienter) sammenlignet med serie 4-6 (intravenøs behandling), som var 63,8% (51/80 patienter). Hovedsageligt grundet højere forekomst af lokale reaktioner på administrationsstedet (alle af 1. eller 2. grad) under administration af Phesgo. Forekomst af alvorlige bivirkninger, grad 3-bivirkninger og seponering af behandling grundet bivirkninger var lav (<6%) før skift af administrationsvej og svarer til forekomsten efter skift af administrationsvej (serie 4-6).

Der blev ikke rapporteret nogen grad 4 og grad 5-bivirkninger.

Ældre patienter

I FEDERICA-studiet sås ingen overordnede forskelle i sikkerhed for Phesgo hos patienter ≥ 65 og < 65 år.

I det pivotale kliniske studie med intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab forekom nedsat appetit, anæmi, vægttab, asteni, dysgeusi, perifer neuropati, hypomagnesiæmi og diarré dog med en hyppighed på $\geq 5\%$ højere hos patienter ≥ 65 år (n=418) sammenlignet med patienter < 65 år (n=2.926).

Der er begrænsede data tilgængelige for patienter > 75 år, som behandles med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab. Der blev ikke observeret forskel på sikkerhed for pertuzumab i kombination med trastuzumab hos patienter ≥ 65 og < 65 år efter markedsføring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den højeste dosis Phesgo, der er testet er 1.200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. I tilfælde af overdosis, skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger, og relevant symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastisk lægemidler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XY02.

Virkningsmekanisme

Phesgo indeholder pertuzumab og trastuzumab, som leverer den terapeutiske effekt af dette lægemiddel og vorhyaluronidase-alfa, et enzym der anvendes til at øge opløsningen og absorptionen af samformulerede stoffer, når de administreres subkutant.

Pertuzumab og trastuzumab er rekombinante, humaniserede (Ig)G1-monoklonale antistoffer målrettet human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Begge stoffer binder sig specifikt og non-kompetitivt til HER2-subdomæner og har komplementære mekanismer, der forstyrrer HER2-signalvejene:

- Pertuzumab er specifikt rettet mod det ekstracellulære dimeriseringsdomæne (sub-domæne II) i HER2 og blokerer derved ligand-afhængig heterodimerisering af HER2 med andre HER-familiemedlemmer, inklusive epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR), HER3 og HER4. Som resultat heraf hæmmer pertuzumab ligand aktiverede intracellulære signalprocesser gennem to vigtige signalveje, mitogen-aktiveret protein-kinase (MAP) og fosfoinositid 3 kinase (PI3K). Hæmning af disse signalveje kan henholdsvis stoppe cellevæksten og fremkalde apoptose.
- Trastuzumab bindes til sub-domæne IV i HER2-proteinets ekstracellulære domæne for at hæmme den ligand-uafhængige, HER2-medierede proliferation og overlevelsessignaler i humane tumorceller, der har overekspression af HER2.

Derudover har begge stoffer antistof-afhængig, cellemedieret cytotoxicitet (ADCC). In vitro påvirker såvel pertuzumab som trastuzumabs ADCC primært kræftceller med HER2-overekspression sammenlignet med kræftceller uden overekspression af HER2.

Klinisk effekt og sikkerhed

I dette afsnit præsenteres klinisk erfaring med Phesgo i en fast kombinationsdosis af pertuzumab og trastuzumab, samt intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab til patienter med HER2-overekspression ved tidlig og metastatisk brystkræft.

Klinisk erfaring med Phesgo til patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft

Klinisk erfaring med Phesgo er baseret på data fra et klinisk fase III-studie (FEDERICA WO40324) og et klinisk fase II-studie (PHRANCESCA MO40628) med patienter med HER2-overekspression ved tidlig brystkræft. HER2-overekspression blev bestemt på centralt laboratorium og defineret som en score på 3+ ved IHC eller en ISH-amplifikationsratio $\geq 2,0$ i nedenfor beskrevne studie.

FEDERICA WO40324

FEDERICA er et åbent, randomiseret, multicenter-studie udført med 500 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, operabel eller lokalt avanceret (inklusive inflammatorisk) brystkræft med en tumorstørrelse > 2 cm eller lymfeknude-positiv i et neoadjuverende og adjuverende regi. Patienterne blev randomiseret til 8 behandlingsserier med neoadjuverende kemoterapi med samtidig administration af 4 behandlingsserier med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab i løbet af behandlingsserie 5-8. Investigatorerne valgte én af to følgende neoadjuverende kemoterapier til hver patient:

- 4 behandlingsserier med doxorubicin (60 mg/m^2) og cyclophosphamid (600 mg/m^2) hver 2. uge efterfulgt af paclitaxel (80 mg/m^2) ugentligt i 12 uger
- 4 behandlingsserier med doxorubicin (60 mg/m^2) og cyclophosphamid (600 mg/m^2) hver 3. uge efterfulgt af 4 behandlingsserier med docetaxel (75 mg/m^2 i den første behandlingsserie og 100 mg/m^2 i efterfølgende behandlingsserier, efter investigators vurdering) hver 3. uge.

Efter operation fortsatte patienterne behandling med Phesgo eller intravenøs pertuzumab og trastuzumab, alt efter hvad de blev behandlet med inden operationen, i yderligere 14 behandlingsserier, og gennemførte i alt 18 behandlingsserier med HER2-rettet behandling. Patienterne fik også adjuverende strålebehandling og endokrin behandling i overensstemmelse med lokal praksis. I perioden med adjuverende behandling kunne investigator vælge at substituere intravenøs trastuzumab med subkutan trastuzumab. HER2-rettet behandling blev administreret hver 3. uge som beskrevet i tabel 3:

Tabel 3: Dosering og administration af Phesgo, intravenøs pertuzumab, intravenøs trastuzumab og subkutan trastuzumab

Lægemiddel	Administration	Dosis	
		Startdosis	Vedligeholdelsesdosis
Phesgo	Subkutan injektion	1.200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenøs infusion	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenøs infusion	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutan injektion	600 mg	

FEDERICA blev designet til at påvise non-inferioritet af pertuzumab ved behandlingsserie 7 (dvs. inden start af behandlingsserie 8), serum C_{trough} af pertuzumab indeholdt i Phesgo sammenlignet med intravenøs pertuzumab (primært endepunkt). Yderligere sekundære endepunkter omfattede non-inferioritet af behandlingsserie 7 serum-trastuzumab C_{trough} af trastuzumab indeholdt i Phesgo sammenlignet med intravenøs trastuzumab, effekt (vurderet lokalt på total patologisk komplet respons, tpCR) og sikkerhed. Demografien var velbalanceret mellem de 2 behandlingsarme, og median-alder for patienterne behandlet i studiet var 51 år. De fleste af patienterne havde hormonreceptor-positiv sygdom (61,2 %) lymfeknude-positiv sygdom (57,6 %) og var kaukasere (65,8%).

Se pkt. 5.2 for information om non-inferioritet af pertuzumab- og trastuzumab-eksponering ved behandling med Phesgo. For sikkerhedsprofil, se pkt. 4.8.

Analysen af det sekundære effekt-endepunkt, tpCR (vurderet lokalt), defineret som fravær af invasiv sygdom i brystet og aksillen (ypT0/is, ypN0) præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Oversigt over total patologisk komplet respons (tpCR)

	Phesgo (n = 248)	Intravenøs pertuzumab + trastuzumab (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5%)
Præcis 95% konfidensinterval for tpCR-rate ¹	(53,28;65,84)	(53,18;65,64)
Forskel i tpCR-rate (subkutan minus intravenøs-arm)	0,15	
95% konfidensinterval for forskellen i tpCR ² -rate	-8,67 til 8,97	

¹ Konfidensinterval for binomialfordeling for en prøve ved Pearson-Clopper-metode

² Der er anvendt Hauck-Ogersons kontinuitetskorrigering i denne beregning

PHRANCESCA (MO40628)

Studie MO40628 undersøgte sikkerheden ved at skifte fra intravenøs pertuzumab og trastuzumab til subkutan Phesgo og omvendt (se pkt. 4.8) med det primære formål at evaluere patientpræferencen for enten den intravenøse eller subkutane administrationsvej: 85% af patienterne foretrak subkutan administration, 13,8% foretrak intravenøs administration og 1,2% havde ingen præference. I alt var 160 patienter inkluderet i dette 2-arms, overkrydsningsstudie: 80 patienter blev randomiseret til Arm A (3 serier af intravenøs pertuzumab og trastuzumab efterfulgt af 3 serier af Phesgo) og 80 patienter blev randomiseret til Arm B (3 serier af Phesgo efterfulgt af 3 serier intravenøs pertuzumab og trastuzumab). Ved den primære analyse var den gennemsnitlige eksponeringstid for adjuverende pertuzumab og trastuzumab (både intravenøs og subkutan administration) 11 serier (område: 6-15).

Klinisk erfaring med intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab til HER2-positiv brystkræft

Klinisk erfaring med intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab er baseret på data fra 2 randomiserede fase II-studier med neoadjuverende behandling af tidlig brystkræft (1 kontrolleret), 1 ikke-randomiseret fase II-studie med neoadjuverende behandling, 1 randomiseret fase III-studie i adjuverende regi og 1 randomiseret fase III-studie samt 1 enkeltarmet fase II-studie med metastatisk brystkræft. HER2-overekspression blev bestemt på centralt laboratorium og defineret som en score på 3+ ved IHC eller en ISH-amplifikationsratio $\geq 2,0$ i nedenfor beskrevne studier.

Tidlig brystkræft

Neoadjuverende behandling

I rammerne af neoadjuverende behandling vurderes lokalt avanceret og inflammatorisk brystkræft at indebære høj risiko, uafhængig af hormonreceptorstatus. For brystkræft i et tidligt stadie skal tumorstørrelsen, graden, hormonreceptorstatus og metastaser i lymfeknuderne inkluderes i risikovurderingen.

Indikationen for neoadjuverende behandling af brystkræft er baseret på en påvisning af forbedring i den patologiske komplette responsrate og en tendens til forbedring af sygdomsfri overlevelse, som dog alligevel ikke etablerer eller præcist måler fordelene med hensyn til langsigtede resultater, såsom samlet overlevelse eller sygdomsfri overlevelse.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE er et multinationalt, randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterstudie med pertuzumab, der blev gennemført med 417 voksne kvinder med nyligt diagnosticeret tidlig, inflammatorisk eller lokalt avanceret, HER2-positiv brystkræft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), der ikke tidligere havde fået trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter med metastaser, bilateral brystkræft, klinisk signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55% blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år.

Patienterne blev randomiseret til at få 4 serier af ét af følgende neoadjuverende behandlingsregimer inden operation:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel

Randomisering var stratificeret efter typen af brystkræft (operabel, lokalt avanceret eller inflammatorisk) og østrogenreceptor-positivitet eller progesteronreceptor-positivitet.

Pertuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 840 mg efterfulgt af 420 mg hver 3. uge. Trastuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge. Docetaxel blev givet intravenøst med en initialdosis på 75 mg/m² efterfulgt af 75 mg/m² eller 100 mg/m² (hvis tolereret) hver 3. uge. Efter operation fik alle patienterne 3 serier bestående af 5-fluoruracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²) og cyclophosphamid (600 mg/m²) intravenøst med 3 uger intervaller samt trastuzumab intravenøst hver 3. uge for at fuldføre 1 års behandling. Patienter, der kun fik pertuzumab plus trastuzumab inden operation, fik efter operation både 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid og docetaxel.

Studiets primære endepunkt var patologisk komplet responsrate (pCR-rate) i brystet (ypT0/is). Sekundære effektendepunkter var klinisk responsrate, brystbevarende operationsrate (kun T2-3

tumorer), sygdomsfri overlevelse og progressionsfri overlevelse. Yderligere eksplorativ pCR-rate inkluderede lymfeknudestatus (ypT0/isN0 og ypT0N0).

Demografien var velbalanceret (median-alder 49-50 år, størstedelen var kaukasere (71%)) og alle patienter var kvinder. Samlet set havde 7% af patienterne inflammatorisk brystkræft, 32% havde lokalt avanceret brystkræft, og 61% havde operabel brystkræft. Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde hormonreceptor-positiv sygdom (defineret som østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv).

Effektresultaterne er vist i tabel 5. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i pCR-raten (ypT0/is) hos patienter, der fik pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel sammenlignet med patienter, der fik trastuzumab og docetaxel (45,8% vs. 29,0%, $p = 0,0141$). Der blev observeret et konsistent mønster for resultaterne uafhængigt af pCR-definitionen. Det anses for sandsynligt, at forskellen i pCR-raten kan overføres til en klinisk betydningsfuld forskel i langsigtede resultater, hvilket understøttes af positive tendenser for progressionsfri overlevelse (*hazard ratio* = 0,69; 95% konfidensinterval 0,34; 1,40) og sygdomsfri overlevelse (*hazard ratio* = 0,60; 95% konfidensinterval 0,28;1,27).

Såvel pCR-raten som størrelsesordenen af fordelingen ved pertuzumab (pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel sammenlignet med trastuzumab og docetaxel) var lavere i undergruppen af patienter med hormonreceptor-positiv tumorer (forskel på 6% i pCR i brystet) end hos patienter med hormonreceptor-negativ tumorer (forskel på 26,4% i pCR i brystet). pCR-raterne var sammenlignelige mellem patienter med operabel versus lokalt avanceret sygdom. Der var for få patienter med inflammatorisk brystkræft til at drage nogen klar konklusion, men pCR-raten var højere hos patienter, der fik pertuzumab plus trastuzumab og docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA er et randomiseret klinisk fase II-multicenterstudie udført hos 225 voksne kvinder med HER2-positiv, lokalt avanceret, operabel eller inflammatorisk brystkræft (T2-4d; primær tumor > 2 cm i diameter), som ikke tidligere havde fået trastuzumab, kemoterapi eller strålebehandling. Patienter med metastaser, bilateral brystkræft, klinisk signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller LVEF < 55% blev ikke inkluderet. Størstedelen af patienterne var under 65 år. Patienterne blev randomiseret til at få én af tre følgende neoadjuverende behandlingsregimer inden operation:

- 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 serier docetaxel, alle givet sideløbende med pertuzumab og trastuzumab
- 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid alene efterfulgt af 3 serier docetaxel med pertuzumab og trastuzumab givet sideløbende
- 6 serier bestående af docetaxel, carboplatin og trastuzumab i kombination med pertuzumab

Randomisering var stratificeret efter typen af brystkræft (operabel, lokalt avanceret eller inflammatorisk) og østrogenreceptor-positivitet og/eller progesteronreceptor-positivitet.

Pertuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 840 mg efterfulgt af 420 mg hver 3. uge. Trastuzumab blev givet intravenøst med en initialdosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg hver 3. uge. 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid (5-fluoruracil (500 mg/m²), epirubicin (100 mg/m²) og cyclophosphamid (600 mg/m²)) blev givet intravenøst hver 3. uge i 3 serier. Docetaxel blev givet med en initialdosis på 75 mg/m² som intravenøs infusion hver 3. uge med mulighed for at optrappe til 100 mg/m² efter investigators skøn, hvis initialdosis var veltolereret. Dog blev der i gruppen behandlet med pertuzumab i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab, givet 75 mg/m² intravenøs docetaxel (optrapning ikke tilladt) og intravenøs carboplatin (AUC 6) hver 3. uge. Efter operation fik alle patienter trastuzumab for at fuldføre 1 års behandling.

Studiets primære endepunkt var kardiologisk sikkerhed i studiets neoadjuverende behandlingsperiode. Sekundære effektendepunkter var pCR-rate i brystet (ypT0/is), sygdomsfri overlevelse, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse.

Demografien var velbalanceret imellem behandlingsarmene (median-alder 49-50 år, størstedelen var kaukasiere (77%)), og alle patienter var kvinder. Samlet set havde 6% af patienterne inflammatorisk brystkræft, 25% havde lokalt avanceret brystkræft, og 69% havde operabel brystkræft. Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv sygdom.

Der blev observeret høje pCR-rater i alle tre behandlingsarme (se tabel 5) sammenlignet med publicerede data for lignende behandlingsregimer uden pertuzumab. Der blev observeret et konsistent mønster for resultaterne uanset den anvendte pCR-definition. pCR-raten var lavere i subgruppen af patienter med hormonreceptor-positive tumorer (interval 46,2% til 50,0%) end hos patienter med hormonreceptor-negative tumorer (interval 65,0% til 83,8%).

pCR-raterne var sammenlignelige hos patienter med operabel og lokalt avanceret sygdom. Der var for få patienter med inflammatorisk brystkræft til at drage nogen klar konklusion.

Tabel 5 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversigt over effekt (Intention-to-treat-population)

Parameter	NEOSPHERE (WO20967)				TRYPHAENA (BO2228)		
	Trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab N=107	Pertuzumab + docetaxel N=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=75	Pertuzumab + TCH N=77
pCR-rate i brystet (ypT0/is) n (%) [95% KI] 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]
Forskel i pCR-rater ² [95% KI] ³		+16,8% [3,5;30,1]	-12,2% [-23,8;-0,5]	-21,8% [-35,1;-8,5]	NA	NA	NA
p-værdi (med Simes korr. for CMH-test) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-rate i brystet og lymfeknude (ypT0/is N0) n (%) [95% KI]	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% KI]	13 (12,1%) [6,6;19,9]	35 (32,7%) [24,0;42,5]	6 (5,6%) [2,1;11,8]	13 (13,2%) [7,4;22,0]	37 (50,7%) [38,7;62,6]	34 (45,3%) [33,8;57,3]	40 (51,9%) [40,3;63,5]
Klinisk respons ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluoruracil, epirubicin, cyclophosphamid; TCH: docetaxel, carboplatin og trastuzumab;

KI: konfidensinterval; NA: ikke relevant; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95% konfidensinterval for binomialfordeling for en prøve ved Pearson-Clopper-metoden.

2. Behandling med pertuzumab + trastuzumab + docetaxel og pertuzumab + trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab + docetaxel, mens pertuzumab + docetaxel er sammenlignet med pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

3. Tilnærmet 95% konfidensinterval for forskel i de to responsrater beregnet efter Hauck-Andersons metode.
4. p-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel-test med Simes' multiplicitetsjustering.
5. Klinisk respons repræsenteret af patienter, hvor bedste samlede respons var komplet respons eller partielt respons i den neoadjuverende behandlingsperiode (i den primære brystlæsion).

BERENICE (WO29217)

BERENICE er et ikke-randomiseret, åbent, multicenter, multinationalt fase II-studie udført hos 401 patienter med HER2-positiv lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft (med primær tumorer > 2 cm i diameter eller lymfeknude-positiv sygdom).

BERENICE-studiet inkluderede to parallelle grupper af patienter. Patienter, som ansås for at være egnede til neoadjuverende behandling med trastuzumab plus antracyclin/taxan-baseret kemoterapi, blev tildelt et af de to følgende regimer før operation:

- Gruppe A – 4 serier af to ugentlige doxorubicin og cyclophosphamid (kemoterapi med kortere intervaller (dose-dense)) efterfulgt af 4 serier af pertuzumab i kombination med trastuzumab og paclitaxel
- Gruppe B – 4 serier af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 4 serier af pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel

Efter operation fik alle patienter pertuzumab og trastuzumab intravenøst hver 3. uge for at fuldføre 1 års behandling.

BERENICE-studiets primære endepunkt er kardiologisk sikkerhed i den neoadjuverende behandlingsperiode. Det primære endepunkt for kardiologisk sikkerhed, dvs. hyppigheden af NYHA klasse III/IV LVD og LVEF-fald, var i overensstemmelse med tidligere data fra den neoadjuverende behandlingsperiode (se pkt. 4.4 og 4.8).

Adjuverende behandling

I den adjuverende behandling, baseret på data fra APHINITY-studiet, er patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald defineret som dem med lymfeknude-positiv eller hormonreceptor-negativ sygdom.

APHINITY (BO25126)

APHINITY er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, fase III-multicenterstudie udført hos 4804 patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft, som havde fået fjernet primærtumor inden randomisering. Herefter blev patienterne randomiseret til at få pertuzumab eller placebo i kombination med adjuverende trastuzumab og kemoterapi. Investigatorerne valgte én af følgende antracyclin-baserede eller ikke-antracyclin-baserede kemoterapi-regimer til de individuelle patienter:

- 3 eller 4 serier af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid eller 5-fluoruracil, doxorubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 eller 4 serier af docetaxel eller 12 serier af ugentlig paclitaxel
- 4 serier af doxorubicin og cyclophosphamid eller epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 3 eller 4 serier af docetaxel eller 12 serier af ugentlig paclitaxel
- 6 serier af docetaxel i kombination med carboplatin

Pertuzumab og trastuzumab blev administreret intravenøst (se pkt. 4.2) hver 3. uge med start på dag 1 i den første taxan-holdige serie, i alt 52 uger (op til 18 serier) eller indtil recidiv, tilbagetrækning af informeret samtykke eller uacceptabel toksicitet. Der blev givet standarddoser af 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamid, docetaxel, paclitaxel og carboplatin. Efter gennemført kemoterapi fik patienterne strålebehandling og/eller hormonbehandling, i overensstemmelse med lokal klinisk praksis.

Studiets primære endepunkt var invasiv sygdomsfri overlevelse, defineret som tid fra randomisering til første forekomst af ipsilateral lokal eller regional invasiv brystkræft recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft eller død af enhver årsag. Sekundære effektendepunkter var invasiv sygdomsfri overlevelse inklusive anden primær kræft (ikke bryst), samlet overlevelse, sygdomsfri overlevelse, recidiv-frit interval samt fjernrecidiv-frit interval.

Demografien var velbalanceret de to behandlingsarme imellem. Median-alder var 51 år, og mere end 99% af patienterne var kvinder. Størstedelen af patienterne havde lymfeknude-positiv (63%) og/eller hormonreceptor-positiv sygdom (64%) og var af kaukasisk afstamning (71%).

Efter en median-opfølgning på 45,4 måneder, viste data fra APHINITY-studiet et fald på 19% (*hazard ratio* = 0,81; 95% konfidensinterval 0,66;1,00; p-værdi 0,0446) i risiko for recidiv eller død hos patienter randomiseret til at få pertuzumab sammenlignet med patienter randomiseret til at få placebo.

Effektresultater fra APHINITY-studiet opsummeres i tabel 6 og i figur 1.

Tabel 6 Samlet effekt: *Intention-to-treat*-population

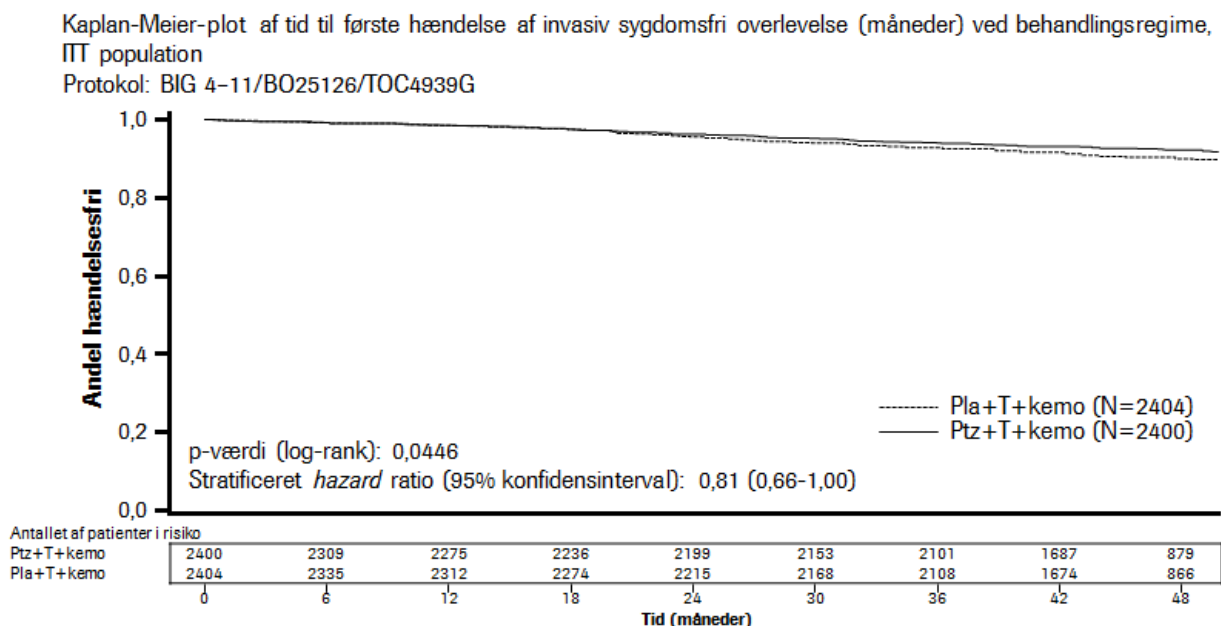
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi N=2400	Placebo + trastuzumab + kemoterapi N=2404
<i>Primært endepunkt</i>		
Invasiv sygdomsfri overlevelse Antal (%) patienter med hændelse <i>Hazard ratio</i> [95% konfidensinterval] p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret ¹) Antal patienter uden hændelse efter tre år ² [95% konfidensinterval]	171 (7,1%) 94,1 [93,1;95,0]	210 (8,7%) 0,81 [0,66;1,00] 0,0446 93,2 [92,2;94,3]
<i>Sekundære endepunkter¹</i>		
Invasiv sygdomsfri overlevelse inklusive anden primær kræft (ikke bryst) Antal (%) patienter med hændelse <i>Hazard ratio</i> [95% konfidensinterval] p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret ¹) Antal patienter uden hændelse efter tre år ² [95% konfidensinterval]	189 (7,9%) 93,5 [92,5;94,5]	230 (9,6%) 0,82 [0,68;0,99] 0,0430 92,5 [91,4;93,6]
Sygdomsfri overlevelse Antal (%) patienter med hændelse <i>Hazard ratio</i> [95% konfidensinterval] p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret ¹) Antal patienter uden hændelse efter tre år ² [95% konfidensinterval]	192 (8,0%) 93,4 [92,4;94,4]	236 (9,8%) 0,81 [0,67;0,98] 0,0327 92,3 [91,2;93,4]
Samlet overlevelse³ Antal (%) patienter med hændelse <i>Hazard ratio</i> [95% konfidensinterval] p-værdi (Log-Rank-test, stratificeret ¹) Antal patienter uden hændelse efter tre år ² [95% konfidensinterval]	80 (3,3%) 97,7 [97,0;98,3]	89 (3,7%) 0,89 [0,66;1,21] 0,4673 97,7 [97,1; 98,3]

1. Alle analyser er stratificeret efter lymfeknudestatus, protokol version, central hormonreceptor-status samt adjuverende kemoterapi-regime.

2. Antal patienter uden hændelse efter tre år er udledt fra Kaplan-Meier-estimerer.

3. Data fra første interimanalyse.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over invasiv sygdomsfri overlevelse



Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

Estimat af invasiv sygdomsfri overlevelse efter 4 år var 92,3% i den pertuzumab-behandlede gruppe vs. 90,6% i den placebo-behandlede gruppe. På det tidspunkt hvor estimatet er foretaget, var median-opfølgning 45,4 måneder.

Resultater fra subgruppe-analyser

På tidspunktet for den primære analyse var fordelene ved pertuzumab mere åbenlyse i subgrupper af patienter med høj risiko for tilbagefald: patienter med lymfeknude-positiv eller hormonreceptor-negativ sygdom (se tabel 7).

Tabel 7 Effektsresultater i subgrupper ved lymfeknude-status og hormonreceptor-status¹

Population	Antallet af invasiv sygdomsfri overlevelses-tilfælde/Samlet antal (%)		Ustratificeret <i>hazard</i> ratio (95% konfidensinterval)
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi	Placebo + trastuzumab + kemoterapi	
Lymfeknude-status			
Positiv	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62;0,96)
Negativ	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68;1,86)
Hormonreceptor-status			
Negativ	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56;1,04)
Positiv	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66;1,13)

¹ Præ-specificerede subgruppe-analyser uden at justere for flere sammenligninger, og derfor betragtes resultaterne for deskriptive.

Den estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate i subgruppen med lymfeknude-positiv sygdom var 92,0% vs. 90,2% efter 3 år og 89,9% vs. 86,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. I subgruppen med lymfeknude-negativ sygdom, var den

estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate 97,5% vs. 98,4% efter 3 år og 96,2% vs. 96,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. I subgruppen med hormonreceptor-negativ sygdom, var den estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate 92,8% vs. 91,2% efter 3 år og 91,0% vs. 88,7% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. I subgruppen med hormonreceptor-positiv sygdom, var den estimerede invasiv sygdomsfri overlevelses-rate 94,8% vs. 94,4% efter 3 år og 93,0% vs. 91,6% efter 4 år hos henholdsvis pertuzumab-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter.

Patient-rapporterede resultater

Sekundære endepunkter inkluderede vurdering af patient-rapporteret, overordnet helbredsstatus, dagligt fysisk funktionsniveau og behandlingssymptomer ved hjælp af EORTC QLQ-C30- og EORTC QLQ-BR23-spørgeskemaer. I analyserne af de patient-rapporterede resultater ansås en 10-points forskel som klinisk betydningsfuld.

Patientens fysiske funktionsniveau, overordnede helbredsstatus og diarré-score viste en klinisk betydningsfuld ændring under kemoterapien i begge behandlingsarme. På det tidspunkt var det gennemsnitlige fald fra *baseline* i fysisk funktionsniveau -10,7 (95% konfidensinterval -11,4;-10,0) i pertuzumab-armen og -10,6 (95% konfidensinterval -11,4;-9,9) i placebo-armen. Overordnet helbredsstatus var -11,2 (95% konfidensinterval -12,2;-10,2) i pertuzumab-armen og -10,2 (95% konfidensinterval -11,1;-9,2) i placebo-armen. Ændring i diarrésymptomer øgedes til +22,3 (95% konfidensinterval 21,0;23,6) i pertuzumab-armen vs. +9,2 (95% konfidensinterval 8,2;10,2) i placebo-armen.

Herefter forbedredes score for såvel fysisk funktionsniveau som overordnet helbredsstatus til *baseline* niveau under forsøgsbehandlingen. I pertuzumab-armen svandt diarrésymptomerne til *baseline* niveau efter HER2-behandling. Tillæg af pertuzumab til trastuzumab plus kemoterapi påvirkede ikke patienternes overordnede funktionsniveau i løbet af studiet.

Metastatisk brystkræft

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) er et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, klinisk fase III-studie med 808 patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecerbar brystkræft. Patienter med klinisk signifikante kardiale risikofaktorer blev ikke inkluderet (se pkt. 4.4). Da patienter med hjernemetastaser blev udelukket fra studiet, er der ingen data for pertuzumabs aktivitet på hjernemetastaser. Der er meget begrænsede data tilgængelige hos patienter med lokalt recidiverende, ikke-resecerbar sygdom. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til placebo + trastuzumab + docetaxel eller pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab og trastuzumab blev givet i standarddoser hver 3. uge. Patienterne blev behandlet med pertuzumab og trastuzumab indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke eller ukontrollerbar toksicitet. Docetaxel blev givet som intravenøs infusion med en initialdosis på 75 mg/m² hver 3. uge i mindst 6 serier. Dosis af docetaxel kunne efter investigators skøn titreres op til 100 mg/m², såfremt initialdosis var veltolereret.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse vurderet af en uafhængig komite og defineret som tid fra randomiseringsdato til dato for sygdomsprogression eller død (af enhver årsag), såfremt døden indtrådte inden for 18 uger efter sidste tumorvurdering. Sekundære effektendepunkter var samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse (vurderet af investigator), objektiv responsrate, varighed af respons samt tid til symptomprogression vurderet i henhold til FACT B spørgeskemaet om livskvalitet.

Ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde hormonreceptor-positiv sygdom (defineret som østrogenreceptor-positiv og/eller progesteronreceptor-positiv), og ca. halvdelen af patienterne i hver behandlingsgruppe havde tidligere fået adjuverende eller neoadjuverende behandling. De fleste af disse patienter havde tidligere fået antracyclinbehandling, 11% havde

tidligere fået trastuzumab. I alt 43% af patienterne i begge behandlingsgrupper havde tidligere fået strålebehandling. Patienternes mediane LVEF ved *baseline* var 65,0% (interval 50% - 88%) for begge grupper.

Effektresultaterne fra CLEOPATRA-studiet er vist i tabel 8. En statistisk signifikant forbedring i den progressionsfrie overlevelse, vurderet af den uafhængige komite, blev påvist i pertuzumab-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Resultaterne for progressionsfri overlevelse vurderet af investigator svarede til dem, der blev vist for den uafhængigt vurderede progressionsfrie overlevelse.

Tabel 8: Resumé af effekt i CLEOPATRA-studiet

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	Hazard ratio (95% konfidens- interval)	p-værdi
Progressionsfri overlevelse (uafhængigt vurderet) - primært endepunkt*				
Antal patienter med en hændelse	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	<0,0001
Median antal måneder	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Samlet overlevelse – sekundært endepunkt**				
Antal patienter med en hændelse	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Median antal måneder	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Objektiv responsrate[^] - sekundært endepunkt				0,0011
Antal patienter med målbar sygdom	336	343	Forskel i objektiv responsrate: 10,8% [4,2;17,5]	
Antal patienter, der responderer***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
95% konfidensinterval for objektiv responsrate	[64,1;74,2]	[75,6;84,3]		
Komplet respons	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Partielt respons	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabil sygdom	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progressiv sygdom	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Varighed af respons[†] ^				
n= median antal uger	233	275		
95% konfidensinterval for medianen	54,1 [46;64]	87,6 [71;106]		

* Primær analyse af progressionsfri overlevelse, *cut-off* den 13. maj 2011.

** Hændelsesdrevet endelig analyse af samlet overlevelse, *cut-off* den 11. februar 2014.

*** Patienter med bedste samlede respons i form af RECIST-defineret komplet respons eller partielt respons.

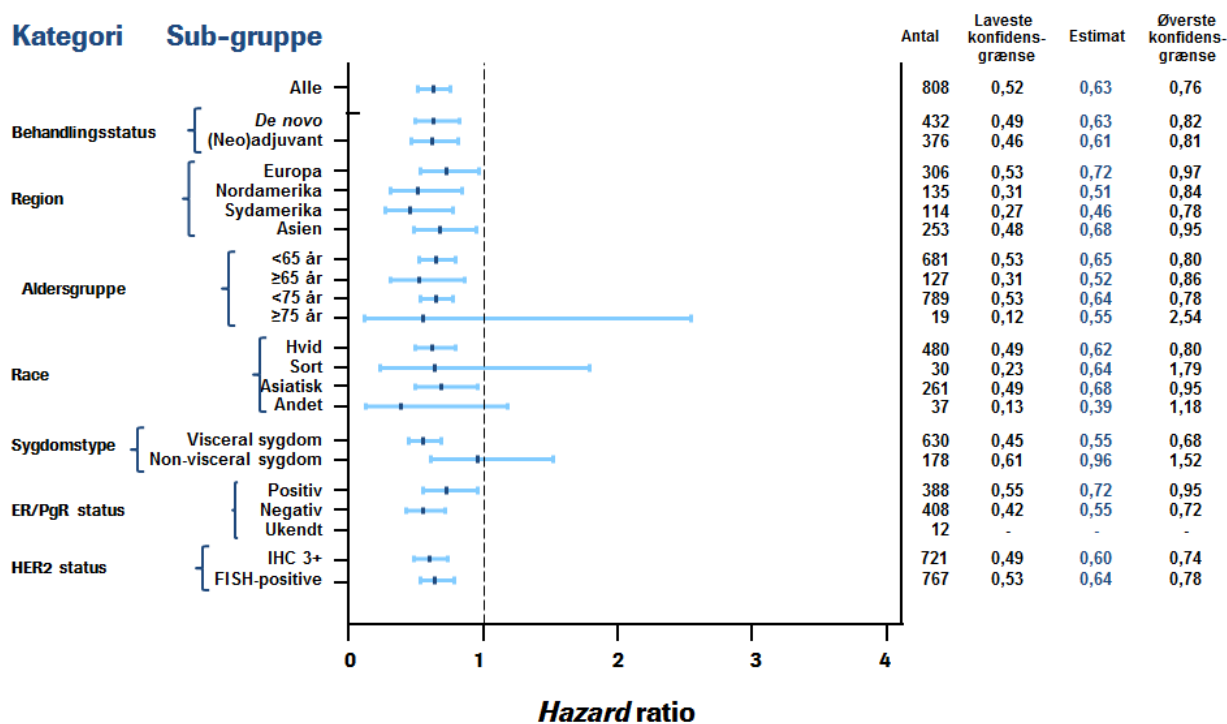
† Evalueret hos patienter, hvor bedste samlede respons var komplet respons eller partielt respons

^ Objektiv responsrate og varighed af respons er baseret på den uafhængige vurdering af tumor.

Tilsvarende resultater forekom på tværs af præspecificerede patient-subgrupper, inklusive de subgrupper, der var stratificeret på baggrund af geografisk region og tidligere adjuverende/neoadjuverende behandling eller de novo metastatisk brystkræft (se figur 2). En post-hoc eksplorativ analyse viste, at for patienter, der tidligere havde fået trastuzumab (n = 88), var *hazard ratio* for den uafhængigt vurderede progressionsfrie overlevelse 0,62 (95% konfidensinterval

0,35;1,07) sammenlignet med 0,60 (95% konfidensinterval 0,43;0,83) for patienter, der tidligere havde fået anden behandling end trastuzumab (n = 288).

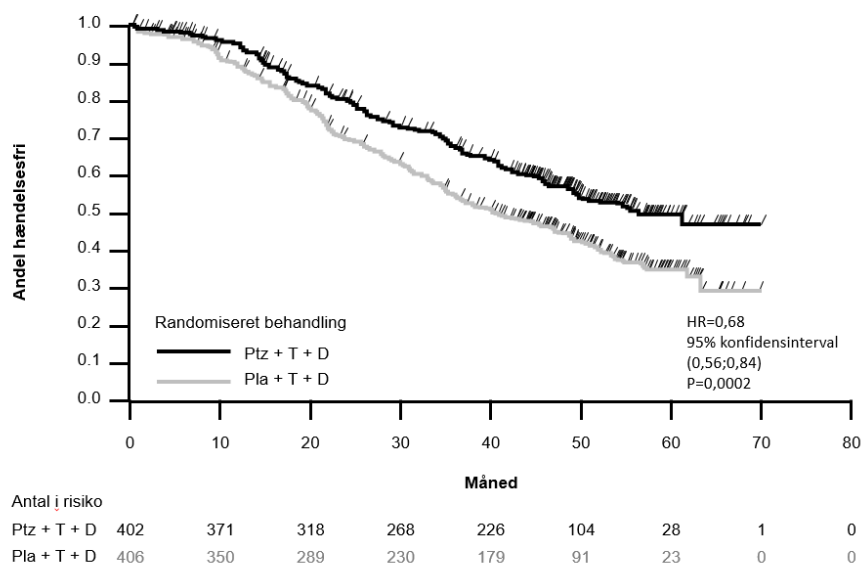
Figur 2 Uafhængigt vurderet progressionsfri overlevelse for hver patient-subgruppe



Den hændelsesdrevne endelige analyse af samlet overlevelse blev udført, da 389 patienter var døde (221 i placebo-gruppen og 168 i pertuzumab-gruppen). Den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for pertuzumab-gruppen, som tidligere var observeret ved en interimanalyse af samlet overlevelse (udført et år efter den primære analyse), blev fastholdt (*hazard ratio* = 0,68; $p = 0,0002$ log-rank test). Mediantid til død var 40,8 måneder i placebo-gruppen og 56,5 måneder i pertuzumab-gruppen (se tabel 8, figur 3).

En deskriptiv analyse af samlet overlevelse, der blev udført i slutningen af studiet, da 515 patienter var døde (280 i placebo-gruppen og 235 i pertuzumab-gruppen) viste, at den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for pertuzumab-gruppen blev fastholdt over tid efter median-opfølgning på 99 måneder (*hazard ratio* = 0,69; $p < 0,0001$ log-rank-test; mediantid til død var 40,8 måneder [placebo-gruppe] vs. 57,1 måneder [pertuzumab-gruppe]). Landmark-overlevelses-estimer efter 8 år var 37% i pertuzumab-gruppen og 23% i placebo-gruppen.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurve over hændelsesdrevet samlet overlevelse



Pla = placebo, Ptz = pertuzumab, T = trastuzumab, D = docetaxel.

Der blev ikke set statistisk signifikante forskelle imellem de to behandlingsgrupper i forhold til helbredsrelateret livskvalitet vurderet ved FACT-B TOI-PFB-score.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Phesgo i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske resultater for det primære endepunkt i form af pertuzumab-behandlingsserie 7 C_{trough} (dvs. inden start af behandlingsserie 8) viste non-inferioritet af pertuzumab indeholdt i Phesgo (geometrisk gennemsnit 88,7 $\mu\text{g/ml}$) sammenlignet med intravenøs pertuzumab (geometrisk gennemsnit 72,4 $\mu\text{g/ml}$) med et geometrisk gennemsnitligt ratio på 1,22 (90% konfidensinterval: 1,14-1,31). Den nedre grænse for det 2-sidede 90% konfidensinterval for den geometriske gennemsnitlige ratio af pertuzumab indeholdt i Phesgo og intravenøs pertuzumab var 1,14, dvs større en den prædefinerede margin på 0,8.

De farmakokinetiske resultater for det sekundære endepunkt, trastuzumab-behandlingsserie 7 C_{trough} (dvs. inden start af behandlingsserie 8) viste non-inferioritet af trastuzumab indeholdt i Phesgo (geometrisk gennemsnit 57,5 $\mu\text{g/ml}$) sammenlignet med intravenøs trastuzumab (geometrisk gennemsnit 43,2 $\mu\text{g/ml}$) med en geometrisk gennemsnitsratio på 1,33 (90% konfidensinterval: 1,24-1,43).

Absorption

Medianen for maksimal serumkoncentration (C_{max}) af pertuzumab indeholdt i Phesgo og tid til maksimal koncentration (T_{max}) var henholdsvis 157 $\mu\text{g/ml}$ og 3,82 dage. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er den absolutte biotilgængelighed 0,712 og førsteordens-absorptions hastigheden 0,348 (1/dag).

C_{\max} af trastuzumab indeholdt i Phesgo og T_{\max} var henholdsvis 114 $\mu\text{g/ml}$ og 3,84 dage. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er den absolutte biotilgængelighed 0,771 og førsteordens-absorptions hastigheden 0,404 (1/dag).

Fordeling

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er fordelingsvolumen af det centrale (V_c) kompartment af pertuzumab indeholdt i Phesgo 2,77 liter hos den typiske patient.

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er V_c kompartment af subkutan trastuzumab 2,91 liter hos den typiske patient.

Biotransformation

Phesgos metabolisme er ikke specifikt undersøgt. Antistoffer udskilles primært ved katabolisme.

Elimination

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er clearance af pertuzumab indeholdt i Phesgo 0,163 l/dag og halveringstiden ($t_{1/2}$) ca. 24,3 dage.

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse er clearance af trastuzumab indeholdt i Phesgo 0,111 l/dag. Trastuzumab estimeres at nå koncentrationer $<1 \mu\text{g/ml}$ (ca. 3% af den forventede populations $C_{\min,ss}$ eller ca. 97% udvaskning) hos mindst 95% af patienterne 7 måneder efter sidste dosis.

Ældre patienter

Der er ikke gennemført studier med henblik på at undersøge farmakokinetikken af Phesgo hos ældre patienter.

Alder er i farmakokinetiske populationsanalyser af pertuzumab indeholdt i Phesgo og af intravenøs pertuzumab ikke fundet at påvirke farmakokinetikken af pertuzumab signifikant.

Alder er i farmakokinetiske populationsanalyser af subkutan og intravenøs trastuzumab ikke fundet at påvirke trastuzumabs egenskaber.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført studier til undersøgelse af Phesgos farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Det er i farmakokinetiske populationsanalyser af pertuzumab indeholdt i Phesgo og intravenøs pertuzumab vist, at nedsat nyrefunktion ikke påvirker eksponeringen af pertuzumab; der er dog kun begrænsede data fra patienter med svær nedsat nyrefunktion inkluderet i de farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat nyrefunktion er i den farmakokinetiske populationsanalyse af subkutan og intravenøs trastuzumab vist ikke at påvirke trastuzumabs egenskaber.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke gennemført specifik farmakokinetisk studie med patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser af pertuzumab indeholdt i Phesgo viste let nedsat leverfunktion ingen påvirkning af eksponering for pertuzumab. Der var dog begrænsede data fra patienter med let nedsat leverfunktion inkluderet i farmakokinetiske populationsanalyser. IgG1-molekyler som pertuzumab og trastuzumab kataboliseres af udbredte proteolytiske enzymer, som ikke

kun findes i levervæv. Det er derfor usandsynligt, at ændringer i leverfunktionen har nogen effekt på elimineringen af pertuzumab og trastuzumab.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier med kombinationen af subkutan pertuzumab, trastuzumab og vorhyaluronidase alfa.

Pertuzumab

Der er ikke gennemført specifikke dyrestudier med pertuzumab for at vurdere påvirkningen af fertilitet. Ud fra et toksicitetsstudie med gentagen dosering hos cynomolgusaber kan der ikke drages en endelig konklusion om påvirkningen af hanners reproduktionssystem.

Der er gennemført reproduktions-toksikologiske studier med drægtige cynomolgusaber (fra gestationsdag 19 til og med gestationsdag 50) med initialdoser på 30 til 150 mg/kg efterfulgt af doser på 10 til 100 mg/kg to gange om ugen. Disse dosis-niveauer resulterede i klinisk relevante eksponeringer 2,5 til 20 gange større end ved de anbefalede humane subkutane doser, baseret på C_{max} . Intravenøs administration af pertuzumab fra gestationsdag 19 til og med gestationsdag 50 (perioden for organogenese) var embryotoksisk med en dosisafhængig stigning i embryoføtalt dødsfald mellem gestationsdag 25 og 70. Forekomsten af embryoføtalt tab var 33, 50 og 85% for drægtige hun-aber behandlet med doser på henholdsvis 10, 30 og 100 mg/kg pertuzumab to gange om ugen (4 til 35 gange større end de anbefalede humane doser baseret på C_{max}). Ved kejsersnit på gestationsdag 100 blev der identificeret oligohydramnios, nedsat relativ lunge- og nyrevægt og mikroskopiverificeret bevis på renal hypoplasi konsistent med forsinket renal udvikling hos alle grupper behandlet med pertuzumab. I overensstemmelse med reduktion i føtal vækst blev der yderligere, sekundært til oligohydramnios, også noteret lungehypoplasi (1 af 6 i 30 mg/kg og 1 af 2 i 100 mg/kg gruppen), ventrikel-septum-defekt (1 af 6 i 30 mg/kg gruppen), tynd ventrikelvæg (1 af 2 i 100 mg/kg gruppen) og mindre skeletale misdannelser (eksterne – 3 af 6 i 30 mg/kg gruppen). Pertuzumabeksponering blev rapporteret hos afkommet fra alle behandlede grupper i niveauer fra 29% til 40% af den maternale serumkoncentration på gestationsdag 100.

Subkutan pertuzumab (250 mg/kg/uge i 4 uger) og intravenøs pertuzumab (op til 150 mg/kg ugentligt i op til 26 uger) var veltolereret i cynomolgusaber (bindende arter) bortset fra udviklingen af diarré. Ved doser på 15 mg/kg intravenøs pertuzumab og derover bemærkedes intermitterende, let, behandlingsrelateret diarré. I en subgruppe af aber medførte kronisk dosering (26 ugentlige doser) episoder med svær sekretorisk diarré. Diarréen blev behandlet (med undtagelse af aflivning i et tilfælde, 50 mg/kg/dosis) med støttende behandling inklusive intravenøs væskesubstitution.

Trastuzumab

Reproduktionsstudier er blevet udført på cynomolgusaber via intravenøs administration med doser, der er op til 16 gange højere end den humane vedligeholdelsesdosis med trastuzumab i Phesgo på 600 mg formulering, og har ikke vist tegn på nedsat fertilitet eller skader på fostret. Der blev observeret, at trastuzumab trængte igennem placentabarrieren i den tidlige (dag 20-50 af drægtighedsperioden) og sene (dag 120-150 af drægtighedsperioden) føtale udviklingsperiode.

Der var ikke tegn på akut eller multipel dosis-relateret toksicitet i studier på op til 6 måneder og heller ikke tegn på reproduktionstoksicitet i studier vedrørende teratologi, fertilitet hos hunner eller sen gestationstoksicitet hhv. placentaoverførsel. Trastuzumab er ikke genotoksisk. Et studie med trehalose, et hovedhjælpstof for formuleringen, afslørede ingen toksicitet.

Der er ikke foretaget langtidsstudier på dyr for at fastslå trastuzumabs carcinogene potentiale eller bestemme dets virkning på fertilitet hos hanner.

Et studie udført på diegivende cynomolgusaber administreret som intravenøs trastuzumab med doser, der er op til 16 gange højere end den humane vedligeholdelsesdosis på 600 mg subkutan trastuzumab i Phesgo har vist, at trastuzumab udskilles i mælken efter fødslen. Eksponeringen af trastuzumab in utero og tilstedeværelsen af trastuzumab i serum hos spæde aber var ikke ledsaget af uønskede virkninger på vækst eller udvikling fra fødslen til 1-månedsalderen.

Hyaluronidase

I den humane krop findes hyaluronidase i de fleste væv. Non-kliniske data for rekombinant human hyaluronidase viser ingen særlige risici for mennesker baseret på konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser herunder farmakologiske sikkerhedsendepunkter. Reproduktive toksikologistudier med vorhyaluronidase-alfa viste embryo-føtal-toksicitet i mus ved høj systemisk eksponering, men viste ikke teratogent potentiale.

Der er udført et enkelt-dosis studie i kaniner og et 13-ugers toksicitetsstudie efter gentagne doser i cynomolgusaber. Kaninstudiet blev udført for specifikt at undersøge toleranceaspekter lokalt. 13-ugers studiet blev udført for at bekræfte at ændring i administrationsvejen og anvendelsen af det nye hjælpestof rekombinant human hyaluronidase vorhyaluronidase-alfa ikke påvirkede trastuzumabs sikkerhedsprofil. Trastuzumab subkutan formulering var lokalt og systemisk veltolereret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Vorhyaluronidase-alfa
L-histidin
L-histidin hydrochloridmonohydrat
 α,α -trehalosedihydrat
Saccharose
L-methionin
Polysorbat 20 (E432)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Phesgo er en brugsklar opløsning, som ikke må blandes eller fortyndes med andre produkter.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Når lægemidlet er overført fra hætteglasset til injektionssprøjten, er den fysiske og kemiske holdbarhed 28 dage ved 2°C-8°C, beskyttet mod lys, og 24 timer (kumulativ tid i hætteglas og injektionssprøjte) ved almindelig temperatur (højst 30°C) i dagslys.

Da Phesgo ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler, bør lægemidlet af mikrobiologiske hensyn bruges straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse brugerens eget ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C, medmindre klargørelse af injektionssprøjten er foretaget under kontrollerede og aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).
Må ikke fryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser for det åbnede lægemiddel, se pkt. 6.3 og 6.6.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

Pakke med ét 15 ml type I borosilicate hætteglas med gummiprop lamineret med fluororesin, indeholdende 10 ml opløsning med 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Proppen er forseglet med aluminium og dækket med en orange flip-off hætte af plastik.

Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

Pakke med ét 20 ml type I borosilicate hætteglas med gummiprop lamineret med fluororesin, indeholdende 15 ml opløsning med 1.200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Proppen er forseglet med aluminium og dækket med en kølig grøn flip-off hætte af plastik.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Phesgo skal inden administration efterses for urenheder og misfarvning. Hvis der ses partikler eller misfarvning, skal hætteglasset kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Hætteglasset må ikke rystes.

Til optrækning fra hætteglas og til subkutan injektion af Phesgo anvendes en sprøjte, en overførselskanyle og en injektionskanyle. Phesgo kan injiceres ved hjælp af hypodermisk injektionskanyle i størrelsen 25-27 gauge og længden 3/8" (10 mm) - 5/8" (16 mm). Phesgo er forlignelig med rustfrit stål, polypropylen, polycarbonat, polyethylen, polyurethan, polyvinylchlorid og fluorineret ethylenpolypropylen.

Da Phesgo ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler, skal lægemidlet af mikrobiologiske hensyn anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, skal klargøring finde sted under kontrollerede og valideret aseptiske forhold. Efter opløsningen er overført til sprøjten, anbefales det at udskifte overførselskanylen med en lukkehætte for at undgå udtørring af opløsningen i sprøjten og for ikke at kompromittere kvaliteten af lægemidlet. Den aftagelige etiket sættes på sprøjten. Den hypodermiske injektionskanyle påsættes sprøjten umiddelbart inden administration, hvorefter volumen justeres til 15 ml, hvis der anvendes Phesgo 1.200 mg/600 mg og 10 ml, hvis der anvendes Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo er udelukkende til éngangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)

EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. juni 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. OGRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Pertuzumab

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
USA

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig for batchfrigørelse

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

pertuzumab/trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Èt hætteglas indeholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab i 10 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vorhyaluronidase-alfa

L-histidin

L-histidin hydrochloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Saccharose

Polysorbat 20

L-methionin

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

600 mg/600 mg i 10 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse

Må ikke rystes

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE OGRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Hætteglasset skal opbevares i den ydre æske for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1497/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

pertuzumab/trastuzumab

Kun til subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til subkutan anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

600 mg/600 mg i 10 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning

pertuzumab/trastuzumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Èt hætteglas indeholder 1.200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab i 15 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vorhyaluronidase-alfa

L-histidin

L-histidin hydrochloridmonohydrat

α,α -trehalosedihydrat

Saccharose

Polysorbat 20

L-methionin

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1.200 mg/600 mg i 15 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til subkutan anvendelse

Må ikke rystes

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Hætteglasset skal opbevares i den ydre æske for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1497/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning
pertuzumab/trastuzumab
Kun til subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til subkutan anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.200 mg/600 mg i 15 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Phesgo 600 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning **Phesgo 1.200 mg/600 mg injektionsvæske, opløsning** pertuzumab/trastuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Phesgo
3. Sådan skal du bruge Phesgo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Phesgo er et lægemiddel til kræft, som indeholder to aktive stoffer: pertuzumab og trastuzumab.

- Pertuzumab og trastuzumab, er monoclonale antistoffer. De er designet til at binde til et specifikt sted på celler, der hedder "human epidermal vækstfaktor-receptor 2" (HER2).
- HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller og fremmer deres vækst.
- Ved at binde sig til HER2 på kræftceller, kan pertuzumab og trastuzumab bremse væksten eller slå dem ihjel.

Phesgo findes i 2 forskellige styrker. Se afsnit 6 for yderligere information.

Phesgo bruges til at behandle voksne patienter med brystkræft, som er af typen "HER2-positiv" – lægen vil teste dig for dette. Det kan anvendes når:

- Kræften har spredt sig til andre dele af kroppen, for eksempel lungerne eller leveren (dannet metastaser), eller hvis kræften er kommet tilbage i brystet eller omkring brystet, og ikke kan opereres og ingen behandling med kræftmedicin (kemoterapi) eller anden medicin designet til at binde sig til HER2, er blevet givet.
- Kræften ikke har spredt sig til andre dele af kroppen, og behandlingen vil enten blive givet før operation (neoadjuverende behandling) eller efter operation (adjuverende behandling).

I forbindelse med din behandling med Phesgo, vil du også få andre lægemidler, som kaldes kemoterapi. Du kan finde information om disse lægemidler i de tilhørende indlægssedler. Du kan også spørge lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har spørgsmål vedrørende disse lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Phesgo

Brug ikke Phesgo

- Hvis du er allergisk over for pertuzumab, trastuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Phesgo (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, skal du snakke med lægen eller sundhedspersonalet, inden du får Phesgo.

Advarsler og forsigtighedsregler

Hjerte

Behandling med Phesgo kan påvirke hjertet. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Phesgo:

- Hvis du nogensinde har haft hjerteproblemer (som for eksempel hjertesvigt, behandlingskrævende meget uregelmæssig hjerterytme, ukontrolleret forhøjet blodtryk, nyligt hjertetilfælde). Din læge vil lave undersøgelser for at kontrollere, om dit hjerte virker, som det skal før og under behandlingen med Phesgo.
- Hvis du har haft hjerteproblemer ved tidligere behandling med et lægemiddel, der indeholder trastuzumab.
- Hvis du nogensinde har fået kemoterapi med et stof, der tilhører en gruppe af kræftlægemidler, der kaldes antracycliner. For eksempel doxorubicin eller epirubicin – denne type medicin kan skade hjertet og øge risikoen for, at du får hjerteproblemer med Phesgo.
- Hvis du nogensinde har fået strålebehandling af brystkassen, da det kan øge risikoen for hjerteproblemer.

Hvis ét eller flere af ovenstående punkter passer for dig (eller du er usikker), skal du tale med lægen eller sygeplejersken, inden du får Phesgo. Se punkt 4 ”Alvorlige bivirkninger” for yderligere information om, hvad du skal holde øje med.

Injektionsreaktioner

Der kan opstå en reaktion i forbindelse med injektionen. Disse allergiske reaktioner kan være alvorlige.

Hvis du får en alvorlig bivirkning, kan din læge vælge at stoppe behandlingen med Phesgo. Se afsnit 4 ”Alvorlige bivirkninger” for mere information om hvilke injektionsrelaterede reaktioner, du skal holde øje med under og efter injektionen.

Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med bivirkninger under injektionen og:

- 30 minutter efter den første injektion af Phesgo.
- 15 minutter efter den efterfølgende injektion af Phesgo.

Hvis du får en alvorlig bivirkning, kan lægen vælge at stoppe behandling med Phesgo.

Lav antal af hvide blodlegemer og feber (febril neutropeni)

Når Phesgo gives sammen med kemoterapi, kan antallet af hvide blodlegemer falde, og du kan få feber. Hvis du har inflammation (en betændelseslignende tilstand) i fordøjelseskanalen (fx mundbetændelse eller diarré), vil du måske have større risiko for at udvikle denne bivirkning. Hvis feberen varer ved i flere dage, kan det være et tegn på forværring af din tilstand, og du skal kontakte din læge.

Diarré

Behandling med Phesgo kan fremkalde svær diarré. Patienter over 65 år har højere risiko for at få diarré sammenlignet med patienter, der er yngre end 65 år. Hvis du oplever svær diarré, mens du får din kræftmedicin, kan lægen give dig behandling mod diarré. Lægen kan stoppe behandlingen med Phesgo indtil diarréen er under kontrol.

Børn og unge

Phesgo bør ikke gives til patienter under 18 år, da det ikke er undersøgt, hvordan det virker på denne aldersgruppe.

Ældre patienter over 65

Patienter over 65 år har større tendens til at få bivirkninger, som nedsat appetit, nedsat antal røde blodlegemer, vægttab, træthed, manglende eller ændret smagssans, svaghed, følelsesløshed, prikkende eller stikkende fornemmelse hovedsageligt i fødder og ben og diarré sammenlignet med patienter under 65 år.

Brug af anden medicin sammen med Phesgo

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du begynder behandlingen med Phesgo. De vil tale med dig om fordele og risici for dig og dit barn ved, at du får Phesgo under graviditeten.

- Du skal straks kontakte lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med Phesgo eller inden for 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet. Phesgo kan skade det ufødte barn. Du skal bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Phesgo, og i 7 måneder efter, behandlingen er stoppet.
- Spørg lægen, om du kan amme under eller efter behandlingen med Phesgo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Phesgo kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du under behandlingen oplever symptomer som svimmelhed, kulderystelser eller feber, eller hvilken som helst anden allergisk reaktion som er beskrevet i punkt 4, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse symptomer er forsvundet.

Phesgo indeholder natrium

Phesgo indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Phesgo

Phesgo vil blive givet af en læge eller sygeplejerske på hospitalet.

- Som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion).
- Indsprøjtningerne gives hver 3. uge.
- Indsprøjtningen gives første gang i det ene lår, næste gang i det andet. Indsprøjtningen vil i hele behandlingsperioden skiftevis blive givet i det ene lår og det andet.
- Din læge eller sygeplejerske vil sikre, at hver indsprøjtning gives et nyt sted (mindst 2,5 cm fra hvor tidligere indsprøjtning er givet), og hvor huden ikke er rød, øm, hård eller har blå mærke.
- Indsprøjtninger med anden medicin gives et andet sted.

Behandlingsstart (startdosis)

- Indsprøjtningen med Phesgo 1.200 mg/600 mg gives under huden og vil tage 8 minutter. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med bivirkninger under indsprøjtningen og i 30 minutter efter indsprøjtningen er afsluttet.
- Du vil også få kemoterapi.

Efterfølgende indsprøjtninger (vedligeholdelsesdosis). Gives hvis den første indsprøjtning ikke har forårsaget alvorlige bivirkninger:

- Indsprøjtningen med Phesgo 600 mg/600 mg gives under huden og vil tage 5 minutter. Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med bivirkninger under indsprøjtningen og i 15 minutter efter indsprøjtningen er afsluttet.
- Du vil også få anden kemoterapi, afhængigt af lægens ordination.
- Antallet af indsprøjtninger vil afhænge af:
 - hvordan du reagerer på behandlingen.
 - om du har fået behandling inden operation eller efter operation og om sygdommen har spredt sig.

For yderligere information om start- og vedligeholdelsesdosis se afsnit 6.

Hvis du vil vide mere om doseringen af kemoterapi (som også kan give bivirkninger), kan du læse indlægssedlerne for disse lægemidler. Hvis du har spørgsmål til lægemidlerne, kan du spørge lægen eller sundhedspersonalet.

Hvis du har glemt at få Phesgo

Hvis du er forhindret i at møde til din aftale til en behandling med Phesgo, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt. Afhængigt af tiden mellem to besøg, vil lægen afgøre hvilken styrke af Phesgo, du skal have.

Hvis du holder op med at få Phesgo

Stop ikke med behandlingen med dette lægemiddel uden at tale med lægen først. Det er vigtigt, at du får alle injektioner på det rigtige tidspunkt hver 3. uge. Dette sikrer, at lægemidlet virker bedst muligt.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

- **Hjerteproblemer:** en uregelmæssig, langsommere eller hurtigere hjerterytme end normalt og symptomer, som kan inkludere hoste, åndenød og hævede ben og arme (væske i kroppen).
- **Injektionsrelaterede reaktioner:** som enten kan være lette eller svære og kan inkludere at føle sig syg, feber, kulderystelser, træthed, hovedpine, appetitløshed, led- og muskelsmerter og hedeure.
- **Diarré:** kan være let eller moderat, men kan også være meget svær eller vedvarende diarré (7 eller flere afføringer om dagen).
- **Et fald i antallet eller lavt antal af hvide blodlegemer** (måles i en blodprøve) med eller uden feber.
- **Allergiske reaktioner:** hævelser i ansigtet og svælget, der gør det svært at trække vejret. Dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaktion.
- **Tumorlyse syndrom** (når kræftceller dør hurtigt).

Symptomer kan inkludere:

- nyreproblemer (svaghed, åndenød, træthed og forvirring)
- hjerteproblemer (uregelmæssigt hjerte eller et hurtigere eller langsommere hjerteslag),
- anfald (kramper), opkastning eller diarré og snurren i mund, hænder eller fødder.

Andre bivirkninger kan være:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter):

- Hårtab
- Udslæt
- Betændelse i fordøjelseskanalen (fx mundbetændelse)
- Nedsat antal røde blodlegemer – måles i blodprøve
- Muskelsvaghed
- Forstoppelse
- Manglende eller ændret smagssans
- Søvnløshed
- Svaghedsfølelse, følelseløshed, prikken og stikken i især ben og fødder
- Næseblod
- Sure opstød
- Tør, kløende eller uren hud
- Smerte, rødme (erythem) og blå mærker ved injektionsstedet
- Negleproblemer, misfarvning som hvide eller mørke striber eller ændring af neglefarve
- Ondt i halsen, rød, øm eller løbende næse, influenza lignende symptomer og feber, som kan føre til infektion i øre, næse eller hals
- Tåreflåd
- Smerter i kroppen, armene, benene og maven

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- En følelse af følelseløshed, prikkende eller snurren i hænderne
- Stærk stikkende, dunkende, frysende eller brændende smerte
- Føle smerte fra noget, der ikke bør være smertefuldt, fx let berøring
- Nedsat evne til at mærke ændringer i varme eller kulde
- Tab af balance eller koordination
- Betændelse i neglevolden, der hvor negl og hud mødes
- Tilstand, hvor den venstre del af hjertet ikke virker tiltrækkeligt, med eller uden symptomer

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

- Symptomer fra brystet, fx tør hoste eller åndenød (kan være et tegn på interstitiel lungesygdom, der er en sygdom, hvor vævet omkring luftsækkende i lungerne er beskadiget)
- Væske omkring lungerne, der gør det svært at trække vejret.

Hvis du oplever en eller flere af ovennævnte bivirkninger, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du får en eller flere af ovennævnte bivirkninger, efter behandlingen med Phesgo er stoppet, skal du straks kontakte lægen og fortælle, at du tidligere har været i behandling med Phesgo.

Nogle bivirkninger kan skyldes brystkræften. Hvis du får Phesgo sammen med kemoterapi, kan nogle af bivirkningerne også skyldes disse andre lægemidler.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen (se detaljer nedenfor). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

5. Opbevaring

Phesgo opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet. Opbevaringsbetingelserne er:

- Opbevar Phesgo utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Phesgo efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab ved 2 °C-8 °C.
- Phesgo må ikke fryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
- Når hætteglasset er åbnet, skal Phesgo bruges med det samme. Brug ikke Phesgo, hvis du bemærker partikler i væsken eller den ikke har den rigtige farve (se punkt 6).
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Phesgo indeholder:

Aktive stoffer: pertuzumab og trastuzumab

- **Vedligeholdelsesdosis:** Ét hætteglas med 10 ml opløsning indeholder 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Hver ml indeholder 60 mg pertuzumab og 60 mg trastuzumab
- **Startdosis:** Ét hætteglas med 15 ml opløsning indeholder 1.200 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab. Hver ml indeholder 80 mg pertuzumab og 40 mg trastuzumab.

Øvrige indholdsstoffer: Vorhyaluronidase-alfa, L-histidin, L-histidinhydrochlorid monohydrat, α,α -trehalosedihydrat, saccharose, L-methionin, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Phesgo indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser:

Phesgo er en subkutan injektionsvæske, opløsning. Det er en klar til opaliserende opløsning, farveløs til svagt brun i et hætteglas. Hver pakning indeholder 1 hætteglas med enten 10 ml eller 15 ml opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Denne indlægsseddel blev senest ændret december 2020.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.