

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Perjeta 420 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et 14 ml hætteglas med koncentrat indeholder 420 mg pertuzumab i en koncentration på 30 mg/ml. Efter fortynding indeholder 1 ml infusionsvæske ca. 3,02 mg pertuzumab for den initiale dosis og ca. 1,59 mg pertuzumab for vedligeholdelsesdosis (se pkt. 6.6).

Perjeta er et humaniseret IgG1-monoklonalt antistof produceret i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Perjeta er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul væske.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Tidlig brystkræft

Perjeta er i kombination med trastuzumab og 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

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

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Perjeta bør kun initieres under supervision af læge med erfaring i administration af kræftlægemidler. Perjeta bør administreres af sundhedspersonale, der er uddannet til at behandle anafylaksi, samt på hospitalsafdelinger, hvor genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt.

#### Dosering

Patienter, der behandles med Perjeta, skal have HER2-positiv-tumorstatus, defineret som en score på 3+ ved immunhistokemi (IHC) og/eller 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-test.

Anbefalet initiale startdosis af pertuzumab er 840 mg administreret som en 60 minutters intravenøs infusion, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 420 mg over 30 til 60 minutter hver 3. uge. Der

anbefales en observationsperiode på 30-60 minutter efter hver Perjeta-infusion er afsluttet. Observationsperioden skal afsluttes inden efterfølgende infusion af trastuzumab eller kemoterapi (se pkt. 4.4).

Perjeta og trastuzumab skal administreres sekventielt og må ikke blandes i den samme infusionspose. Perjeta og trastuzumab kan gives i hvilken som helst rækkefølge. Ved administration sammen med Perjeta er anbefalingen for trastuzumab at følge en 3-ugers serie administreret som enten:

- En intravenøs infusion med en initial startdosis af trastuzumab på 8 mg/kg kropsvægt, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg kropsvægt hver 3. uge
- eller
- En subkutan injektion af trastuzumab i fast dosis (600 mg) uafhængigt af patientens kropsvægt hver 3. uge.

Hos patienter der behandles med taxaner, skal Perjeta og trastuzumab administreres inden taxan.

Ved administration sammen med Perjeta, kan dosis af docetaxel startes på 75 mg/m<sup>2</sup> og efterfølgende optrappes til 100 mg/m<sup>2</sup> afhængig af det valgte regime og tolerabilitet af den initiale dosis. Alternativt, kan en dosis af docetaxel på 100 mg/m<sup>2</sup> gives i en 3-ugers serie fra starten af, igen afhængig af det valgte regime. Hvis et carboplatin-baseret regime anvendes, er den anbefalede dosis af docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gennem hele forløbet (ingen optrapning af dosis). Ved administration sammen med Perjeta som adjuverende behandling, er den anbefalede dosis af paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en gang om ugen i 12 ugentlige serier.

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

#### *Metastatisk brystkræft*

Perjeta skal administreres i kombination med trastuzumab og docetaxel. Behandling med Perjeta og trastuzumab kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet selv hvis behandling med docetaxel seponeres.

#### *Tidlig brystkræft*

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

Som adjuverende behandling skal Perjeta administreres i kombination med trastuzumab 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. Perjeta og trastuzumab skal påbegyndes på dag 1 i den første taxan-holdige serie og fortsætte selv hvis kemoterapien seponeres.

#### *Forsinket eller manglende dosering*

For anbefalinger vedrørende forsinket eller manglende dosering, se tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1    Anbefalinger vedrørende forsinkede eller manglende dosering**

Tid mellem to sekventielle infusioner	Perjeta	trastuzumab	
		Intravenøs	Subkutan
< 6 uger	Dosis på 420 mg pertuzumab administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis. Herefter genoptages det oprindeligt planlagte doseringsskema.	Dosis på 6 mg/kg trastuzumab i.v. administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis. Herefter genoptages det oprindeligt planlagte doseringsskema.	Fast dosis af 600 mg trastuzumab subkutan administreres så hurtigt som muligt. Vent ikke til næste planlagte dosis.
≥ 6 uger	Startdosis på 840 mg pertuzumab gen-administreres som 60 minutters infusion, herefter administreres vedligeholdelsesdosis på 420 mg i.v. hver 3. uge.	Startdosis på 8 mg/kg trastuzumab i.v. gen-administreres over ca. 90 minutter, herefter administreres vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg i.v. hver 3. uge.	

### *Dosisjustering*

Dosisreduktion af Perjeta og trastuzumab frarådes. Der henvises til produktresumé for trastuzumab for yderligere oplysninger om dette produkt.

Patienter kan fortsætte behandling under perioder med reversibel, kemoterapi-induceret myelosuppression, men de skal i denne periode monitoreres omhyggeligt for komplikationer i forbindelse med neutropeni. For dosisjustering af docetaxel og anden kemoterapi, se det relevante produktresumé.

Perjeta bør seponeres, hvis trastuzumab seponeres.

### *Dysfunktion af venstre ventrikel*

Behandling med Perjeta og trastuzumab bør afbrydes i mindst 3 uger ved symptomer, der tyder på kongestiv hjerteinsufficiens. Perjeta bør seponeres, hvis symptomatisk hjerteinsufficiens 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 Perjeta og trastuzumab 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 Perjeta og trastuzumab 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 antracyklin-delen af kemoterapien, hvis en sådan gives). Behandling med Perjeta og trastuzumab 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 Perjeta og trastuzumab kan genoptages hvis LVEF forbedres til  $\geq 50\%$  eller til en forskel på  $<10\%$  point i forhold til værdierne inden behandling.

### *Ældre patienter*

Der er ikke observeret overordnede forskelle med hensyn til effekt af Perjeta hos patienter i aldersgruppen  $\geq 65$  og  $< 65$  år. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter  $\geq 65$  år. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter  $> 75$  år. Se pkt. 4.8 for vurdering af Perjetas sikkerhed hos ældre patienter.

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af pertuzumab 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 (se pkt. 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Perjetas sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives specifikke dosisrekommendationer.

### *Pædiatrisk population*

Perjetas sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos børn og unge  $< 18$  år. Der er ingen relevant anvendelse af Perjeta hos den pædiatriske population for indikationen brystkræft.

### Administration

Perjeta administreres ved intravenøs infusion. Det må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolusdosis. Se pkt. 6.2 og 6.6. for instruktioner om fortynding af Perjeta før administration.

Ved den første dosis er den anbefalede infusionsvarighed 60 minutter. Hvis den første infusion er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 til 60 minutter (se pkt. 4.4).

### *Infusionsreaktioner*

Infusionshastigheden kan reduceres eller infusionen afbrydes, hvis patienten udvikler en infusionsreaktion (se pkt. 4.8). Infusionen kan genoptages, når symptomerne aftager. Behandling med ilt, beta-agonister, antihistaminer, hurtig intravenøs væskebehandling og antipyretika kan også lindre symptomerne.

### *Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi*

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

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller 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 tydeligt angives.

#### Dysfunktion af venstre ventrikel (inklusive kongestiv hjerteinsufficiens)

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

Perjeta er ikke undersøgt hos patienter med LVEF-værdier < 50% inden behandling, kongestivt hjerteinsufficiens (CHF) i anamnesen, LVEF-fald til < 50% under tidligere adjuverende behandling med trastuzumab eller tilstande, der kan nedsætte venstre ventrikel funktionen, fx ukontrolleret hypertension, nyligt myokardieinfarkt, alvorlig behandlingskrævende hjertearytmi eller tidligere antracyklin-behandling til kumuleret dosis > 360 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin eller tilsvarende behandling ækvivalent hermed.

LVEF skal vurderes, inden behandling med Perjeta påbegyndes og i jævnlige intervaller under behandling med Perjeta (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 Perjeta og trastuzumab kraftigt overvejes, medmindre fordelene for den enkelte patient vurderes at opveje risici.

Før samtidig anvendelse af Perjeta og et antracyklin 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 antracykliner, må risiko for kardiell toksicitet forventes at være højere ved samtidigt brug af Perjeta og antracykliner end ved sekventielt brug.

Sekventielt brug af Perjeta (i kombination med trastuzumab og et taxan) er i APHINITY- og i BERENICE-studiet undersøgt efter administration af epirubicin- eller doxorubicin-komponenten i flere antracyklin-baserede regimer. Der er dog begrænsede sikkerhedsdata vedrørende samtidig brug af Perjeta og antracyklin. I TRYPHAENA-studiet blev Perjeta administreret 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/m<sup>2</sup>). I dette studie svarede den kardielle sikkerhed til den observeret hos patienter i samme regime, men med Perjeta administreret sekventielt (efter 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid-kemoterapi).

#### Infusionsreaktioner

Der er observeret infusionsreaktioner i forbindelse med brug af Perjeta, inklusive tilfælde med dødeligt udfald (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor, at patienten observeres omhyggeligt under den første infusion med Perjeta, og 60 minutter efter infusionen er afsluttet, samt under efterfølgende infusioner, og 30-60 minutter efter infusionen er afsluttet. Hvis der opstår en signifikant infusionsreaktion, skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen afbrydes og relevant

behandling administreres. Patienterne bør evalueres og monitoreres omhyggeligt, indtil symptomerne er fuldstændigt forsvundet. Permanent seponering bør overvejes hos patienter med svære infusionsreaktioner. Den kliniske vurdering bør baseres på sværhedsgraden af den forudgående reaktion og på respons på behandlingen givet for bivirkningen (se pkt. 4.2).

#### Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi

Patienter bør observeres omhyggeligt for overfølsomhedsreaktioner. Der er observeret svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og tilfælde med dødeligt udfald, med Perjeta (se pkt. 4.8). Lægemidler til behandling af sådanne reaktioner såvel som akutudstyr skal være umiddelbart tilgængeligt. Perjeta skal seponeres permanent i tilfælde af NCI-CTCAE grad 4 overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi), bronkospasmer eller akut lungesvigt (se pkt. 4.2).

#### Febril neutropeni

Patienter, behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel, har højere risiko for at få febril neutropeni sammenlignet med patienter, behandlet med placebo, trastuzumab og docetaxel, især under de første 3 behandlingsserier (se pkt. 4.8). I CLEOPATRA-studiet med metastatisk brystkræft var nadir-neutrofil tallene ens hos Perjeta-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. Den højere forekomst af febril neutropeni var hos de Perjeta-behandlede patienter associeret med den højere forekomst af mucositis og diarré hos disse patienter. Symptomatisk behandling af mucositis og diarré bør overvejes. Der blev ikke rapporteret tilfælde af febril neutropeni efter seponering af docetaxel.

#### Diarré

Perjeta kan fremkalde svær diarré. Diarré er mest hyppig under samtidig administration med taxan-behandling. Ældre patienter ( $\geq 65$  år) har en højere risiko for diarré sammenlignet med yngre patienter ( $< 65$  år). Diarré skal behandles i henhold til klinisk praksis og vejledninger. Tidlig indgriben med loperamid, væsker og elektrolyt-genoprettelse skal overvejes, især hos ældre patienter og i tilfælde af svær eller forlænget diarré. Seponering af pertuzumab-behandling bør overvejes, hvis patientens tilstand ikke er forbedret. Når diarréen er under kontrol kan pertuzumab-behandling genoptages.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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 kliniske studier. Der sås ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem pertuzumab og disse lægemidler. Pertuzumabs farmakokinetik var i disse studier sammenlignelig med det, der var set i enkeltstof-studier.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Prævention

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention, mens de er i behandling med Perjeta og i 6 måneder efter den sidste dosis af pertuzumab.

## Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af pertuzumab til gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Perjeta kan ikke anbefales under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention.

## Amning

Da humant IgG udskilles i human mælk, og da risikoen for absorption og skadelig virkning på spædbarnet er ukendt, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandlingen seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til Perjeta-behandlingens fordele for moderen (se pkt. 5.2).

## Fertilitet

Der er ikke gennemført specifikke studier med pertuzumab for at vurdere påvirkningen af fertilitet hos dyr. Fra toksicitetsstudier i cynomolgus aber med gentagen dosering, kan der ikke drages nogle endelige konklusioner om bivirkninger på hanners reproduktionssystem. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger hos seksuelt kønsmodne hun-cynomolgus aber, der havde fået pertuzumab (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Baseret på de rapporterede bivirkninger har Perjeta i mindre grad indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme under behandlingen med Perjeta (se pkt. 4.8). Patienter, som oplever infusionsreaktioner, skal rådes til ikke at føre et motorkøretøj og betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Perjetas sikkerhed er vurderet hos flere end 6000 patienter i fase I-, II- og III-studier hos patienter med forskellige former for malign sygdom og hovedsageligt behandlet med Perjeta i kombination med andre antineoplastiske midler. Disse studier inkluderede de pivotale studier CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) og APHINITY (n=4804) [poolet i tabel 2]. Perjetas sikkerhed var generelt konsistent på tværs af studier, dog varierede hyppighed og de mest almindelige bivirkninger afhængigt af, om Perjeta blev administreret som monoterapi eller i kombination med antineoplastiske midler.

#### Tabel over bivirkninger

I tabel 2 opsummeres bivirkninger fra de Perjeta-behandlede grupper i følgende pivotale kliniske studier:

- CLEOPATRA, hvor Perjeta blev givet i kombination med docetaxel og trastuzumab til patienter med metastatisk brystkræft (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) og TRYPHAENA (n=218), hvor neoadjuverende Perjeta blev givet i kombination med trastuzumab og kemoterapi til patienter med med lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller tidlig brystkræft.
- APHINITY, hvor adjuverende Perjeta blev givet i kombination med trastuzumab og antracyklin-baseret eller ikke-antracyklin-baseret, taxan-holdig kemoterapi til patienter med tidlig brystkræft(n=2364)

I tabel 2 inkluderes desuden bivirkninger indberettet efter markedsføring. Da Perjeta blev anvendt sammen med trastuzumab og kemoterapi i disse studier, er det svært at fastslå årsagssammenhæng mellem en bivirkning og det specifikke lægemiddel.

Bivirkninger angives nedenfor i henhold til MedDRA-systemsorganklasser og med følgende frekvenskategorier:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

Inden for hver frekvenskategori og systemorganklasse er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 30\%$ ) i disse poolede data var diarré, alopeci, kvalme, træthed, neutropeni og opkastning. De mest almindelige bivirkninger af NCI-CTCAE grad 3-4 ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni og febril neutropeni.

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger hos patienter behandlet med Perjeta i kliniske forsøg<sup>^</sup>, samt efter markedsføring<sup>†</sup>**

Systemorganklasse	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasopharyngitis	Paronykie Øvre luftvejsinfektion		
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni* Neutropeni Leukopeni Anæmi			
Immunsystemet	Infusionsreaktion <sup>oo</sup> , *	Overfølsomhed <sup>o</sup> , * Lægemiddeloverfølsomhed <sup>o</sup> , *	Anafylaktisk reaktion <sup>o</sup> , *	Cytokinfrigivelsessyndrom <sup>oo</sup>
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit			Tumorlyse syndrom <sup>†</sup>
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	



<b>Systemorganklasse</b>	<b><u>Meget almindelig</u></b>	<b><u>Almindelig</u></b>	<b><u>Ikke almindelig</u></b>	<b><u>Sjælden</u></b>
Mave-tarm-kanalen	Diarré Opkastning Stomatitis Kvalme Obstipation Dyspepsi Abdominal smerter			
Hud og subkutane væv	Alopeci Udslæt Neglesygdomme Kløe Tør hud			
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi Ledsmerter Ekstremitetssmerter			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Slimhinde-inflammation Perifert ødem Pyreksi Træthed Asteni	Kulderystelser Smerter Ødem		

^ Tabel 2 viser de samlede data fra hele behandlingsperioden i CLEOPATRA (dataskæringspunkt 11. februar 2014, det mediane antal Perjeta-serier var 24), og fra den neoadjuverende behandlingsperiode i NEOSPHERE (det mediane antal Perjeta-serier var , på tværs af alle behandlingsarmene) og TRYPHAENA (det mediane antal Perjeta-serier var 3-6, på tværs af behandlingsarmene) og fra behandlingsperioden i APHINITY (det mediane antal Perjeta-serier var 18).

\* bivirkninger med dødelig udgang er rapporteret.

\*\* For den samlede behandlingsperiode på tværs af de 4 studier. 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, se ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor.

† Bivirkninger indberettet efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Dysfunktion af venstre ventrikel*

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

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

I det neoadjuverende studie TRYPHAENA var hyppigheden af LVD (i den samlede behandlingsperiode) 8,3% i gruppen behandlet med Perjeta plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af Perjeta plus trastuzumab og docetaxel, 9,3% i gruppen behandlet med Perjeta plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og

cyclophosphamid, og 6,6% i gruppen behandlet med Perjeta i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Hyppigheden af symptomatisk LVD (kongestiv hjerteinsufficiens) var 1,3% i gruppen behandlet med Perjeta plus trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid (det er set bort fra en patient, som oplevede symptomatisk LVD under behandling med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid inden Perjeta plus trastuzumab og docetaxel blev givet) og ligeledes 1,3% i gruppen behandlet med Perjeta i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab. Der blev ikke observeret tilfælde af symptomatisk LVD hos patienter i gruppen behandlet med Perjeta plus trastuzumab og 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af Perjeta 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 Perjeta plus trastuzumab og paclitaxel. Ingen af patienterne (0%) oplevede symptomatisk LVD i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af Perjeta 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 Perjeta plus trastuzumab og paclitaxel, og 3,5% i gruppen behandlet med 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af Perjeta 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% fra *baseline* og indtil < 50%, på < 1% (0,6% af de Perjeta-behandlede patienter vs. 0,3% af de placebo-behandlede patienter). Af de patienter, der oplevede symptomatisk hjerteinsufficiens, var 46,7% af de Perjeta-behandlede patienter og 57,1% af de placebo-behandlede patienter restitueret (defineret som to på hinanden følgende LVEF-målinger over 50%) ved data *cutoff*. Størstedelen af hændelserne blev indberettet hos antracyclin-behandlede patienter. Asymptomatiske eller lette symptomatiske (NYHA klasse II) fald i LVEF på mindst 10% fra *baseline* og indtil < 50% blev indberettet hos 2,7% af de Perjeta-behandlede patienter og 2,8% af de placebo-behandlede patienter, hvoraf 79,7% af de Perjeta-behandlede patienter og 80,6% af de placebo-behandlede patienter var restitueret ved data *cutoff*.

#### *Infusionsreaktioner*

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

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

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

#### *Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi*

I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft var den samlede hyppighed af overfølsomhed/anafylaksi rapporteret af investigator under hele behandlingsperioden 9,3% i placebo-gruppen og 11,3% i Perjeta-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 Perjeta-gruppen bivirkninger, som af investitorerne 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 Perjeta og docetaxel anafylaksi. I både TRYPHAENA- og APHINITY-studiet var den samlede frekvens af overfølsomhed/anafylaksi højest i gruppen behandlet med Perjeta 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*

I det pivotale studie CLEOPATRA oplevede størstedelen af patienterne i begge behandlingsgrupper mindst et tilfælde af leukopeni (63,0% i Perjeta-gruppen og 58,3% i placebo-gruppen), som i de fleste tilfælde var neutropeni (se pkt. 4.4). Febril neutropeni forekom hos 13,7% i Perjeta-gruppen og hos 7,6% i placebo-gruppen. I begge behandlingsgrupper var andelen af patienter, der oplevede febril neutropeni, højest i den 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 Perjeta-gruppen (25,8%) end i placebo-gruppen (11,3%).

I NEOSPHERE-studiet oplevede 8,4% af patienterne, som blev behandlet med neoadjuverende Perjeta, trastuzumab og docetaxel, febril neutropeni sammenlignet med 7,5% af patienterne behandlet med trastuzumab og docetaxel. I TRYPHAENA-studiet opstod der febril neutropeni hos 17,1% af patienterne behandlet med neoadjuverende Perjeta plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 9,3% af patienterne behandlet med neoadjuverende Perjeta, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I TRYPHAENA var hyppigheden af febril neutropeni højere hos patienter, som fik 6 serier Perjeta sammenlignet med patienter, der fik 3 serier Perjeta 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 Perjeta, 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 Perjeta-behandlede patienter og hos 11,1% af de placebo-behandlede patienter. Som i CLEOPATRA-, TRYPHAENA- og NEOSPHERE-studierne blev der i APHINITY-studiet observeret en højere forekomst af febril neutropeni blandt Perjeta-behandlede asiatiske patienter sammenlignet med patienter af anden oprindelse (15,9% af Perjeta-behandlede patienter og 9,9% af placebo-behandlede patienter).

#### *Diarré*

I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft forekom diarré hos 68,4% i Perjeta-gruppen og hos 48,7% i placebo-gruppen (se pkt. 4.4). De fleste tilfælde 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 Perjeta-gruppen imod 5,1% i placebo-gruppen. Den gennemsnitlige varighed af den længste episode var 18 dage i Perjeta-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 Perjeta, 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 Perjeta plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og hos 61,4% af patienterne

behandlet med neoadjuverende Perjeta, trastuzumab og docetaxel efter 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid. I begge studier var de fleste tilfælde lette til moderate i sværhedsgrad.

I APHINITY-studiet blev der indberettet en højere forekomst af diarré i Perjeta-armen (71,2%) sammenlignet med placebo-armen (45,2%). Der blev rapporteret diarré grad  $\geq 3$  hos 9,8% af patienterne i Perjeta-armen vs. 3,7% i placebo-armen. Størstedelen af de rapporterede hændelser var af sværhedsgrad 1 eller 2. Den højeste forekomst af diarré (alle grader) blev rapporteret i behandlingsperioden med forsøgsbehandling + taxan-kemoterapi (61,4% af patienterne i Perjeta-armen vs. 33,8% af patienterne i placebo-armen). Forekomsten af diarré var meget lavere efter ophør af kemoterapi, hvilket påvirkede 18,1% af patienterne i Perjeta-armen vs. 9,2% af patienterne i placebo-armen i forsøgsbehandlingsperioden efter kemoterapi.

#### *Udslæt*

I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft forekom udslæt hos 51,7% i Perjeta-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 standardbehandling, såsom topikal eller oral behandling af akne.

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

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

#### *Laboratorieafvigelse*

I det pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft var hyppigheden af NCI-CTCAE version 3 grad 3-4 neutropeni ensartet i de to behandlingsgrupper (86,3% i Perjeta-gruppen og 86,6% i 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 Perjeta, trastuzumab og docetaxel sammenlignet med 84,5% af 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 Perjeta plus docetaxel, carboplatin og trastuzumab og 77,0% hos patienter behandlet med neoadjuverende Perjeta, 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 Perjeta, 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.

#### Ældre patienter

Forekomsten af følgende bivirkninger (alle grader) var mindst 5% højere i patienter  $\geq 65$  år sammenlignet med patienter  $< 65$  år: nedsat appetit, anæmi, vægttab, asteni, dysgeusi, perifer neuropati, hypomagnesiæmi og diarré. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter  $> 75$  år.

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Den maksimalt tolererede dosis af pertuzumab er ikke fastlagt. Enkeldoser over 25 mg/kg (1727 mg) er ikke afprøvet i kliniske studier.

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 klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC13.

#### Virkningsmekanisme

Pertuzumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof specifikt rettet mod det ekstracellulære dimeriseringsdomæne (sub-domæne II) i det humane epidermale vækstfaktorreceptor 2-protein (HER2) og blokerer derved ligand-afhængig heterodimerisering af HER2 med andre HER-familie-medlemmer, inklusive EGFR, HER3 og HER4. Som resultat heraf hæmmer pertuzumabligand-initierede intracellulære signalprocesser gennem to vigtige signalveje, mitogen-aktiveret protein-kinase og fosfoinositid 3-kinase. Hæmning af disse signalveje kan henholdsvis stoppe cellevæksten og fremkalde apoptose. Derudover medierer pertuzumab antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet.

Mens pertuzumab alene kan hæmme proliferationen af humane tumorceller, forstærker kombinationen af pertuzumab og trastuzumab i betydelig grad antitumor-aktiviteten i xenograft-modeller af HER2-overekspression.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Perjetas virkning ved HER2-positiv brystkræft understøttes af et randomiseret fase III-studie og et enkeltarmet fase II-studie med metastatisk brystkræft, to randomiserede neoadjuverende fase II-studier med tidlig brystkræft (ét kontrolleret), et ikke-randomiseret neoadjuverende fase II-studie samt et adjuverende randomiseret fase III-studie.

HER2-overekspression blev bestemt på centralt laboratorium og defineret som en score på 3+ ved IHC- eller ISH-amplifikationsratio  $\geq 2,0$  i nedenfor beskrevne studier.

#### Metastatisk brystkræft

##### *Perjeta 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 Perjetas 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 Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta og trastuzumab blev givet i standarddoser hver 3. uge. Patienterne blev behandlet med Perjeta og trastuzumab indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke eller ukontrollerbar toksicitet. Docetaxel blev givet som intravenøs infusion med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i mindst 6 serier. Dosis af docetaxel kunne efter investigators skøn titreres op til 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 virkningsendepunkter 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 3. En statistisk signifikant forbedring i den progressionsfrie overlevelse, vurderet af den uafhængige komite, blev påvist i Perjeta-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 3: Resumé af effekt i CLEOPATRA-studiet**

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	Hazard ratio (95% konfidens- interval)	p-værdi
<b>Progressionsfri overlevelse (uafhængigt vurderet) - Primært endepunkt*</b>				
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]	
<b>Samlet overlevelse – sekundært endepunkt**</b>				
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]	
<b>Objektiv responsrate<sup>^</sup> - sekundært endepunkt</b>				
Antal patienter med målbar sygdom	336	343	Forskel i objektiv responsrate: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
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%)		
<b>Varighed af respons<sup>† ^</sup></b>				
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.

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

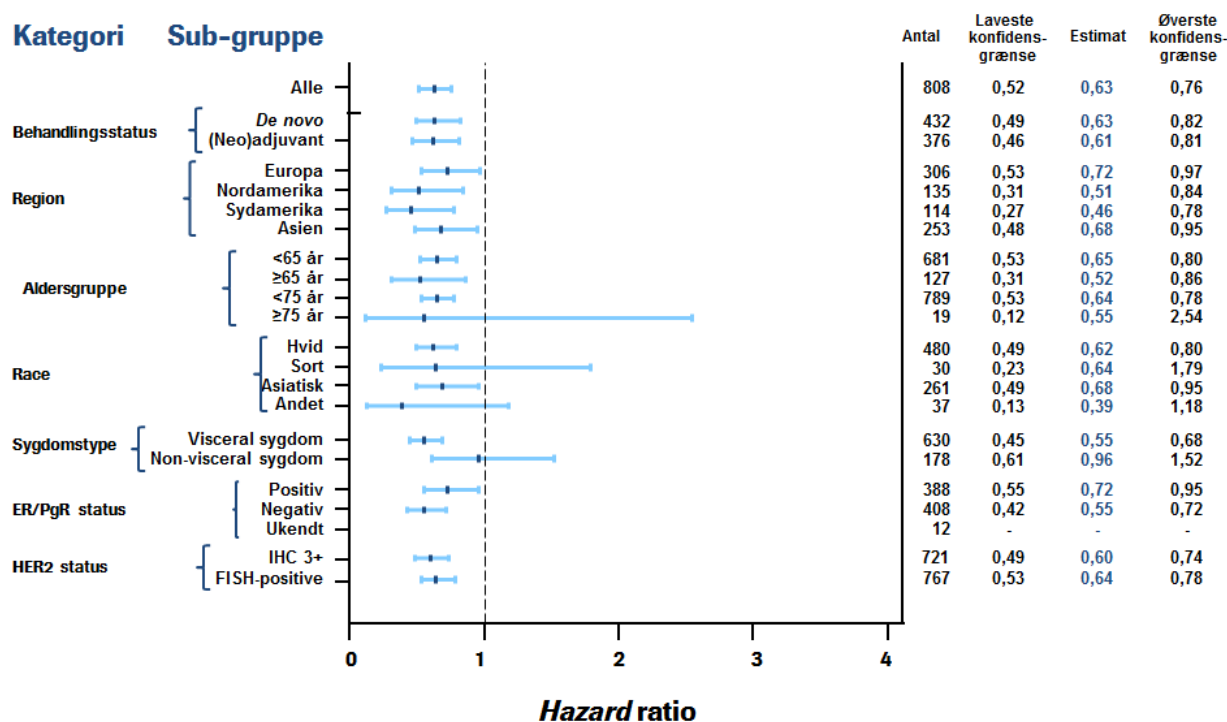
\*\*\* Patienter med bedste samlede respons i form af RECIST-defineret komplet respons eller partielt respons.

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

<sup>^</sup> Objektiv responsrate og varighed af respons er baseret på den uafhængige vurdering af tumor.

Tilsvarende resultater sås 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 1). 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 1 Uafhængigt vurderet progressionsfri overlevelse for hver patient-subgruppe

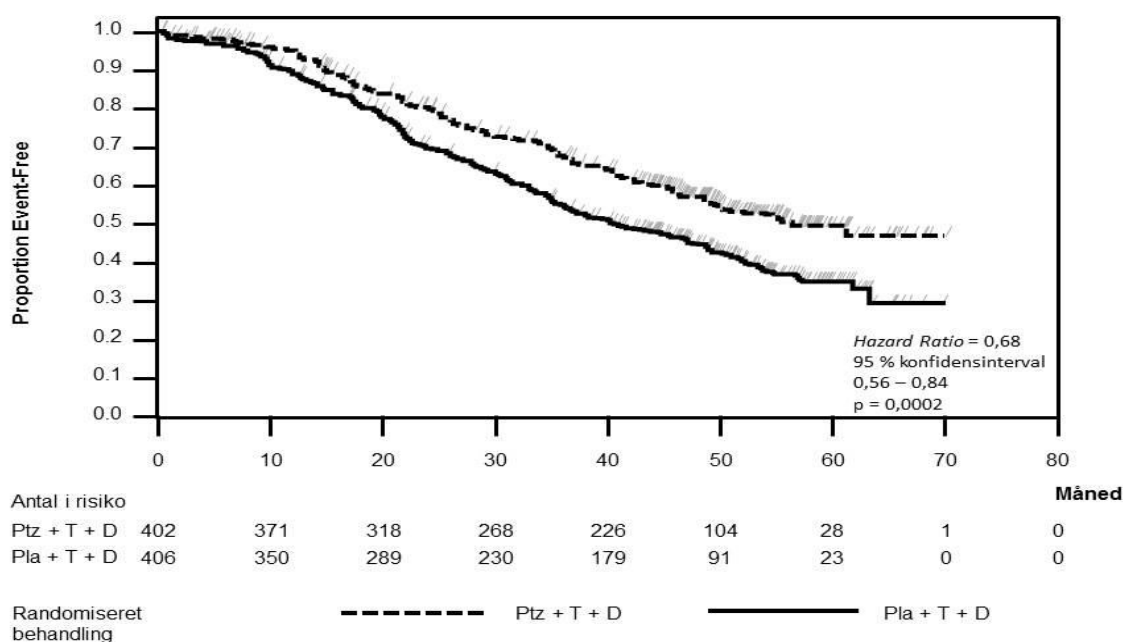


Den eventdrevne endelige analyse af samlet overlevelse blev udført, da 389 patienter var døde (221 i placebo-gruppen og 168 i Perjeta-gruppen). Den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for Perjeta-gruppen, som tidligere var observeret ved en interimanalyse af samlet overlevelse (udført 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 Perjeta-gruppen (se tabel 3, figur 2).

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 Perjeta-gruppen), viste den statistisk signifikante samlede overlevelse til fordel for Perjeta-gruppen var vedligeholdt 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 [Perjeta-gruppe]). Landmark-overlevelses-estimer efter 8 år var 37% i Perjeta-gruppen og 23% i placebo-gruppen.



**Figur 2** Kaplan-Meier-kurve over eventdrevet samlet overlevelse



HR = hazard ratio, CI = konfidensinterval, Pla = placebo, Ptz = pertuzumab (Perjeta), T = trastuzumab (Herceptin), 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.

#### Yderligere understøttende oplysninger fra kliniske studier

#### **BO17929** – enkelt-arm-studie med metastatisk brystkræft

BO17929 var et ikke-randomiseret fase II-studie med patienter med metastatisk brystkræft, hvor tumorerne var progredieret under behandling med trastuzumab. Behandling med Perjeta og trastuzumab resulterede i en responsrate på 24,2% , hvor yderligere 25,8% af patienterne oplevede en sygdomsstabilisering af mindst 6 måneders varighed, hvilket indikerer, at Perjeta er aktivt efter progression på trastuzumab.

#### 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 tidlig 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 og sygdomsfri overlevelse.

## NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE er et multinationalt, randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterstudie med Perjeta, der blev gennemført med 417 voksne kvinder med nyligt diagnosticeret tidlig inflammatorisk eller lokalt avanceret HER2-positiv brystkræft (T2-d4; 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
- Perjeta plus trastuzumab og docetaxel
- Perjeta plus trastuzumab
- Perjeta 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/m<sup>2</sup> efterfulgt af 75 mg/m<sup>2</sup> eller 100 mg/m<sup>2</sup> (hvis tolereret) hver 3. uge. Efter operation fik alle patienterne 3 serier bestående af 5-fluoruracil (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) og cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) intravenøst med 3 uger intervaller samt trastuzumab intravenøst hver 3. uge for at fuldføre 1 års behandling. Patienter, der kun fik Perjeta plus trastuzumab inden operation fik efter operation både 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid og docetaxel.

Studiets primære endepunkt var patologisk komplet respons rate (pCR-rate) i brystet (ypT0/is). Sekundære virkningsendepunkter var klinisk respons rate, 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 kaukasiere (71%)) og alle patienter var kvinder. Samlet set havde 7% af patienterne inflammatorisk brystkræft, 32% havde lokalt avanceret brystkræft, og 61% havde operable 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 4. Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i pCR-raten (ypT0/is) hos patienter, der fik Perjeta 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 Perjeta (Perjeta plus trastuzumab og docetaxel) sammenlignet med trastuzumab og docetaxel) var lavere i undergruppen af patienter med hormonreceptor-positive tumorer (forskul på 6% i pCR i brystet) end hos patienter med hormonreceptor-negative tumorer (forskul 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 Perjeta 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 Perjeta og trastuzumab
- 3 serier bestående af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid alene efterfulgt af 3 serier docetaxel med Perjeta og trastuzumab givet sideløbende
- 6 serier bestående af docetaxel, carboplatin og trastuzumab i kombination med Perjeta

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 (500 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (100 mg/m<sup>2</sup>) og cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) blev givet intravenøst hver 3. uge i 3 serier. Docetaxel blev givet med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs infusion hver 3. uge med mulighed for at optrappe til 100 mg/m<sup>2</sup> efter investigators skøn, hvis initialdosis var veltolereret. Dog blev der i gruppen behandlet med Perjeta i kombination med docetaxel, carboplatin og trastuzumab givet 75 mg/m<sup>2</sup> 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 4) 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 4 NEOSPHERE (WO20697) og TRYPHAENA (BO22280): Oversigt over effekt (Intention-to-Treat-population)**

Parameter	NEOSPHERE (WO20967)				TRYPHAENA (BO2228)		
	Trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab N=107	Perjeta + docetaxel N=96	Perjeta + trastuzumab + FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=75	Perjeta + TCH N=77
pCR-rate i brystet (ypT0/is) n (%) [95% KI] <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> [95% KI] <sup>3</sup>		+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) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. Perjeta + 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 <sup>5</sup>	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; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95% konfidensinterval for binomial fordeling for en prøve (*one sample binomial*) beregnet efter Pearson-Clopper-metoden.
2. Behandling med Perjeta + trastuzumab + docetaxel og Perjeta + trastuzumab er sammenlignet med trastuzumab + docetaxel, mens Perjeta + docetaxel er sammenlignet med Perjeta + 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).

BERENICE-studiet inkluderede to parallelle grupper af patienter. Patienter, som ansås for at egne sig til neoadjuverende behandling med trastuzumab plus antracyklin/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 Perjeta i kombination med trastuzumab og paclitaxel
- Gruppe B – 4 serier af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid efterfulgt af 4 serier af Perjeta i kombination med trastuzumab og docetaxel

Efter operation fik alle patienter Perjeta 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 Perjeta eller placebo i kombination med adjuverende trastuzumab og kemoterapi. Investigatorerne valgte én af følgende antracyklin-baserede eller ikke-antracyklin-baserede kemoterapi-regimer til de individuelle patienter:

- 3 eller 4 serier af 5-fluoruracil, epirubicin og cyclophosphamid eller 5-fluorouracil, 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

Perjeta 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 [HR] = 0,81; 95% konfidensinterval 0,66-1,00 p-værdi 0,0446) i risiko for recidiv eller død hos patienter randomiseret til at få Perjeta sammenlignet med patienter randomiseret til at få placebo.

Effektresultater fra APHINITY-studiet opsummeres i tabel 5 og i figur 3.

**Tabel 5 Samlet effekt: ITT-population**

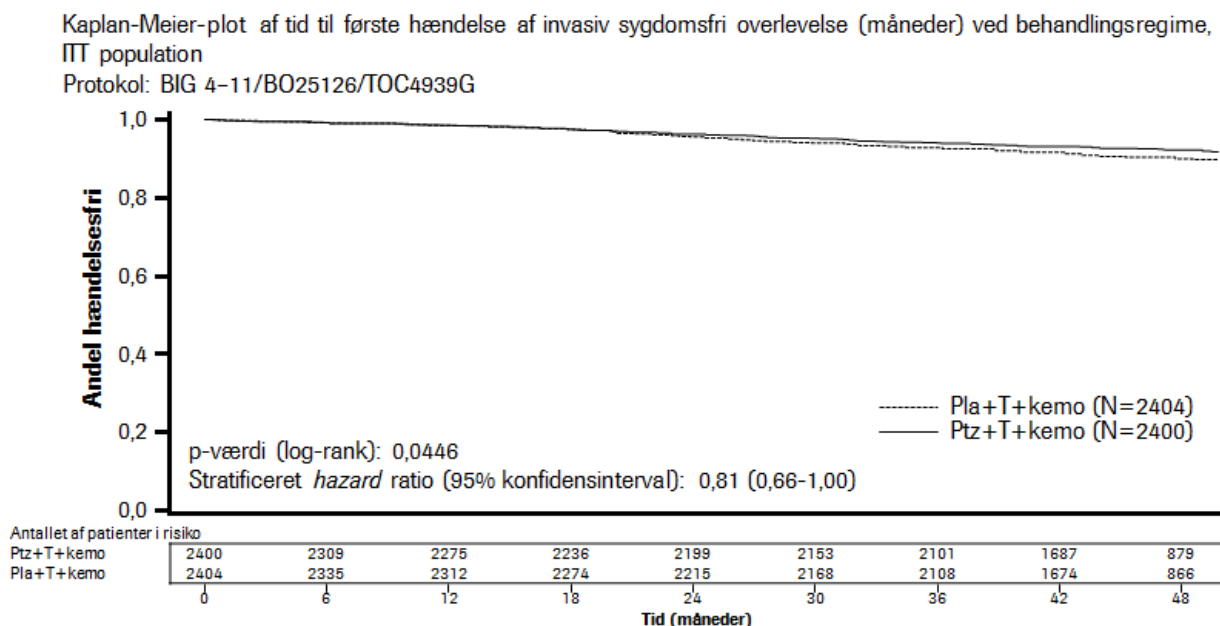
	<b>Perjeta + trastuzumab + kemoterapi N=2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + kemoterapi N=2404</b>
<b>Primært endepunkt</b>		
<b>Invasiv sygdomsfri overlevelse</b>		
Antal (%) patienter med hændelse	171 (7,1%)	210 (8,7%)
<i>Hazard</i> ratio [95% konfidensinterval]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-værdi (Log-Rank-test,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

3. Data fra første interimanalyse.

**Figur 3 Kaplan-Meier-kurve over invasiv sygdomsfri overlevelse**



Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

Estimat af invasiv sygdomsfri overlevelse efter 4 år var 92,3% i den Perjeta-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 Perjeta mere åbenlyse i subgrupper af patienter med høj risiko for tilbagefald: patienter med lymfeknude-positiv eller hormonreceptor-negativ sygdom (se tabel 6).

**Tabel 6 Effektsresultater i subgrupper ved lymfeknude-status og hormonreceptor-status<sup>1</sup>**

Population	Antallet af invasiv sygdomsfri overlevelses-tilfælde/Samlet antal (%)		Ustratificeret <i>hazard</i> ratio (95% konfidensinterval)
	Perjeta + trastuzumab + kemoterapi	Placebo + trastuzumab + kemoterapi	
<b>Lymfeknude-status</b>			
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)
<b>Hormonreceptor-status</b>			
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)

<sup>1</sup> 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 Perjeta-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 Perjeta-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 Perjeta-behandlede patienter og placebo-behandlede patienter. I subgruppen med hormonreceptor-positiv sygdom, var invasiv sygdomsfri overlevelses-raten 94,8% vs. 94,4% efter 3 år og 93,0% vs. 91,6% efter 4 år hos henholdsvis Perjeta-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 Perjeta-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 Perjeta-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 Perjeta-armen vs. +9,2 (95% konfidensinterval - 8,2; 10,2) i placebo-armen.

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

### Immunogenicitet

Patienter i det pivotale studie CLEOPATRA blev på flere tidspunkter testet for anti-terapeutiske antistoffer mod Perjeta. 3,3% (13/389 patienter) i Perjeta-gruppen og 6,7% (25/372 patienter) i placebo-gruppen var positive for anti-terapeutiske antistoffer. I BERENICE var 4,1% (16/392) af patienterne i Perjeta-gruppen positive for anti-terapeutiske antistoffer. Ingen af patienterne oplevede anafylaktiske/overfølsomheds-reaktioner, som entydigt var relateret til de anti-terapeutiske antistoffer.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Perjeta i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft i henhold til afgørelsen i det Pædiatriske Forsknings- og Udviklingsprogram (PIP) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

En populationsfarmakokinetisk analyse blev udført med data fra 481 patienter med forskellige typer af avanceret malignitet fra forskellige kliniske studier (fase I, II og III). Patienterne havde alle fået Perjeta enten alene eller i kombination, i doser af pertuzumab fra 2-25 mg/kg givet som en intravenøs infusion over 30-60 minutter og administreret hver 3. uge.



### Absorption

Perjeta administreres som intravenøs infusion.

### Fordeling

Distributionsvoluminet af det centrale og det perifere kompartment er i en typisk patient på henholdsvis 3,11 og 2,46 liter i alle kliniske studier.

### Biotransformation

Metabolismen af pertuzumab er ikke umiddelbart undersøgt. Antistoffer nedbrydes primært ved katabolisme.

### Elimination

Den gennemsnitlige clearance af pertuzumab var 0,235 liter/dag, og den gennemsnitlige halveringstid var 18 dage.

### Linearitet/non-linearitet

Pertuzumab udviste lineær farmakokinetik inden for det anbefalede dosisinterval.

### Ældre patienter

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i pertuzumabs farmakokinetik hos patienter < 65 år (n = 306) og patienter ≥ 65 år (n = 175).

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen specifikke studier med Perjeta hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse var eksponeringen af pertuzumab hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 60-90 ml/min, n = 200) og hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min, n = 71) sammenlignelig med eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance større end 90 ml/min, n = 200). Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem eksponeringen af pertuzumab og kreatininclearance i intervallet 27 til 244 ml/min.

### Andre specielle populationer

Den populationsfarmakokinetiske analyse tydede ikke på forskelle i farmakokinetikken på baggrund af alder, køn eller etnicitet (japanske patienter vs. ikke-japanske). Albumin og kropsvægt ved *baseline* var de mest signifikante kovariater, der påvirkede clearance. Clearance faldt hos patienter med høje albumin-koncentrationer ved *baseline* og steg hos patienter med høj kropsvægt. Sensitivitetsanalyser udført med den anbefalede dosis og behandlingsskema for Perjeta har dog vist, at der ved ekstreme værdier af disse to kovariater ikke er signifikant påvirkning af evnen til at opnå målet for *steady-state* koncentrationer i prækliniske tumorxenograft-modeller. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis af pertuzumab på basis af disse kovariater.

Pertuzumabs farmakokinetiske resultater fra NEOSPHERE- og APHINITY-studiet var i overensstemmelse med det forventede ud fra den tidligere populationsfarmakokinetiske model. Der er ikke observeret forskelle i pertuzumabs farmakokinetik hos patienter med tidlig brystkræft sammenlignet med patienter med metastatisk brystkræft.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Der er gennemført reproduktions-toksikologiske studier med drægtige cynomolgus-aber (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 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 embryoføtale 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 (2,5 til 20 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). Pertuzumabeksposering blev rapporteret hos afkommet fra alle behandlede grupper i niveauer fra 29% til 40% af den maternale serumkoncentration på gestationsdag 100.

Ugentlig intravenøs administration af pertuzumab i doser på op til 150 mg/kg var generelt veltolereret hos cynomolgus-aber. Ved doser på 15 mg/kg og derover bemærkedes intermitterende, let, behandlingsrelateret diarré. I en subgruppe af aber medførte kronisk dosering (7-26 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.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Iseddikesyre  
L-histidin  
Saccharose  
Polysorbat 20  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Glucose (5%) infusionsvæske bør ikke anvendes til at fortynde Perjeta, da pertuzumab er kemisk og fysisk ustabil i sådanne opløsninger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

2 år

## Fortyndet infusionsvæske

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i op til 24 timer ved 30 °C.

Af mikrobiologiske hensyn bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug på personalets ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

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

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

14 ml opløsning i et hætteglas (Type I glas) med prop (butylgummi).

Pakke med 1 hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Perjeta indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Det er derfor vigtigt at sikre sterilitet af den tilberedte infusionsvæske, og infusionsvæsken bør fremstilles af sundhedspersonale.

Perjeta er beregnet til engangsbrug.

Hætteglasset må ikke rystes. 14 ml af Perjeta-koncentratet skal udtages fra hætteglasset og fortyndes i en 250 ml PVC- eller PVC-fri polyolefin-infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Efter fortynding skal 1 ml infusionsvæske indeholde ca. 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) for initialdosis, hvor to hætteglas er påkrævet og ca. 1,59 mg (420 mg/264 ml) for vedligeholdelsesdosis, hvor et hætteglas er påkrævet.

For at undgå skumdannelse skal posen vendes forsigtigt, når infusionsvæsken blandes.

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, må infusionsvæsken ikke anvendes. Infusionsvæsken bør administreres straks efter tilberedning (se pkt. 6.3).

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

Perjeta er forlignelig med polyvinylchlorid (PVC) poser eller polyolefinposer uden PVC inklusive polyethylen.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/813/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. marts 2013

Dato for seneste fornyelse: 8. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17.04.2020

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