

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг. Ова ќе овозможи брза идентификација на нови информации за безбедноста на лекот. Од здравствените професионалци е побарано да ги пријават сите сомнителни несакани дејства. Погледнете го делот 4.8 за пријавување на несакани дејства од лекот.

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Phesgo/Фезго 600 mg/600 mg раствор за инјектирање
Phesgo/Фезго 1200 mg/600 mg раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Phesgo 600 mg/600 mg раствор за инјектирање

Една вијала со 10 ml раствор содржи 600 mg pertuzumab и 600 mg trastuzumab.
Еден ml раствор содржи 60 mg pertuzumab и 60 mg trastuzumab.

Phesgo 1200 mg/600 mg раствор за инјектирање

Една вијала со 15 ml раствор содржи 1200 mg pertuzumab и 600 mg trastuzumab.
Еден ml раствор содржи 80 mg pertuzumab и 40 mg trastuzumab.

Pertuzumab и trastuzumab се хуманизирани имуноглобулински (Ig)G1 моноклонални антитела, кои се продуцираат во клетки на цицач (клетки од овариум на кинески хрчак) преку технологија на рекомбинантна деоксирибонуклеинска киселина (ДНК).

За целосна листа на ексципиенси, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање

Бистар до опалесцентен, безбоен до светло кафеав раствор, чија pH вредност изнесува 5,2-5,8, а осмоларност 270-370 mOsmol/kg за растворот од 1200 mg/600 mg, односно 275-375 mOsmol/kg за растворот од 600 mg/600 mg.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Карцином на дојка во рана фаза

Phesgo е индициран за употреба во комбинација со хемотерапија за:

- неoadјувантен третман на возрасни пациенти со HER2-позитивен, локално напреднат, инфламаторен карцином на дојка или карцином на дојка во рана фаза со висок ризик од рецидив (погледнете го делот 5.1)



- адјувантен третман на возрасни пациенти со HER2-позитивен карцином на дојка во рана фаза со висок ризик од рецидив (погледнете го делот 5.1)

Метастатски карцином на дојка

Phesgo е индициран за употреба во комбинација со доцетаксел кај возрасни пациенти со HER2-позитивен метастатски или локално повторлив нересектабилен карцином на дојка, кои не примале претходна анти-HER2 терапија или хемотерапија за нивната метастатска болест.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Phesgo може да се започне само под надзор на лекар кој има искуство со третманот со антинеопластични лекови. Phesgo мора да го администрира здравствен работник обучен за постапување во случај на анафилакса, и тоа во услови кога сè што е потребно е непосредно достапно- персонал и опрема за реанимација (погледнете го делот 4.4).

За да се спречат медицински грешки, важно е да се провери етикетата на вијалата за да се осигура дека лекот кој што се подготвува и администрира е Phesgo.

Пациентите кои во моментот примаат интравенозно pertuzumab и trastuzumab може да бидат префрлени на Phesgo.

Префрлувањето на третманот од интравенозен pertuzumab и trastuzumab на Phesgo (или обратно) било испитувано во студијата MO40628 (видете дел 4.8 и 5.1).

Дозирање

Пациентите третирани со лекот Phesgo мораат да имаат HER2 позитивен тумор, дефиниран како имунохистохемиски наод (IHC) со скор 3+ и/или сооднос $\geq 2,0$ добиен преку *in situ* хибридизација (ISH) со помош на валидиран тест.

За да се обезбедат точни и репродукцибилни резултати, тестирањето мора да се изврши во специјализирана лабораторија, која може да обезбеди валидација на постапките за тестирање. За целосни упатства за изведувањето на тестовите и нивна интерпретацијата, ве молиме погледнете ги упатството за тестирање приложени во пакувањето на валидираните тестови за HER2.

За препораки за дозата на Phesgo при рана фаза на карцином на дојка и метастатски карцином на дојка, погледнете ја Табелата 1.

Табела 1: Препорачани дози и администрација на Phesgo

	Доза (независно од телесната тежина)	Приближно времетраење на супкутаното инјектирање	Време на опсервација ^{ab}
--	--------------------------------------	--	------------------------------------



Ударна доза	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 минути	30 минути
Доза на одржување (секоја 3 недела)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 минути	15 минути

^a Пациентите треба да бидат опсервирани заради можноста за реакции на инјектирањето и хиперсензитивни реакции

^b Периодот на опсервација треба да започне по администрација на Phesgo и да заврши пред секоја последователна администрација на хемотерапија

Кај пациенти кои примаат таксан, Phesgo треба да се администрира пред таксанот.

При истовремена администрација со Phesgo, препорачаната почетна доза на доцетаксел изнесува 75 mg/m^2 а потоа се зголемува до 100 mg/m^2 во зависност од избраниот протокол и подносливоста на почетната доза. Друга можност е од почетокот да се применува доцетаксел во доза од 100 mg/m^2 на секои 3 недели, повторно во зависност од избраниот протокол. Доколку се користи протокол базиран на карбоплатин, препорачаната доза за доцетаксел е 75 mg/m^2 во текот на целиот третман (без зголемување на дозата). Кога се администрира со Phesgo при адјувантен третман, препорачаната доза на паклитаксел изнесува 80 mg/m^2 , еднаш неделно, во текот на 12 неделни циклуси.

Кај пациенти кај кои е применет протокол базиран на антрациклин, Phesgo треба да се администрира по завршувањето на целиот циклус на антрациклинот (погледнете го делот 4.4).

Метастатски карцином на дојка

Phesgo треба да се употребува во комбинација со доцетаксел. Третманот со Phesgo може да продолжи до прогресија на болеста или појава на токсичност која не може да се контролира, дури и ако третманот со доцетаксел е прекинат (види дел 4.4).

Карцином на дојка во рана фаза

При неоадјувантен третман, Phesgo треба да се администрира во тек на 3 до 6 циклуси во комбинација со хемотерапија, како дел од целосниот протокол на третман на карцином на дојка во рана фаза (види дел 5.1).

При адјувантен третман, Phesgo треба да се администрира во текот на една година (до 18 циклуси, до рецидив на болеста или до појава на токсичност која не може да се контролира, што и да настапи прво), како дел од целосниот протокол за третман на карцином на дојка и без оглед на времето на хируршкиот зафат. Третманот треба да вклучува стандардна хемотерапија базирана на антрациклин и/или таксан. Третманот со Phesgo треба да се започне од ден 1 од првиот циклус на хемотерапијата која содржи таксан, и треба да се продолжи дури и ако хемотерапијата се прекине.

Одложени или пропуштени дози

Ако времето помеѓу две последователни инјекции е:

- пократко од 6 недели, дозата на одржување на лекот Phesgo $600 \text{ mg}/600 \text{ mg}$ треба да се администрира што е можно поскоро. Потоа, третманот треба да се продолжи според 3-неделниот распоред.
- 6 недели или подолго, треба повторно да се администрира ударна доза со лекот Phesgo $1200 \text{ mg}/600 \text{ mg}$, а потоа третманот треба да се продолжи со доза на одржување со лекот Phesgo $600 \text{ mg}/600 \text{ mg}$ на секои 3 недели.



Прилагодувања на дозата

Не се препорачува намалување на дозата на Phesgo. Можеби ќе треба да се прекине третманот со Phesgo ако лекарот така одлучи.

Пациентите можат да продолжат со третманот за време на периоди на реверзибилна миелосупресија предизвикана од хемотерапија, но за тоа време треба да бидат внимателно следени заради можните компликации поврзани со неутропенија.

За прилагодување на дозата на доцетаксел и другата хемотерапија, погледнете го соодветниот збирен извештај за особините на лекот (SmPC).

Префрлување од интравенозен третман со pertuzumab и trastuzumab на Phesgo

- Кај пациенти кои примаат интравенозно pertuzumab и trastuzumab во временски период помалку од 6 недели од нивната последна доза, Phesgo треба да се администрира како доза на одржување од 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab на секои 3 недели како последователна администрација.
- Кај пациенти кои примаат интравенозно pertuzumab и trastuzumab во временски период од 6 недели или повеќе од нивната последна доза, Phesgo треба да се администрира со доза од 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, следено со доза на одржување од 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab на секои 3 недели како последователна администрација.

Лево вентрикуларна дисфункција

Терапијата со Phesgo треба да се одложи за најмалку 3 недели при било какви знаци и симптоми што укажуваат на конгестивна срцева слабост. Третманот со Phesgo треба да се прекине доколку се потврди симптоматска срцева слабост (погледнете го делот 4.4 за повеќе детали).

Пациенти со метастатски карцином на дојка

Кај пациенти со ејекциска фракција на левата вентрикула (анг. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) пред почетокот на третманот $\geq 50\%$ третманот со Phesgo треба да се одложи најмалку 3 недели:

- ако LVEF падне под 40%
- ако LVEF достигне 40% - 45%, како резултат на намалување од ≥ 10 процентни поени во однос на вредноста пред почетокот на третманот.

Phesgo може да се продолжи ако LVEF се покачи до $> 45\%$ или до 40-45% кога оваа вредност е резултат на намалување од $<10\%$ поени под вредностите пред третманот.

Пациенти со карцином на дојка во рана фаза

Ејекциската фракција на левата вентрикула (LVEF) пред почетокот на третманот треба да изнесува $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ по завршувањето на третманот со хемотерапија која содржи антрациклин, доколку се применува).

Третманот со Phesgo мора да се одложи најмалку 3 недели при пад на LVEF на помалку од 50%, асоциран со пад од ≥ 10 процентни поени во однос на вредностите пред започнување на третманот.

Третманот со Phesgo може да се продолжи доколку LVEF се зголеми до $\geq 50\%$ или доколку разликата во однос на вредноста пред почетокот на третманот се намали на <10 процентни поени.



Специјални популации

Повозрасни (Пациенти во поодмината возраст) (Постари пациенти)

Севкупно, не се забележани разлики во ефикасноста на лекот Phesgo кај пациентите на возраст ≥ 65 и оние < 65 години. Не е потребно прилагодување на дозата на лекот Phesgo кај пациенти ≥ 65 години. Достапни се ограничени податоци за примена на лекот кај пациенти > 75 години.

За проценка на безбедноста кај повозрасни пациенти, погледнете го делот 4.8.

Бубрежно оштетување

Кај пациентите со лесно до умерено бубрежно оштетување не е потребно прилагодување на дозата на Phesgo. Заради ограниченоста на достапните фармакокинетски податоци, не може да се даде препорака за дозирање кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (погледнете го делот 5.2).

Црнодробно оштетување

Безбедноста и ефикасноста на лекот Phesgo не биле испитувани кај пациенти со оштетување на црнодробната функција. Не е веројатно дека на овие пациенти ќе им биде потребно прилагодување на дозата на лекот Phesgo. Нема посебни препораки за прилагодување на дозата (погледнете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Phesgo кај деца и адолесценти помлади од 18 години не се потврдени. Не е релевантна примената на лекот Phesgo во педијатриска популација за индикација карцином на дојка.

Начин на примена

Phesgo треба да се администрира само како супкутана инјекција. Phesgo не е наменет за интравенска администрација.

Инјекцијата смее да се администрира само во бедрата, и тоа наизменично, во левото па во десното бедро. Следната инјекција треба да се администрира најмалку 2,5 cm од место на претходната администрација и тоа во здрава кожа и никогаш во области каде што кожата е црвена, помодрена, чувствителна или тврда. Дозата не смее да се подели во два шприца или да се администрира на две различни места. За време на третманот со Phesgo, се препорачува другите лекови кои се применуваат супкутано да се администрираат на различни места.

Ударната доза се администрира во тек на 8 минути, а дозата на одржување во тек на 5 минути, соодветно.

Поради можни реакции поврзани со инјектирањето, се препорачува пациентот да се набљудува 30 минути по завршувањето на администрацијата на ударната доза на Phesgo и 15 минути по завршувањето на дозата на одржување (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

Реакции на инјектирањето



Ако кај пациентот се појават симптоми поврзани со реакции на инјектирањето, може да се намали брзината на инјектирањето или привремено да се прекине примената на лекот (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8). Во олеснувањето на систематските симптоми може да придонесе и третманот со кислород, бета агонисти, антихистаминиците, брзо интравенско воведување на течности како и антипиретици.

Реакции на хиперсензитивност/анафилакса

Инекцијата мора веднаш и трајно да се прекине доколку кај пациентите се појави реакција од 4 степен спрема NCI-CTCAE класификацијата (анафилакса), бронхоспазам или акутен респираторен дистрес синдром (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

За упатства за употреба и ракување со лекот пред администрација, погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активните супстанции или некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на применетиот лек треба јасно да се евидентираат.

Лево вентрикуларна дисфункција (вклучувајќи и конгестивна срцева слабост)

При примена на лекови кои ја блокираат активноста на HER2 рецепторот, вклучително и pertuzumab и trastuzumab, пријавено е намалување на ејектската фракција на левата вентрикула (LVEF). Инциденцата на симптоматска систолна дисфункција на левата комора (конгестивна срцева слабост) била повисока кај пациенти третирани со pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија, во споредба со оние кои примале trastuzumab и хемотерапија. Повеќето од случаите на симптоматска срцева слабост пријавени при адјувантен третман биле кај пациенти кои примале хемотерапија базирана на антрациклини (погледнете го делот 4.8). Според податоците од студиите за интравенската формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија, пациентите претходно третирани со антрациклини или радиотерапија во пределот на градите може да имаат зголемен ризик од намалување на LVEF.

Пациентите кои во амнезата имале сериозно срцево или некое друго заболување, вентрикуларни аритмии или фактори на ризик за вентрикуларни аритмии не можеле да учествуваат во пивоталната студија на лекот Phesgo во (нео)адјувантниот третман на карцином на дојка во рана фаза наречена FEDERICA.

Phesgo не е испитан кај пациенти кои пред почетокот на третманот имале LVEF <55% (карцином на дојка во рана фаза) или <50% (метастатски карцином на дојка), конгестивна срцева слабост во амнезата, состојба што може да ја наруши функцијата на левата комора, како што е неконтролираната хипертензија, предходен миокарден инфаркт, тешка срцева аритмија која бара третман или претходна кумулативна изложеност на антрациклини > 360 mg/m² при примена на доксорубицин или негов еквивалент. Понатаму, pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија не е испитан кај пациенти кај кои во текот на претходен адјувантен третман со trastuzumab дошло до намалување на LVEF на вредност <50%.

Пред почетокот на третманот со Phesgo и во редовни интервали за време на третманот (на пр. еднаш во тек на неоадјувантен третман и на секои 12 недели за време на адјувантен третман или третман на

метастатска болест), треба да се процени LVEF како би се потвредило дека е во рамките на нормалните вредности. Доколку LVEF се намали како што е опишано во делот 4.2 и не се подобри или дополнително се влоши при следната проценка, потребно е сериозно да се размисли за прекинување на третманот со Phesgo, освен ако не се смета дека придобивките од третманот за определениот пациент се поголеми од ризиците.

При примена на лекот Phesgo со антрациклин потребно е внимателно да се процени срцевиот ризик и да се оцени во однос на медицинските потреби на определениот пациент. Со оглед на фармаколошкото дејство на лековите насочени кон HER2 рецепторот и антрациклините, може да се очекува зголемен ризик од кардиотоксичност при истовремена администрација на лекот Phesgo и антрациклини во споредба со нивната секвенцијална администрација.

Секвенцијалната администрација на лекот Phesgo (во комбинација со таксан) била испитувана по примена на доксорубицин како компонента на два протоколи базирани на антрациклин во студијата FEDERICA, додека секвенцијалната администрација на интравенска формулација на pertuzumab (во комбинација со trastuzumab и таксан) по администрација на епирубицин или доксорубицин како компоненти на многу протоколи базирани на антрациклини, била евалуирана во студиите APHINITY и BERENICE. Сепак, достапни се само ограничени податоци за безбедноста на истовремената администрација на интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и антрациклин. Во студијата TRYPHAENA, интравенската формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab била ко-администрирана со епирубицин како дел од протоколот FEC (5-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид) (погледнете ги деловите 4.8 и 5.1). Биле третирани само пациенти кои претходно не примале хемотерапија и притоа тие примиле ниски кумулативни дози на епирубицин (до 300 mg/m²). Во оваа студија, безбедноста за срцето биле слична на онаа забележана кај пациенти кои го примале истиот протокол, но со последователна администрација на pertuzumab (следејќи го протоколот за хемотерапија FEC).

Реакции на инјектирање/реакции на инфузија

Phesgo е асоциран со реакции на инјектирањето (погледнете го делот 4.8). Реакциите на инјектирањето се дефинирани како било каква системска реакција придружена со симптоми како што се треска, грозница и главоболка, најверојатно поради ослободување на цитокини, во рок од 24 часа по администрација на лекот Phesgo. Се препорачува пациентот внимателно да се следи за време на администрацијата и уште 30 минути по администрацијата на ударната доза на Phesgo или уште 15 минути по администрацијата на дозата на одржување. Доколку дојде до значајни реакции на инјектирањето, истото треба да се забави или привремено да се прекине и да се воведат соодветен третман. Пациентите треба да се проценуваат и внимателно да се следат сè додека знаците и симптомите не се повлечат целосно. Треба да се размисли за трајно прекинување на третманот кај пациенти со сериозни реакции на инјектирањето. Оваа клиничка проценка мора да се заснова на сериозноста на претходната реакција и одговорот на применетата терапијата за третман на несакани реакции (погледнете го делот 4.2). Иако при третман со лекот Phesgo не се пријавени реакции на инјектирањето кои имале смртен исход, треба да се биде претпазлив при администрацијата на лекот бидејќи администрацијата на интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со интравенска формулација на trastuzumab и хемотерапија се поврзани со фатални реакции на инфузија.

Реакции на хиперсензитивност/анафилакса

Пациентите треба внимателно да се следат заради можната појава на реакции на хиперсензитивност. При примена на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија се пријавени тешки реакции на хиперсензитивност, вклучувајќи и анафилакса настани со смртен исход (погледнете го



делот 4.8). Повеќето анафилактички реакции настапиле во текот на првите 6-8 циклуси на третман со pertuzumab и trastuzumab во комбинација со хемотерапија. Лековите за третман на такви реакции, како и опремата за итни случаи мора да бидат веднаш достапни. Третманот со лекот Phesgo треба трајно да се прекине во случај на реакции на хиперсензитивност од 4 степен според NCI-CTCAE класификацијата (анафилакса), бронхоспазам или акутен респираторен дистрес синдром (погледнете го делот 4.2). Phesgo е контраиндициран кај пациенти со позната преосетливост кон pertuzumab, trastuzumab или било кој од ексципиенсите (погледнете го делот 4.3).

Фебрилна неутропенија

Пациентите третирани со лекот Phesgo во комбинација со таксан се изложени на зголемен ризик од фебрилна неутропенија.

Пациентите третирани со интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и доцетаксел имаат зголемен ризик од фебрилна неутропенија во споредба со пациентите кои примаат плацебо, trastuzumab и доцетаксел, особено за време на првите 3 циклуси на третман (погледнете го делот 4.8). Во студијата за метастатски карцином на дојка, наречена CLEOPATRA, најниската вредност на бројот на неутрофили била слична кај пациентите третирани со pertuzumab и кај оние кои примале плацебо. Поголемата инциденца на фебрилна неутропенија кај пациенти третирани со pertuzumab била поврзана со поголема инциденца на мукозитис и дијареја кај овие пациенти. Треба да се размисли за симптоматски третман на мукозитис и дијареја. Не се пријавени случаи на фебрилна неутропенија по прекинување на третманот со доцетакселот.

Дијареа

Phesgo може да предизвика сериозна дијареа. Дијареата најчесто се јавува при истовремена администрација со таксан. Ризикот од дијареа е поголем кај повозрасните лица (> 65 години) отколку кај помладите пациенти (<65 години). Дијареата треба да се третира во согласност со стандардната пракса и водичи. Треба да се размисли за рана интервенција со лоперамид и надоместување на течности и електролити, особено кај повозрасни пациенти и во случај на тешка или пролонгирана дијареа. Ако состојбата на пациентот не се подобри, треба да се разгледа привремено прекинување на третманот со Phesgo. Штом дијареата биде ставена под контрола, може да се започне повторно со третманот со Phesgo.

Пулмонални несакани дејства

При примена на trastuzumab, по неговото ставање во промет, биле забележани тешки белодробни несакани дејства, кои во некои случаи имале смртен исход. Покрај тоа, пријавени се случаи на интерстициско заболување на белите дробови, вклучително белодробни инфилтрати, акутен респираторен дистрес синдром, пневмонија, пневмонитис, плеврален излив, респираторен дистрес, акутен белодробен едем и респираторна инсуфициенција. Ризик фактори поврзани со интерстициско заболување на белите дробови вклучуваат претходна или истовремена терапија со други антинеопластични лекови кои се поврзуваат со таква болест, како што се таксани, гемцитабин, винорелбин и радиотерапија. Овие несакани дејства може да се појават како реакции поврзани со инфузијата, но може да се развијат и подоцна. Ризикот од белодробни несакани дејства може да се зголеми кај пациенти со диспнеа при мирување поради компликации на напредната малигна болест и коморбидитети. Затоа, овие пациенти не треба да се лекуваат со Phesgo. Треба да се внимава поради можниот развој на пневмонитис, особено кај пациенти кои истовремено примаат таксани.

Ексципиенси

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум на доза, т.е. содржи занемарливи количини на натриум.



4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Не се изведени формални студии за интеракции со други лекови.

Pertuzumab

Не се забележани фармакокинетички интеракции помеѓу pertuzumab и trastuzumab или помеѓу pertuzumab и доцетаксел во подстудијата изведена кај 37 пациенти од рандомизираната пивотална студија CLEOPATRA кај пациенти со метастатски карцином на дојка. Покрај тоа, во популационата фармакокинетичка анализа не постоеле знаци на интеракција помеѓу pertuzumab и trastuzumab или помеѓу pertuzumab и доцетаксел. Ова отсуство на интеракции со лекови било потврдено и со фармакокинетичките податоци од студиите NEOPHERE и APHINITY.

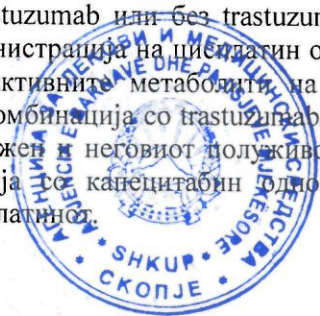
Ефектите на pertuzumab врз фармакокинетиката на истовремено администрирани цитотоксични лекови: доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин и ерлотиниб биле евалуирани во пет студии. Не се пронајдени докази за фармакокинетички интеракции помеѓу pertuzumab и било кој од овие лекови. Во наведените студии, фармакокинетиката на pertuzumab може да се спореди со фармакокинетиката забележана во студиите во кои pertuzumab се користел самостојно.

Trastuzumab

Не се изведени формални студии за интеракции со други лекови. Не се забележани клинички значајни интеракции помеѓу trastuzumab и истовремено администрирани лекови кои се користеле во клиничките студии.

Ефект на trastuzumab врз фармакокинетиката на други антинеопластички

Фармакокинетичките податоци од студиите BO15935 и M77004 кај жени со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка покажале дека вклучувањето на trastuzumab во терапијата (ударна интравенска доза од 8 mg/kg, односно 4 mg/kg, проследена со интравенска доза од 6 mg/kg на секои 3 недели односно 2 mg/kg еднаш неделно, соодветно) не ја променило изложеноста на паклитаксел и доксорубицин (и нивните главни метаболити 6- α хидроксил-паклитаксел [PON] и доксорубицинол [DOL]). Сепак, trastuzumab може да ја зголеми вкупната изложеност на еден од метаболитите на доксорубицин (7-деокси-13-дихидро-доксорубицинон, D7D). Биоактивноста на метаболитот D7D и клиничкото значење на зголемените концентрации на овој метаболит не се јасно утврдени. Податоците од студијата JP16003, некомпаративна студија со една гранка на trastuzumab (4 mg/kg ударна интравенска доза проследена со интравенска доза од 2 mg/kg еднаш неделно) и доцетаксел (интравенска доза од 60 mg/m²) изведена кај жени со јапонско потекло и со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка покажале дека истовремената администрација на trastuzumab не влијае на фармакокинетиката на единечна доза на доцетаксел. Студијата JP19959 била подстудија на студијата BO18255 (ToGA), изведена кај мажи и жени со јапонско потекло со напреднат карцином на желудник, во која била испитана фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин администрирани во комбинација со trastuzumab или без trastuzumab. Резултатите од оваа подстудија покажале дека истовремената администрација на цисплатин односно цисплатин и trastuzumab, не влијаела на изложеноста на биоактивните метаболити на капецитабинот (на пример, 5-FU). Меѓутоа, кога се администрира во комбинација со trastuzumab, концентрациите на самиот капецитабин биле зголемени, а бил продолжен неговиот полуживот. Податоците исто така покажале дека истовремената администрација со капецитабин односно капецитабин и trastuzumab не влијае на фармакокинетиката на цисплатинот.



Податоците за фармакокинетиката од студијата H4613g / GO01305 кај пациенти со метастатски или локално напреднат неоперативен HER2-позитивен карцином, покажале дека trastuzumab не влијае на фармакокинетиката на карбоплатин.

Ефект на антинеопластичките врз фармакокинетиката на trastuzumab

Со споредба на симулираните серумски концентрации на trastuzumab по примена на лекот како монотерапија (интравенска ударна доза од 4 mg/kg / доза од 2 mg/kg еднаш неделно) и опсервираните серумски концентрации кај жени од јапонско потекло со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка (студија JP16003), не биле пронајдени докази за фармакокинетички ефект на истовремената употреба на доцетаксел врз фармакокинетиката на trastuzumab. Со споредбата на фармакокинетските резултати од две студии од фаза II (BO15935 и M77004) и една студија од фаза III (H0648g) во кои пациентите истовремено примале trastuzumab и паклитаксел и две студии од фаза II во кои trastuzumab бил администриран како монотерапија (W016229 и MO16982) кај жени со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка, било откриено дека индивидуалните и средните вредности на минималните концентрации на trastuzumab во серумот варираат во рамките на определена студија и меѓу различните студии, но не е забележан јасен ефект на истовремена администрација на паклитакселот врз фармакокинетиката на trastuzumab.

Споредбата на податоците за фармакокинетиката на trastuzumab од студијата M77004, во која жени со HER2-позитивен метастатски карцином на дојка биле истовремено третирани со trastuzumab, паклитаксел и доксорубицин, со податоците за фармакокинетика на trastuzumab од студиите во кои тој се користел како монотерапија (H0649g) или во комбинација со антрациклин плус циклофосфамид или паклитаксел (студија H0648g), покажала дека доксорубицинот и паклитакселот не влијаат врз фармакокинетиката на trastuzumab.

Фармакокинетичките податоци од студијата H4613g/GO01305 покажале дека карбоплатинот не влијае на фармакокинетиката на trastuzumab.

Се чини дека истовремената администрација на анастрозол не влијае на фармакокинетиката на trastuzumab.

4.6 Плодност, бременост и доене

Жени во репродуктивен период/контрацепција

Жените во репродуктивен период мораат да користат ефикасна контрацепција во текот на третманот со Phesgo и уште 7 месеци после примањето на последната доза на овој лек.

Бременост

Во студиите врз животни, pertuzumab покажал репродуктивна токсичност. Податоците за употребата на pertuzumab кај бремени жени се ограничени.

Според студиите изведени врз животни, не е познато дали trastuzumab може да влијае на способноста за репродукција (погледнете го делот 5.3). Сепак, кај бремени жени кои примале trastuzumab по ставањето во промет на лекот, биле пријавени нарушување на растот на фетусот и/или функцијата на бубрезите кај фетусот, поврзани со олигохидрамнион, од кои некои биле поврзани со фатална белодробна хипоплазија кај фетусот.

Со оглед на податоците од претходно споменатите студии врз животни и податоците собрани по ставањето во промет на лекот, употребата на Phesgo за време на бременоста треба да се избегнува освен ако потенцијалната корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за фетусот. Жените кои ќе забременат треба да бидат предупредени за можните негативни ефекти врз плодот. Ако бремена жена се лекува со Phesgo или ако пациентката забремени за време на третманот со

Phesgo или во рок од 7 месеци од последната доза на тој лек, препорачливо е внимателно да се следи од страна на мултидисциплинарен тим. Доење

Бидејќи хуманите IgG се излучуваат во мајчиното млеко, а потенцијалот за апсорпција и негативните ефекти врз доенчето не се познати, жените не треба да дојат за време на третманот со Phesgo и 7 месеци по примањето на последната доза на овој лек.

Плодност

Pertuzumab

Не се спроведени специфични студии врз животни за да се оцени ефектот на pertuzumab. Не се забележани штетни ефекти врз репродуктивните органи на мажјаците и женките циномолгус мајмуни во студиите за токсичност во повторени дози на pertuzumab во траење до шест месеци.

Trastuzumab

Студиите за ефектот на тразузамаб врз репродукцијата на циномолгус мајмуните не укажале на намалена плодност кај женките циномолгус мајмуни (погледнете го делот 5.3)

4.7 Ефекти врз способноста за возење или за ракување со машини

Phesgo има мало влијание врз способноста за возење и управување со машини (погледнете го делот 4.8). Пациентите кои имаат реакции поврзани со инјектирањето треба да се советуваат да не возат или да ракуваат со машини сè додека не се повлечат симптомите (погледнете го делот 4.4).

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчести несакани реакции ($\geq 30\%$) пријавени кај пациенти третирани со Phesgo или интравенски pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија биле алопеција, дијареа, гадење, анемија, астенија и артралгија.

Најчестите сериозни несакани реакции ($\geq 1\%$) пријавени кај пациенти третирани со Phesgo или интравенски pertuzumab во комбинација со trastuzumab биле фебрилна неутропенија, срцева слабост, пирексија, неутропенија, неутропенична сепса, намален број на неутрофили и пневмонија.

Безбедносниот профил на Phesgo севкупно бил во согласност со познатиот безбедносен профил на интравенската формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab, со дополнително несакано дејство - реакција на местото на инјектирање (14,9% наспроти 0,4%).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Безбедноста на pertuzumab во комбинација со trastuzumab била евалуирана кај 3834 пациенти со HER2-позитивен карцином на дојка во пивоталните студии CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYRNAENA, APHINITY и FEDERICA.. Безбедноста на оваа комбинација во принцип била конзистентна во сите студии, иако инциденцата и најчестите несакани ефекти варираше во зависност од тоа дали pertuzumab и trastuzumab се применувале со или без други антинеопластични агенси.

Во Табелата 2 се прикажани несаканите дејства пријавени при администрација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија во пивоталните клинички студии наведени во продолжение (n = 3834) и несаканите дејства пријавени по ставањето на лекот во промет.



- CLEOPATRA, студија во која pertuzumab се користел во комбинација со trastuzumab и доцетаксел кај пациенти со метастатски карцином на дојка (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) и TRYPHAENA (n = 218), студии во кои се користел pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија за неoadјувантен третман на пациенти со локално напреднат, воспалителен карцином или карцином на дојка во рана фаза
- APHINITY, студија во која pertuzumab се користел во комбинација со trastuzumab и хемотерапија (заснована на антрациклин или друг лек) што содржи таксан за адјувантен третман на пациенти со карцином на дојка во рана фаза (n = 2364).
- FEDERICA, студија во која се користеле Phesgo (n = 243) или интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab (n = 247) во комбинација со хемотерапија кај пациенти со карцином на дојка во рана фаза.

Бидејќи во овие студии pertuzumab се користел во комбинација со trastuzumab и хемотерапија, тешко е да се утврди каузалната врска помеѓу одреден несакан ефект и одреден лек.

Несаканите дејства во продолжение се наведени според MedDRA класификацијата на органски системи и категоријата на зачестеност:

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1000$ и $<1/100$)
- ретки ($\geq 1/10\,000$ и $<1/1000$)
- многу ретки ($\geq 1/10\,000$)
- непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци)

Во рамките на секоја категорија на зачестеност и класа на органски системи, несаканите реакции се наведени по опаѓачки редослед според нивната сериозност. **Табела 2: Резиме на несакани дејства на лекот кај пациенти третирани со pertuzumab и trastuzumab во пивоталните клинички испитувања[^] и по ставање на лекот во промет[†]**

Органски систем	<u>Многу чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Помалку чести</u>	<u>Ретки</u>
Инфекции и инфестации	назофарингитис	паронихија инфекција на горните дишни патишта		
Нарушување на крвта и лимфниот систем	фебрилна неутропенија* неутропенија леукопенија анемија			
Нарушувања на имунолошкиот систем	реакција на инфузија ^{°°*}	хиперсензитивност ^{°,*} хиперсензитивност на лек ^{°,*}	анафилактичка реакција ^{°,*}	синдром на отпуштање на цитокини ^{°°}
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	намален апетит			синдром на туморска лиза [†]
Психијатриски нарушувања	Несоница			
Нарушувања на нервниот систем	периферна невропатија главобоолка			

	дисгезија периферна сензорна невропатија зашеметеност парастезија			
Нарушувања на окото	зголемено солзење			
Нарушувања на срцето		дисфункција на левата комора**	конгестивна срцева слабост**	
Васкуларни нарушувања	топли бранови			
Нарушувања на респираторен систем, гради и средноградие	кашлица епистакса диспнеа		интерстициска болест на белите дробови плеврален излив	
Нарушувања на дигестивниот систем	дијареа повраќање стоматитис мачнина констипација диспепсија болка во абдоменот			
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	алопеција осип нарушување на ноктите пруритис сува кожа			
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и сврзното ткиво	мијалгија артралгија болка во екстремитетите			
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	воспаление на слузницата периферен едем пирексија умор астенија болка на местото на инјектирање***	треска болка едем		

^ Табелата 2 ги покажува збирните податоци собрани во периодот на целокупниот третман во студијата CLEOPATRA (дата на затворање 11 февруари 2014 година; медијаната на број на циклуси на третман со pertuzumab изнесувала 24); и од периодот на неоадјувантен третман во студиите NEOSPHERE (медијаната на бројот на циклуси на третман со pertuzumab изнесувала 4, во сите групи на третман) и TRYPHAENA (медијаната на бројот на циклуси на третман со pertuzumab изнесувала 3-6, во сите групи на третман) и од периодот на третман од студијата APHINITY (медијаната на бројот на циклуси со pertuzumab изнесувала 18) и од периодот на третман во . FEDERICA (медијаната на бројот на циклуси на третман со лекот Phesgo изнесувала 7).

* Пријавени се случаи на несакани дејства со фатален исход.

** За целокупниот период додека траел третманот во 5 студии (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Инциденцата на лево вентрикуларна дисфункција и конгестивна срцева слабост ги рефлектираат MedDRA предефинираните вредности пријавени во индивидуални студии.

*Хиперсензитивност/анафилактична реакција се базира врз група на термини.

**Реакција поврзана со инфузија вклучува голем број на различни термини во рамките на одредениот временски интервал, а се дефинира како било кој системски настан пријавен како хиперсензитивност, анафилактичка реакција, акутна реакција на инфузијата или синдром на отпуштање на цитокини кои настапуваат во текот на инфузијата или 24 часа по инфузијата.

*** Пријавени само кај лекот Phesgo (поврзано со субкутана администрација).

†Несакани реакции пријавени по ставањето на лекот во промет.



Опис на одбрани несакани дејства

Лево вентрикуларна дисфункција

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, инциденцата на симптоматска срцева слабост (NYHA III или IV степен), со намалување на LVEF од најмалку 10 процентни поени во однос на почетната вредност и на вредност < 50%, изнесувала 1,2% кај пациенти третирани со Phesgo и 0,8 % кај пациентите кои примале интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab. Меѓу пациентите со симптоматска срцева слабост, ниту еден пациент третиран со Phesgo не заздравел до крајниот датум на собирање на податоците, а еден пациент го прекинал третманот со Phesgo поради симптоматска срцева слабост. Асимптоматско или благо симптоматско (NYHA степен II) намалување на LVEF од најмалку 10 процентни поени од почетната вредност и на вредност <50% (потврдено со дополнителни мерења) е пријавено кај 0,8% од пациентите третирани со Phesgo и 4% од оние кои примале интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab, при што еден пациент третиран со Phesgo заздравел до крајниот датум на собирање на податоци, а двајца пациенти го прекинале третманот со Phesgo (погледнете ги деловите 4.2 и 4.4).

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студија CLEOPATRA, инциденцата на лево вентрикуларната дисфункција за време на третманот била поголема во групата која примала плацебо одколку во групата која била третирана со pertuzumab (8,6% односно 6,6%) Инциденцата на појава на симптоматска лево вентрикуларна дисфункција исто така била пониска во групата третирана со pertuzumab (1,8% во групата која примала плацебо наспроти 1,5% во групата третирана со pertuzumab) (погледнете го делот 4.4).

Во студијата за неoadјувантент третман наречена NEOSPHERE, во која пациентите примиле четири циклуси pertuzumab за неoadјувантент третман, инциденцата на лево вентрикуларна дисфункција (за време на целосниот период на третман) била поголема во групата третирана со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел (7,5%) во споредба со групата лекувана со trastuzumab и доцетаксел (1,9%). Забележан е еден случај на симптоматска лево вентрикуларна дисфункција во групата третирана со pertuzumab и trastuzumab.

Во студијата за неoadјувантент третман наречена TRYPHAENA, инциденцата на лево вентрикуларната дисфункција (во текот на целосниот период на третман) изнесувала 8,3% кај групата третирана со pertuzumab плус trastuzumab и FEC (5-флуороурацил, епирубин, циклофосфамид), а потоа со pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел, 9,3% во групата третирана со pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел после терапија со FEC и 6,6% во групата третирана со pertuzumab во комбинација со TCH (доцетаксел, карбоплатин и trastuzumab). Инциденцата на симптоматска лево вентрикуларна дисфункција (конгестивна срцева слабост) изнесувала 1,3% во групата третирана со pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел по FEC (не се вклучени пациенти кај кои симптоматската лево вентрикуларна дисфункција настапила во текот на третманот со FEC пред примањето на pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел), и исто толку 1,3% во групата третирана со pertuzumab во комбинација со TCH. Симптоматска дисфункција на левата комора не настапила кај ниту еден пациент подложен на третман со pertuzumab плус trastuzumab и FEC, проследен со третман со pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел.



За време на периодот на неoadјувант третман во студијата BERENICE, инциденцата на симптоматска лево вентрикуларна дисфункција од NYHA III/IV степен (конгестивна срцева слабост според верзијата 4 на NCI-CTCAE) изнесувала 1,5% за групата третирана со интензивирани дози (анг. dose dense) на доксорубин и циклофосфамид (протокол AC), а потоа со pertuzumab плус trastuzumab и паклитаксел и 0% (не се јавила кај ниту еден пациент) во групата третирана со FEC, а потоа со pertuzumab во комбинација со trastuzumab и доцетаксел. Инциденцата на асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција (намалување на ејекциската фракција според верзијата 4 на NCI-CTCAE) изнесувала 7% во групата третирана со интензивирани дози на протоколот AC, а потоа со pertuzumab плус trastuzumab и паклитаксел и 3,5% во групата третирана со FEC, а потоа pertuzumab во комбинација со trastuzumab и доцетаксел.

Во студијата APHINITY, инциденцата на симптоматска срцева слабост (NYHA III или IV степен), со пад на LVEF од најмалку 10 процентни поени од почетната вредност и на вредност < 50%, изнесувала <1% (0,6% од пациентите третирани со pertuzumab и 0,3% од пациентите кои примале плацебо). Меѓу пациентите со симптоматска срцева слабост, на крајниот датум на собирање на податоци, забележано е заздравување кај 46,7% од пациентите третирани со pertuzumab и 57,1% од пациентите третирани со плацебо (дефинирано како LVEF > 50% при 2 последователни мерења). Поголемиот дел од настаните биле пријавени кај пациенти третирани со антрациклини. Асимптоматско или благо симптоматско (NYHA II степен) намалување на LVEF од најмалку 10 процентни поени од почетната вредност и на вредност < 50% било пријавено кај 2,7% од пациентите третирани со pertuzumab и 2,8% од пациентите третирани со плацебо, при што на крајниот датум на собирањето на податоците, заздравување е забележано кај 79,7% од пациентите третирани со pertuzumab и 80,6% од пациентите третирани со плацебо.

Реакции на инјектирање/инфузија

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, реакција на инјектирање/инфузија била дефинирана како било каква системска реакција пријавена во рок од 24 часа по администрација на Phesgo или интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab (погледнете ги деловите 4.2 и 4.4).

Реакции на инјектирањето биле пријавени кај 0,8% од пациентите третирани со Phesgo, додека реакции на инфузијата биле пријавени кај 10,7% од пациентите третирани со интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab. Повеќето од системските реакции на инјектирањето/инфузијата кои биле забележани со Phesgo или интравенските формулации на pertuzumab и trastuzumab биле треска, пирексија или повраќање.

Реакциите на местото на инјектирање, кои биле дефинирани како било какви локални реакции пријавени во рок од 24 часа по администрацијата на Phesgo, биле пријавени кај 14,9% од пациентите третирани со Phesgo и сите биле од 1 или 2 степен. Повеќето од пријавените локални реакции на местото на инјектирање забележани при третман со Phesgo биле болка на местото на инјектирање или еритема на местото на инјектирање.

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталните студии, реакција поврзана со администрација била дефинирана како секој настан пријавен како хиперсензитивност, анафилактичка реакција, акутна реакција на инфузија или синдром на ослободување на цитокини што се јавил за време на инфузијата или истиот ден кога била администрирана инфузијата. Во пивоталната студија CLEOPATRA, иницијалната доза на pertuzumab била администрирана еден ден пред да бидат администрирани trastuzumab и



доцетакселот со цел да се овозможи испитување на реакциите поврзани со pertuzumab. Првиот ден кога се администрирал само pertuzumab, вкупната зачестеност на реакциите на инфузијата изнесувала 9,8% во плацебо-третираната група и 13,2% во групата третирана со pertuzumab, при што најголем дел од реакциите биле лесни или умерени. Најчестите реакции на инфузијата ($\geq 1,0\%$) во групата третирана со pertuzumab биле пирексија, треска, замор, главоболка, астенија, хиперсензитивност и повраќање.

За време на вториот циклус кога сите лекови биле администрирани на ист ден, најчестите реакции на инфузијата ($\geq 1,0\%$) во групата третирана со pertuzumab биле замор, хиперсензитивност на лекови, дисгезија, хиперсензитивност, мијалгија и повраќање (погледнете го делот 4.4)

Во неоадјувантните и адјувантните студии, pertuzumab бил администриран во истиот ден заедно со другите студиски третмани во сите циклуси. Реакции на инфузија се јавиле кај 18,6%-25,0% од пациентите на првиот ден од администрацијата на pertuzumab (во комбинација со trastuzumab и хемотерапија). Видот и сериозноста на настаните биле во согласност со оние забележани во CLEOPATRA, при што повеќето реакции биле лесни или умерени по сериозноста.

Реакции на хиперсензитивност/анафилакса

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, вкупната фреквенција на пријавени реакции на хиперсензитивност/анафилакса, поврзани со HER2-наочената терапија изнесувал 1,6% кај пациенти кои примале Phesgo и 1,2% кај пациенти третирани со интравенска формулација на pertuzumab и trastuzumab, при што ни една реакција не била од 3-4 степен според NCI-CTCAE (верзија 4.0). Реакција на хиперсензитивност/анафилакса е забележана кај еден пациент за време или веднаш по првиот циклус на Phesgo, што довело до прекинување на третманот (погледнете ги деловите 4.2 и 4.4).

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студија CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, вкупната зачестеност на реакции на хиперсензитивност/анафилакса кои биле пријавени од страна на истражувачите за време на целиот третман изнесувала 9,3% во групата која примала плацебо и 11,3% во групата третирана со pertuzumab, од кои 2,5% односно 2,0% биле од 3-4 степен според NCI-CTCAE, соодветно. Кај вкупно 2 пациенти кои примиле плацебо и кај вкупно 4 пациенти кои примиле pertuzumab биле пријавени настани кои истражувачот ги опишал како анафилакса (погледнете го делот 4.4).

Севкупно, повеќето реакции на преосетливост биле благи до умерено тешки и се повлекле за време на третманот. Врз основа на модификациите врз третманот направени во тек на студиите, за повеќето реакции се смета дека се секундарна последица од инфузијата со доцетаксел.

Во неоадјувантните и адјувантните студии, настаните преосетливост/анафилакса биле во согласност со оние забележани во клиничката студија CLEOPATRA. Во студијата NEOSPHERE, анафилакса се јавила кај двајца пациенти од групата лекувана со лековите pertuzumab и доцетаксел. Во студиите TRYNAEVA и APHINITY, вкупната зачестеност на преосетливост/анафилакса била најголема во групата која била третирана со pertuzumab и TCH (13,2% и 7,6%, соодветно) а 2,6% односно 1,3% од настаните, биле од 3-4 степен според NCI-CTCAE.

Фебрилна неутропенија

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, фебрилна неутропенија се појавила кај 6,5% од пациентите третирани со Phesgo и 5,6% од пациентите кои примале интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab.

Како и во пивоталните студии за интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab, во кои инциденцата на фебрилна неутропенија е поголема кај пациентите од азиско потекло кои ја примаат оваа терапија (13,0%), инциденцата на фебрилна неутропенија е исто така поголема кај пациентите од азиско потекло кои примаат Phesgo (13,7%).

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студија CLEOPATRA, кај повеќето пациенти во двете испитувани групи се јавила најмалку една епизода на леукопенија (кај 63,0% од пациентите лекувани со лекот pertuzumab и 58,3% од пациентите кои примале плацебо), при што кај повеќето пациенти станувало збор за неутропенија (погледнете го делот 4.4). Фебрилна неутропенија се јавила кај 13,7% од пациентите кои биле третирани со pertuzumab и 7,6% од пациентите кои примале плацебо. Бројот на пациенти од двете групи кај кои се јавила фебрилна неутропенија бил најголем за време на првиот циклус на терапија, а во наредните циклуси постојано се намалувал. Во двете терапевтски групи забележана е зголемена инциденца на појава на фебрилна неутропенија кај пациентите со потекло од Азија во споредба со пациентите од други раси и од други географски подрачја. Помеѓу испитуваните пациенти од азиско потекло, инциденцата на фебрилна неутропенија била повисока во групата третирана со pertuzumab (25,8%), во споредба со групата третирана со плацебо (11,3%).

Во студијата NEOSPHERE, фебрилна неутропенија се јавила кај 8,4% од пациентите кои биле на неoadјувантен третман со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел, во споредба со 7,5% од пациентите од групата третирана со trastuzumab и доцетаксел. Во студијата TRYPHAENA, фебрилна неутропенија е забележана кај 17,1% од пациентите кои неoadјувантно биле третирани со pertuzumab и TCH, како и 9,3% од пациентите кои неoadјувантно биле третирани со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел откако примиле FEC. Во клиничката студија TRYPHAENA, инциденцата на фебрилна неутропенија била повисока кај пациентите кои примиле 6 циклуси од лекот pertuzumab во споредба со пациентите кои примиле 3 циклуси од лекот pertuzumab, независно од примената хемотерапија. Како и во клиничката студија CLEOPATRA, во двете студии за неoadјувантен третман е забележана повисока инциденца на фебрилна неутропенија и неутропенија помеѓу пациентите од азиско потекло во споредба со останатите пациенти. Во студијата NEOSPHERE, фебрилна неутропенија се јавила кај 8,3% од пациентите со азиско потекло неoadјувантно третирани со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел, во однос на 4,0% од пациентите од азиско потекло неoadјувантно лекувани со trastuzumab и доцетаксел.

Во студијата APHINITY, фебрилна неутропенија се јавила кај 12,1% од пациентите третирани со pertuzumab и кај 11,1% од плацебо третираните пациенти. Како и во студиите CLEOPATRA, TRYPHAENA, и NEOSPHERE, повисока инциденца на фебрилна неутропенија била забележана помеѓу пациентите со азиско потекло третирани со pertuzumab споредено со други раси вклучени во студијата APHINITY (15,9% од пациентите третирани со pertuzumab и 9,9% од плацебо третираните пациенти).

Дијареа

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, дијареа се јавила кај 61,7% од пациентите третирани со Phesgo и 59,1% од оние кои примале интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab.



Дијареа ≥ 3 степен е пријавена кај 7,3% од пациентите кои примале Phesgo и 5,2% од пациентите третирани со интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab. Повеќето од пријавените настани биле со сериозност од 1 или 2 степен. Највисоката инциденца на дијареа (од било кој степен) е пријавена за време на периодот на таргетирана терапија и таксанска хемотерапија (57,7% од пациентите кои примале Phesgo и 53,6% од пациентите третирани со интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab) - (погледнете го делот 4.4).

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студија CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, дијареа била забележана кај 68,4% од пациентите третирани со лекот pertuzumab и 48,7% од пациентите кои примиле плацебо (погледнете го делот 4.4). Повеќето настани според тежината биле благи до умерени, а се јавиле во првите неколку циклуси од третманот. Инциденцата на дијареа од 3-4 степен според NCI-CTCAE изнесувала 9,3% кај пациентите третирани со pertuzumab и 5,1% кај пациентите кои примале плацебо. Медијаната на времетраењето на најдолгата епизода на дијареа изнесувала 18 денови кај пациентите третирани со pertuzumab и 8 денови кај пациентите кои примале плацебо. Забележано е дека епизодите на дијареа добро одговараат на проактивен третман со лекови против дијареа.

Во клиничката студија NEOSPHERE, дијареа била забележана кај 45,8% од пациентите кои биле неoadјуватно третирани со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел, во споредба со 33,6% од пациентите лекувани со trastuzumab и доцетаксел. Во клиничката студија TRYPHAENA, била забележана дијареа кај 72,3% од пациентите неoadјуватно третирани со pertuzumab и TCH во споредба со 61,4% од пациентите кои неoadјуватно биле третирани со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел после FEC. Во двете студии, повеќето настани биле умерени до благи според тежината.

Во студијата APHINITY, повисока инциденца на дијареа била пријавена во групата третирана со pertuzumab (71,2%) во споредба со групата третирана со плацебо (45,2%). Дијареа од > 3 степен била пријавена кај 9,8% од пациентите во групата третирана со pertuzumab наспроти 3,7% кај пациентите од плацебо групата. Поголемиот дел од пријавените настани по сериозност биле од 1 или 2 степен. Највисока инциденца на дијареа (од сите степени) била пријавена за време на целна терапија + период на хемотерапија со таксани (61,4% од пациентите во групата која примала pertuzumab наспроти 33,8% од пациентите во плацебо групата). Инциденцата на дијареа била многу пониска по прекин на хемотерапијата, и афектирала 18,1% од пациентите во групата која примала pertuzumab наспроти 9,2% од пациентите во плацебо групата во пост-хемотерапискиот период на таргетираната терапија.

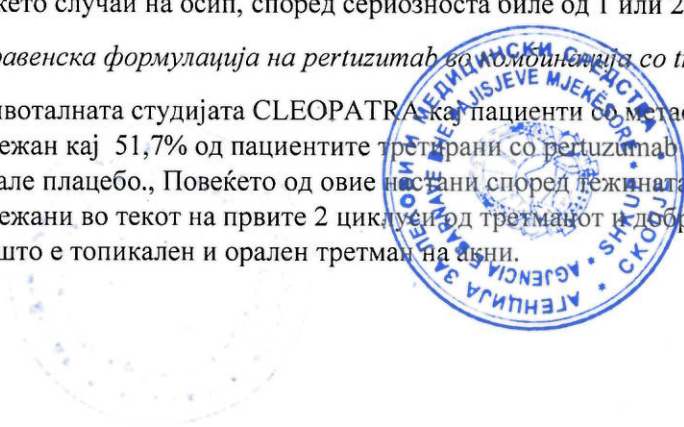
Осип

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, осип се појавил кај 18,1% од пациентите третирани со Phesgo и 21,8% од пациентите кои примале интравенска формулација на pertuzumab и trastuzumab. Повеќето случаи на осип, според сериозноста биле од 1 или 2 степен.

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студија CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, осип бил забележан кај 51,7% од пациентите третирани со pertuzumab и кај 38,9% од пациентите кои примале плацебо. Повеќето од овие настани според тежината биле од степен 1 или 2, и биле забележани во текот на првите 2 циклуси од третманот и добро одговарале на стандарден третман, како што е топикален и орален третман на осип.



Во студијата NEOSPHERE, осип бил забележан кај 40,2% од пациентите неoadјуватно лекувани pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел во споредба со 29,0% од пациентите лекувани со trastuzumab и доцетаксел. Во студијата TRYPHAENA, осип бил забележан кај 36,8% од пациентите неoadјуватно лекувани со pertuzumab и TCH и кај 20,0% од пациентите неoadјуватно лекувани со лекот pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел после FEC. Инциденцата на осип била поголема кај пациентите кои примале pertuzumab во времетраење од 6 циклуси во споредба со пациентите кои примиле pertuzumab во времетраење од три циклуси, независно од тоа дали примиле хемотерапија.

Во студијата APHINITY, осип како несакан настан се појавил кај 25,8% од пациентите од групата која примала pertuzumab, напроти 20,3% од пациентите од плацебо групата. Повеќето од настаните со осип биле од 1 или 2 степен.

Лабораториски отстапки

Phesgo во комбинација со хемотерапија

Во пивоталната студија FEDERICA, инциденцата на неутропенија од 3-4 степен, класифицирана според NCI-CTCAE v.4 била еднаква во двете групи на третман (14,5% од пациентите кои примале Phesgo и 13,9% од пациентите третирани со интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab).

Интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и хемотерапија

Во пивоталната студијата CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, инциденцата на неутропенија според NCI-CTCAE v.3 од 3-4 степен била подеднаква во двете терапевтски групи (кај 86,3% од пациентите третирани со pertuzumab и 86,6% од пациенти кои примале плацебо, вклучувајќи и неутропенија од 4 степен кај 60,7% од пациентите лекувани со pertuzumab и 64,8% кај пациенти кои примале плацебо).

Во студијата NEOSPHERE, инциденцата на неутропенија според NCI-CTCAE v.3 од 3-4 степен изнесувала 74,5% кај пациенти неoadјуватно третирани со pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел во споредба со 84,5% од пациентите третирани со trastuzumab и доцетаксел, вклучувајќи и неутропенија од 4 степен кај 50,9% односно 60,2% од случаите. Во студијата TRYPHAENA, инциденцата на неутропенија според NCI-CTCAE од 3-4 степен изнесувала 85,3% кај пациенти неoadјуватно третирани со pertuzumab заедно со TCH и 77,0% кај пациенти кои неoadјуватно примиле pertuzumab, trastuzumab и доцетаксел после FEC, вклучувајќи и неутропенија од 4 степен во 66,7%, односно 59,5% од случаите.

Во студијата APHINITY, инциденцата од NCI-CTCAE v.4 неутропенија од 3-4 степен била пријавена кај 40,6% од пациентите третирани со pertuzumab, trastuzumab и хемотерапија споредено со 39,1% кај пациенти третирани со плацебо, trastuzumab и хемотерапија, вклучително 28,3% и 26,5% со неутропенија од 4 степен, соодветно.

Имуногеност

Како и кај сите терапевтски протеини, кај пациентите третирани со Phesgo може да дојде до имунолошки одговор кон pertuzumab и тразузумаб.

Во студијата FEDERICA, инциденцата на развој на антитела кон pertuzumab и trastuzumab за време на третманот изнесувала 6.1 % (15/245) и 0,4% (1/245), соодветно, кај пациенти третирани со интравенски формулации на pertuzumab и trastuzumab. Помеѓу пациентите кој биле тестирани позитивни на ант- pertuzumab антитела, неутрализирачки анти- pertuzumab антитела биле забележани кај 2 пациенти.



Инциденцата на анти- pertuzumab и анти- trastuzumab антитела забележана во било кое време (вклучително и почетокот) била 10.3 % (26/252) и 1.2 % (3/252), соодветно, кај пациенти третирани интравенски со pertuzumab and trastuzumab. Меѓу тие пациенти, неутрализирачки анти- pertuzumab антитела биле забележани кај 3 пациенти.

Инциденцата на развој на антитела кон pertuzumab, trastuzumab и ворхијалуронидаза алфа за време на третманот изнесувала 8.3 % (20/241), 1.7 % (4/241) и 3.8 % (9/238), соодветно, кај пациенти кои примале Phesgo. Меѓу тие пациенти, биле откриени неутрализирачки антитела кон pertuzumab кај 2 пациенти и неутрализирачки антитела кон тразузумаб кај еден пациент.

Инциденцата на антитела кон pertuzumab, trastuzumab и ворхијалуронидаза алфа откриени во било кое време (вклучувајќи го и почетокот на студијата) изнесувала 12.1 % (30/248), 3.2 % (8/248) и 9 % (22/245), соодветно кај пациенти кои примаат Phesgo. Меѓу тие пациенти, биле откриени неутрализирачки антитела кон pertuzumab кај тројца пациенти и неутрализирачки антитела кон trastuzumab кај еден пациент и неутрализирачки анти- ворхијалуронидаза алфа антитела биле забележани кај еден пациент.

Клиничкото значење на развојот на антитела кон pertuzumab, trastuzumab и ворхијалуронидаза алфа по третманот со Phesgo е непознато.

Префрлување на третман од интравенозен pertuzumab и trastuzumab на Phesgo (или обратно)

Студијата MO40628 ја испитувала безбедноста на префрлувањето од интравенозен pertuzumab и trastuzumab на супкутан Phesgo (група А) и обратно (група В) со примарна цел да се евалуира преференцата на пациентот за Phesgo (видете дел 5.1 за детали на студискиот дизајн).

Помеѓу пациентите од студиската група А, инциденцата на несакани дејства за време на циклусите 1-3 (интравенозен третман) била 77.5 % (62/80 пациенти) споредено со циклус 4-6 (супкутан третман) која била 72.5 % (58/80 пациенти).

Помеѓу пациентите во студиската група В, инциденцата на несакани дејства за време на циклус 1-3 (супкутан третман) била 77.5 % (62/80 пациенти) споредено со циклус 4-6 (интравенозен третман) која била 63.8 % (51/80 пациенти), главно заради повисоката инциденца на локалните реакции на местото на инјекција (сите со степен 1 или 2) за време на администрација со Phesgo. Стапките на сериозни несакани дејства пред замена (циклус 1-3), со степен 3 како и прекин на третманот заради несакани дејства бил низок (<6 %) и сличен со стапките на несакани дејства по префрлувањето (циклус 4-6).

Не биле пријавени несакани дејства со степен 4 или 5.

Повозрасни пациенти

Во студијата FEDERICA, генерално, не биле забележани разлики во безбедноста на Phesgo помеѓу пациентите на возраст од ≥ 65 години и < 65 години.

Меѓутоа, во пивоталните клинички студии со интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab, инциденцата на намален апетит, анемија, губење на тежината,



астенија, дисгезија, периферна невропатија, хипомагнезимија и дијареја била $\geq 5\%$ поголема кај пациенти на возраст ≥ 65 години ($n=418$) отколку кај пациенти помлади од 65 години ($n=2926$).

Достапни се ограничени податоци од клиничките студии за употребата на Phesgo или интравенска формулација на pertuzumab и trastuzumab кај пациенти на возраст над 75 години. Податоците добиени по ставањето на лекот во промет, не укажуваат на никакви разлики во безбедноста на pertuzumab во комбинација со trastuzumab кај пациенти на возраст ≥ 65 години, во споредба со пациентите помлади од 65 години.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk>.

4.9 Предозирање

Највисоката испитана доза на Phesgo е 1200 mg pertuzumab/600 mg тразузумаб. Во случај на предозирање, пациентите треба внимателно да се опсервираат за можни знаци или симптоми на несакани дејства и треба да се спроведе соодветен симптоматски третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антинеопластични агенси, моноклонални антитела, АТС ознака: L01XY02.

Механизам на дејство

Phesgo содржи pertuzumab и trastuzumab, кои се одговорни за терапевтскиот ефект на овој лек и ворхијалуронидаза алфа, ензим кој ја зголемува дисперзија и апсорпција на комбинацијата на активни супстанции од формулацијата по супкутаната администрација.

Pertuzumab и trastuzumab се рекомбинантни хуманизирани IgG1 моноклонални антитела кои се насочени кон рецепторот на човечкиот епидермален фактор на раст 2 (HER2). Двете активни супстанции некомпетитивно се врзуваат за различни субдомени на рецепторот HER2 и со комплементарни механизми ја попречуваат сигнализацијата преку овие рецептори:

- Pertuzumab има специфично и насочено дејство врз екстрацелуларниот димеризациски домен (субдомен II) на рецепторот HER2 и на тој начин ја блокира лиганд-зависната хетеродимеризација на рецепторот HER2 со други членови на HER семејството, вклучувајќи го и рецепторот на епидермалниот фактор на раст (EGFR), HER3 и HER4. Како резултат на тоа, pertuzumab го инхибира лиганд-индуцираното интрацелуларно сигнализирање преку две главни сигнални патеки, митоген активиран протеин (MAP) киназа и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Инхибицијата на MAP киназа патеката може да доведе до прекин во растот на клетките, а инхибиција на PI3K патеката може да доведе до апоптоза.
- Trastuzumab се врзува за субдоменот IV на екстрацелуларниот домен на HER2 протеинот и на тој начин ја инхибира HER2 сигнализацијата независна од лиганд, која е одговорна за



пролиферацијата и преживувањето на човечките туморски клетки со прекумерна експресија на HER2.

Покрај тоа, и двете активни супстанции посредуваат во цитотоксичноста зависна од антителата (анг. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro* студиите покажале дека и pertuzumab и trastuzumab посредувана ADCC преференцијално се одвива во туморските клетки со прекумерна експресија на HER2 во споредба со туморските клетки кои немаат зголемена експресија на HER2.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во овој дел се опишува клиничкото искуство со Phesgo (комбинација на фиксни дози на pertuzumab и trastuzumab) и интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab кај пациенти со ран или метастатски карцином на дојка и прекумерна експресија на HER2.

Клиничко искуство со Phesgo кај пациенти со HER2-позитивен карцином на дојка во рана фаза

Клиничкото искуство со Phesgo се заснова на податоци од клиничката студија од фаза III (FEDERICA WO40324) и фаза II од клиничката студија (PHRANCESCA MO40628) изведена кај пациенти со карцином на дојка во рана фаза и прекумерна експресија на HER2. Преголемата експресија на HER2 била утврдена во централна лабораторија и била дефинирана како имунохистохемиски наод (ИНС) со скор 3+ и/или сооднос $\geq 2,0$ добиен преку *in situ* хибридизација (ISH) во студијата опишана во продолжение на текстот.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA е отворена, мултицентрична, рандомизирана студија на неоадјувантна или адјувантна терапија спроведена кај 500 пациенти со оперативен или локално напреднат (вклучително и воспалителен) HER2-позитивен карцином на дојка во рана фаза, со големина на тумор > 2 cm или со зафатеност на лимфните јазли. Пациентите биле рандомизирани да примат 8 циклуси на неоадјувантна хемотерапија со истовремена администрација на 4 циклуси на Phesgo или интравенска формулација на pertuzumab и trastuzumab во интервал од 5.-8. циклус на терапијата. Истражувачите за секој пациент поединечно избрале еден од следниве два неоадјувантни хемотерапевтски третмани

- 4 циклуси доксорубицин (60 mg/m^2) и циклофосфамид (600 mg/m^2) на секои 2 недели, проследено со паклитаксел (80 mg/m^2) еднаш неделно во текот на 12 недели
- 4 циклуси доксорубицин (60 mg/m^2) и циклофосфамид (600 mg/m^2) на секои 3 недели, проследено со 4 циклуси на доцетаксел (75 mg/m^2 во првиот циклус, а потоа 100 mg/m^2 во следните циклуси според одлуката на истражувачот) на секои 3 недели

По хируршкиот зафат, пациентите продолжиле со третман со Phesgo или интравенска формулација на pertuzumab и trastuzumab, во зависност од тоа што примале пред хируршкиот зафат, кои ги примале во дополнителни 14 циклуси, што вкупно чини 18 циклуси на насочена HER2 терапија. Пациентите примале и адјувантна радиотерапија и ендокрина терапија во согласност со локалната пракса. За време на периодот на адјувантен третман, пациентите можеле да преминат од интравенската на супкутаната формулација на trastuzumab, според одлуката на лекарот. Терапијата насочена кон HER2 се применувала на секои 3 недели, како што е прикажано на Табела 3:

Табела 3: Дозирање и примена на лекот Phesgo, интравенска формулација на pertuzumab, интравенска формулација на trastuzumab и супкутана формулација на trastuzumab



Лек	Начин на администрација	Доза	
		Ударна доза	Доза на одржување
Phesgo	супкутана инјекција	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	интравенска инфузија	840 mg	420 mg
Trastuzumab	интравенска инфузија	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	супкутана инјекција	600 mg	

Студијата FEDERICA е дизајнирана за да покаже неинфериорност на концентрациите на најниските серумски концентрации на pertuzumab (C_{trough}) по 7-миот циклус (т.е. пред администрација на дозата во 8-от циклус) со Phesgo во споредба со интравенската формулација на pertuzumab (примарен цел). Во дополнителни секундарни цели се вклучени неинфериорност на C_{trough} на trastuzumab во серумот по 7-миот циклус при употреба на Phesgo во однос на употребата на интравенската формулација на trastuzumab, ефикасност [локално проценет вкупен патолошки потполн одговор, (анг. Locally assessed total pathological complete response, tpCR)] и безбедност. Демографските карактеристики биле добро избалансирани помеѓу двете групи на третман, а медијаната на возраста на пациентите третирани во студијата била 51 година. Поголемиот дел од пациентите биле од белата раса (65,8%) и имале болест позитивна на хормонски рецептори (61,2%) како и зафатени лимфни јазли (57,6%).

За информации поврзани со неинфериорноста на изложеноста на pertuzumab и trastuzumab при употреба на Phesgo, погледнете го делот 5.2. За информации поврзани со безбедносниот профил, погледнете го делот 4.8.

Табела 4 ги прикажува резултатите од анализата на секундарниот цел за процена на -ефикасноста, т.е. tpCR (според локална проценка), која се дефинирала како отсуство на инвазивна болест во дојката и пазувите (ypT0/is, ypN0).

Табела 4: Резиме на вкупен патолошки потполн одговор (tpCR)

	Phesgo (n= 248)	Интравенски pertuzumab + trastuzumab (n= 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Точен 95 % CI за стапката на tpCR ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Разлика во стапката на tpCR (група третирана со супкутана инјекција минус интравенски третирана група)	0,15	
95 % CI за разлика во стапката на tpCR ²	- 8.67 до 8.97	

¹Интервал на доверба за биномен тест на еден примерок со примена на Pearson-Clopper-ова метода

²Во оваа пресметка е користена Nauck-Anderson-ова корекција за континуитет

PHRANCESCA (MO40628)

Студијата MO40628 ја испитува безбедноста на префрлувањето на интравенозен pertuzumab и trastuzumab на супкутан Phesgo и обратно (видете дел 4.8) со примарна цел да се евалуира преференцата на пациентот за интравенозен или супкутан начин на администрација. 85 % од пациентите преферирале супкутан начин на администрација, додека 13,8 % преферирале IV администрација, а 1,2 % не искажале преференца. Од вкупно 160 пациенти кои биле вклучени во оваа, вкрстена студија со 2 студиски групи: 80 пациенти биле рандомизирани во групата А (3

цикуса на интравенозен pertuzumab и trastuzumab следен со 3 циклуси на Phesgo) и 80 пациенти биле рандомизирани во групата В (3 циклуси на Phesgo следени со 3 циклуси на интравенски pertuzumab и trastuzumab). На примарната анализа, средното изложување на адјувантен pertuzumab и trastuzumab (двете и IV и SC администрација) била 11 циклуси (опсег: 6 до 15).

Клиничко искуство со употреба на интравенски pertuzumab во комбинација со trastuzumab кај пациенти со HER2-позитивен карцином на дојка

Клиничкото искуство со примена на интравенска формулација на pertuzumab во комбинација со trastuzumab се заснова на податоци од две рандомизирани студии на неoadјувантен третман од фаза II кај пациенти со карцином на дојка во рана фаза (една е контролираао), една нерандомизирана студија на неoadјувантен третман од фаза II, една рандомизирана студија на адјувантен третман од фаза III и една рандомизирана студија од фаза III и една некомпаративна студија со една гранка од фаза II кај метастатски карцином на дојка. Прекумерната експресија на HER2 била утврдена во централна лабораторија и била дефинирана како имунохистохемиски наод (IHC) со скор 3+ и/или сооднос $\geq 2,0$ добиен преку in situ хибридизација (ISH) во студијата опишана во продолжение на текстот.

Карцином на дојка во рана фаза

Неoadјувантен третман

При неoadјувантни услови, локално напредниот и воспалителниот карцином на дојка се сметаат за високоризични, без оглед на статусот за хормонски рецептори. Големината, стадиумот, статусот на хормонски рецептори и метастази во лимфните јазли треба да се земат во предвид при проценка на ризикот кај карцином на дојка во рана фаза.

Индикацијата за употреба во неoadјувантен третман на карцином на дојка се заснова на покажано подобрување на стапката на патолошки комплетен одговор и трендот за подобро преживување без болест (анг. disease-free survival, DFS), кои, сепак, не потврдуваат или не дозволуваат прецизно одредување на придобивките, земајќи ги предвид долгорочните исходи како што се севкупно преживување (анг. overall survival, OS) или DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE е мултицентрична, мултинационална рандомизирана, контролирана студија со pertuzumab од фаза II, во која учествувале 417 возрасни пациентки со новодијагностициран, карцином на дојка во рана фаза, инфламаторен или локално напреднат HER2-позитивен карцином на дојка (T2-4d, со дијаметар на примарен тумор > 2 cm) кои претходно не биле лекувани со trastuzumab, хемотерапија ниту радиотерапија. Во студијата не биле вклучени пациенти со метастази, билатерлен карцином на дојка, клинички важни фактори на ризик за срцева болест (погледнете го делот 4.4) или LVEF $<55\%$. Повеќето биле пациентките биле помлади од 65 години.

- Пациентите биле рандомизирани за лекување со еден од следниве неoadјувантни протоколи за време на 4 циклуси пред хируршкиот зафат: Trastuzumab плус доцетаксел
- Pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел
- Pertuzumab плус trastuzumab
- Pertuzumab плус доцетаксел



Рандомизацијата била стратифицирана во зависност од типот на карциномот на дојка (операбилен, локално напреден или инфламаторен) и според тоа дали пациентите имале позитивен ER (рецептор за естроген) или PgR (рецептор за прогестерон) статус.

Pertuzumab се администрирал интравенски во почетни дози од 840 mg, а потоа во дози од 420 mg секои три недели. Trastuzumab се администрирал интравенски во почетна доза од 8mg/kg, а потоа во дози од 6mg/kg секои три недели. Доцетакселот се администрирал интравенски во почетна доза од 75 mg/m², а потоа се администрирал во доза од 75 mg/m² или 100 mg/m² (ако пациентите ја поднесувале дозата) секои три недели. После хируршкиот зафат, сите пациенти примиле 3 циклуси на 5-флуороурацил (600 mg/m²), епирубицин (90 mg/m²) и циклофосфамид (600mg/m²) (FEC), кои биле интравенски администрирани секои три недели, како и trastuzumab интравенски администриран секои три недели до завршување на временски период од година на третман. Пациентите кои пред хируршкиот зафат примиле само pertuzumab плус trastuzumab, дополнително примиле и FEC и доцетаксел после хируршкиот зафат. Примарна цел исход на студијата бил степенот на патолошки комплетен одговор (pCR) во дојките (ypT0/is). Секундарни цели на студијата биле стапка на клинички одговор, стапка на конзервативна хирургија на дојка (само за тумори со големина T2-3), преживување без болест и преживување без прогресија на болеста. Дополнително била проценета и стапката на pCR со вклучена зафатеност на лимфните јазли (ypT0/isN0 и ypT0N0).

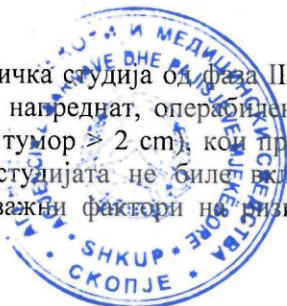
Демографските разлики биле воедначени (медијаната на возраста изнесувала изнесувала 49-50 години, повеќето пациенти биле бели жени (71%)) и сите пациенти биле од женски пол. Вкупно 7% од пациентите имале инфламаторен карцином на дојка, 32% имале локално напреднат карцином на дојка, а 61% имале операбилен карцином на дојка. Приближно половина од пациентите од секоја група имале болест позитивна на хормонски рецептори (која се дефинирала како ER позитивна и/или PgR позитивна).

Резултати за ефикасноста се прикажани во Табелата 4. Забележано е статистички значајно подобрување на степенот на pCR (ypT0/is) кај пациенти лекувани со pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел во однос на оние кои биле лекувани со trastuzumab и доцетаксел (45,8% наспроти 29,0%, p-вредост= 0,0141). Забележан е конзистентен резултат, независно од дефиницијата за pCR. Може да се смета дека разликата во степенот на pCR веројатно ќе биде манифестирана во клиничка значајна разлика кај долгорочните исходи, а таа претпоставка ја потврдуваат и позитивни трендови на преживување без прогресија на болеста (HR=0,69; 95% CI 0,34; 1,40) и преживување без знаци на болеста (HR: 0,60; 95% CI 0,28; 1,27).

Стапките на pCR како и магнитудата на бенефитот од примената на pertuzumab (pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел во споредба со пациенти кои примиле trastuzumab и доцетаксел) биле помали во подгрупата на пациенти со тумор позитивен на хормонски рецептори (разлика на pCR во дојка 6%) отколку во подгрупата на пациенти со тумор негативен на хормонски рецептори (разлика на pCR во дојка од 26,4%). Стапките на pCR биле слични кај пациенти со операбилен карцином на града и кај оние со локално напредната болест. Бројот на пациенти со инфламаторен канцер на дојка бил премногу мал за да може да се донесе било каков цврст заклучок, меѓутоа стапката на pCR била повисока кај пациентите кои примиле pertuzumab плус trastuzumab и доцетаксел.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA е мултицентрична рандомизирана клиничка студија од фаза II во која учествувале 225 возрасни пациентки со HER2-позитивен локално напреднат, операбилен или инфламаторен карцином на дојка (T2-4d; со дијаметар на примарен тумор ≥ 2 cm), кои претходно не примиле trastuzumab, хемотерапија ниту радиотерапија. Во студијата не биле вклучени пациенти со метастази, билатерален канцер на дојки, клинички важни фактори на висок за срцева болест



(погледнете го делот 4.4) или LVEF <55%. Повеќето од пациентките биле помлади од 65 години. Пациентите биле рандомизирани за третман со еден од следниве неoadјувантни протоколи за времето пред хируршки зафат:

- 3 циклуси FEC, после што примиле 3 циклуси доцетаксел, сите истовремено со pertuzumab и trastuzumab
- 3 циклуси само FEC, одделно после тоа примиле 3 циклуси доцетаксел истовремено со trastuzumab и pertuzumab.
- 6 циклуси на TCH во комбинација со pertuzumab.

Рандомизацијата била стратифицирана во зависност од типот на карцином на дојка (операбилен, локално напреднат или инфламаторен) и според тоа дали пациентите имале позитивен ER или PgR статус.

Pertuzumab се администрирал интравенски во почетни дози од 840 mg, а потоа во дози од 420 mg секои три недели. Трастузумабот се администрирал интравенски во почетна доза од 8mg/kg, а потоа во дози од 6mg/kg секои три недели. FEC 5-флуороурацил (500 mg/m²), епирубицин (100 mg/m²) и циклофосфамид (600mg/m²) биле администрирани интравенски секои три недели за време од 3 циклуси. Доцетакселот се администрирал интравенски во почетна доза од 75 mg/m² секои три недели а потоа се администрирал во доза од 75 mg/m² или 100 mg/m² (ако пациентите ја поднесувале дозата). Меѓутоа, во групата третирана со pertuzumab во комбинација со TCH, доцетакселот се администрирал интравенски во дози од 75 mg/m² (не било дозволено да се зголеми дозата), а карбоплатинот (AUC6) се администрирал интравенски секои три недели. После хируршкиот зафат, сите пациенти примале trastuzumab до завршување на една година на лекувањето.

Примарната цел на студијата била безбедноста на срцето за време на неoadјувантното лекување во рамките на студијата. Секундарната цел на студијата бил степенот на pCR во дојките (ypT0/is), преживување без болест (DFS), преживување без прогресија на болеста (PFS) и вкупно преживување (OS).

Демографските разлики биле воедначени (просечна возраст изнесувала 49-50 години, а повеќето пациенти биле бели жени [77%]) и сите пациенти биле од женски пол. Вкупно 6% од пациентите имале инфламаторен карцином на дојка, 25% имале локално напреднат карцином на дојка, а 69% имале операбилен карцином на дојки. Приближно половина од пациентите од секоја група имале болест позитивна на хормонски рецептори (која се дефинирала како ER позитивна и/или PgR позитивна).

При споредбата на публикувани податоци од слични студии со слични протоколи без pertuzumab, во сите 3 третирани групи забележан е висок степен на pCR (погледнете ја Табелата 5). Забележан е конзистентен тренд на резултати, независно од дефиницијата за pCR. Стапката на pCR била пониска во подгрупата на пациенти со тумор позитивен на хормонски рецептори (од 46,2 до 50,0%) отколку кај пациенти со тумор негативен на хормонски рецептори (од 65,0 до 83,8%).

Стапката на pCR била слична кај пациенти со операбилна и оние со локално напредната болест. Биле премалку пациенти со инфламаторен карцином на дојка за да може да се донесе било каков заклучок.



Табела 5: Студии NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (WO22280): преглед на ефикасноста



	NEOSPHERE (W020697)				TRYPHAENA (B022280)		
Параметар	трастузумаб + доцетаксел N= 107	pertuzumab+ trastuzumab+ доцетаксел N= 107	pertuzumab+ trastuzumab N= 107	pertuzumab +доцетаксел N= 96	pertuzumab+ trastuzumab+ FEC→ pertuzumab+ trastuzumab+ доцетаксел N= 73	FEC→ pertuzumab+ trastuzumab+ доцетаксел N= 75	Pertuzumab +TCH N= 77
Стапка на pCR во дојка (ypT0/is) n (%) [95 % CI] 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]
Разлика во степен на pCR ² [95 % CI] ³		+ 16,8 % [3,5; 30,1]	- 12,2 % [- 23,8; - 0,5]	- 21,8 % [- 35,1; - 8,5]	NA	NA	NA
p-вредност (со симесова корекција за СМН тест) ⁴		0,0141 (vs, trastuzumab+ доцетаксел)	0,0198 (vs, trastuzumab+ доцетаксел)	0,0030 (vs, pertuzumab+ trastuzumab+ доцетаксел)	NA	NA	NA
Степен на pCR во дојка и лимфни јазли (ypT0/is N0) n (%) [95 % CI]	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 % CI]	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]
Клинички одговор ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-флуороурацил, епирубин, циклофосфамид; TCH: доцетаксел, сабопратин и trastuzumab; СМН: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95 CI (интервал на доверба) за биномен тест на еден примерок со примена на Pearson-Clopper метода

2. Третман со pertuzumab+trastuzumab+доцетаксел и третман со pertuzumab+trastuzumab се споредува со trastuzumab и доцетаксел, додека пак комбинација доцетаксел+партузамб се споредува со комбинација pertuzumab+trastuzumab+доцетаксел.

3. Приближно 95% CI за разлика помеѓу два степени на одговори со примена на Hauck-anderson метода

4. p-вредност од Cochran-Mantel-Haenszel тест со симесова корекција на мултиплицитет

5. Клинички одговор претставува пациенти со најдобар вкупен одговор, односно целосен или делумен одговор за време на неоадјувантен третан

BERENICE (W029217)

BERENICE претставува нерандомизирана, отворена, мултицентрична, мултинационална, студија од фаза II спроведена на 401 пациент со HER2-позитивен локално напреднат, инфламаторен или карцином на дојка во ран стадиум (со примарен тумор > 2cm во дијаметар или болест со позитивни лимфни јазли).

Студијата BERENICE вклучувала две паралелни групи на пациенти. Пациентите кои се сметале како соодветни за неoadјувантен третман со trastuzumab плус антрациклин/таксен базирана хемотерапија биле прераспределени да примаат една од следните две третмански опции пред хируршки зафат:

- Кохортна група А - 4 циклуси од две неделни интензивирани дози на доксорубицин и циклофосфамид по што следеле 4 циклуси на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и паклитаксел.
- Кохортна група Б - 4 циклуси FEC по што следеле 4 циклуси на pertuzumab во комбинација со trastuzumab и доцетаксел.

По хируршкиот зафат сите пациенти интравенски примале pertuzumab и trastuzumab на секои 3 недели за да комплетираат една година од терапија.

Примарна цел во студијата BERENICE била срцевата безбедност во неoadјувантниот период од студијата. Примарната цел за срцевата безбедност, т.е. инциденцата на лево вентрикуларната дисфункција (LVD) од NYHA степен III/IV и лево вентрикуларна ејекциона фракција (LVEF), била конзистентна со претходните податоци од неoadјувантниот третман (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

Адјувантен третман

Во адјувантни услови според податоците од студијата APHINITY, пациентите со HER2-позитивен карцином на дојка во рана фаза со висок ризик од рецидив се дефинирани како пациенти со позитивни лимфни јазли или хормон рецептор негативна болест.

APHINITY (BO25126)

APHINITY е мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија од фаза III изведена на 4804 пациенти со HER2 позитивен, карцином на дојка во рана фаза кај кои примарниот тумор бил отстранет пред рандомизацијата. Пациентите потоа биле рандомизирани да примаат pertuzumab или плацебо, во комбинација со адјувантен trastuzumab и хемотерапија. Истражувачите одбрале еден од следните антрациклин базирани или неантрациклин базирани хемотераписки режими за индивидуалните пациенти:

- 3 или 4 циклуси на FEC или 5-флуороурацил, доксорубицин и циклофосфамид (FAC), по што следувале 3 или 4 циклуси на доцетаксел или 12 циклуси на паклитаксел администриран на неделно ниво
- 4 циклуси на AC или епирубицин и циклофосфамид (EC), по што следувале 3 или 4 циклуси на доцетаксел или 12 циклуси на паклитаксел администриран на неделно ниво
- 6 циклуси на доцетаксел во комбинација со карбоплатин

Pertuzumab и trastuzumab биле администрирани интравенски (погледнете го делот 4.2) на секои 3 недели почнувајќи на првиот ден од првиот циклус што содржи таксен, во вкупно времетраење од 52 недели (до 18 циклуси) или до рекуренца на болеста, повлекување на согласноста за учество во



студијата или до појава на токсичност која не може да се контролира. Биле администрирани стандардни дози на 5-флуороурацил, епирубицин, доксорубицин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин. По завршување со хемотерапија, пациентите примале радиотерапија и/или хормонска терапија според локалниот клинички стандард.

Примарна цел на студијата било време на преживување без инвазивна болест (анг. *invasive disease-free survival-IDFS*), дефинирано како време од рандомизацијата до првото појавување на ипсилатерален локален или регионален инвазивен рекурентен карцином на дојка, оддалечена рекурентна, контралатерален инвазивен карцином на дојка или смрт од било која причина. Секундарните крајни цели за одредување на ефикасноста биле IDFS, вклучувајќи втор примарен канцер (на друга локација, не на дојка), вкупно преживување (OS), преживување без болест (DFS) интервал без повторување (RFI) и интервал без одалечена рекурентна (DRFI).

Демографските карактеристики биле добро избалансирани меѓу двете групи на третман. Средната возраст била 51 година, а над 99% од пациентите биле жени. Мнозинството од пациентите имале позитивни јазли (63%) и/или хормон рецептор-позитивна болест (64%) и биле од белата раса (71%).

По средно време на следење од 45,4 месеци, студијата APHINITY покажала 19% (HR=0,81; 95% CI 0,66; 1,00 p-вредност 0,0446) намалување на ризикот од рекурентна или смрт кај пациенти рандомизирани да примаат pertuzumab споредено со пациенти рандомизирани да примаат плацебо.

Резултатите за ефикасност од студијата APHINITY се прикажани во Табела 6 и на Слика 1.

Табела 6: Севкупна ефикасност: популација предвидена за третман (анг. intent to treat population-ITP)

	pertuzumab + trastuzumab + хемотерапија N= 2400	плацебо + trastuzumab + хемотерапија N= 2404
Примарна цел		
Преживување без инвазивна болест (IDFS)		
Број (%) на пациенти со настан	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95 % CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-вредност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0446	
3 годишна стапка без појава на настан ² [95 % CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Секундарни цели¹		
IDFS кое вклучува втор примарен карцином (на друга локација, не на дојка)		
Број (%) на пациенти со настан	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-вредност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0430	
3 годишна стапка без појава на настан ² [95 % CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Преживување без болест (DFS)		
Број (%) на пациенти со настан	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-вредност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0327	
3 годишна стапка без појава на настан ² [95 % CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Вкупно преживување (OS)³		
Број (%) на пациенти со настан	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95 % CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-вредност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,4673	
3 годишна стапка без појава на настан ² [95 % CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Клуч за кратенки (Табела 6): HR: Hazard Ratio; CI: Интервал на доверба

¹Сите анализи се стратифицирани по статус на лимфен јазол, верзија на протокол, централно одреден статус на хормонски рецептор и адјувантна хемотерапија.

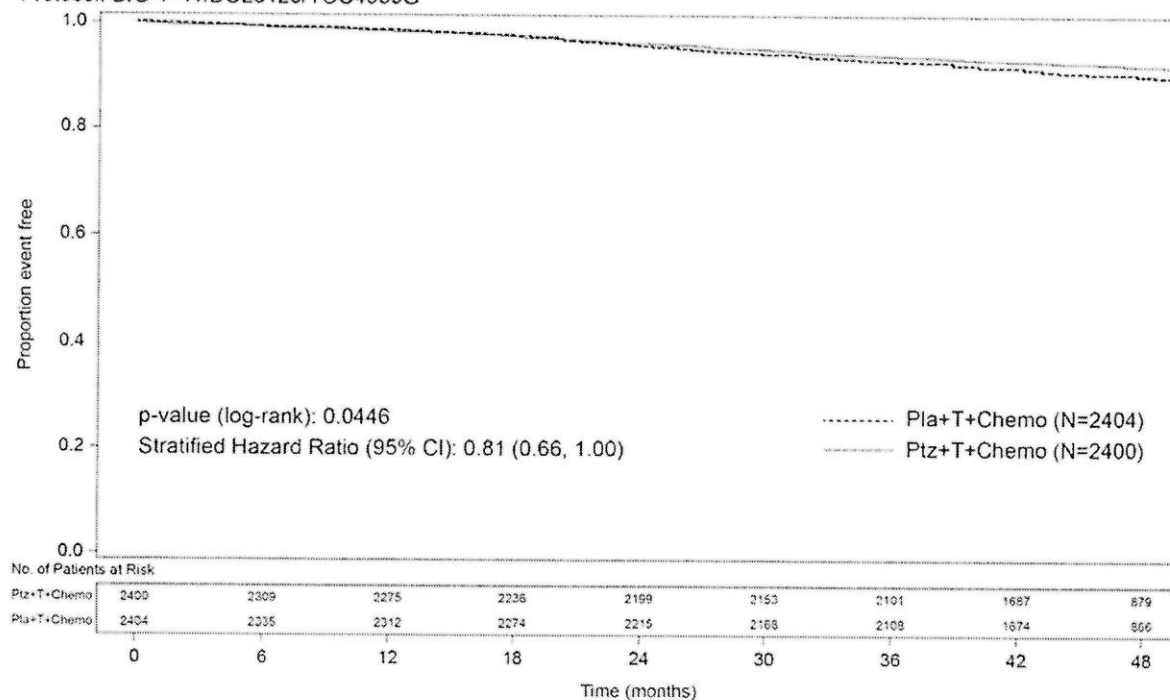


²3-годишна стапка без настан добиени од проценките на Каплан-Маер.

³ Податоци од првата прелиминарна анализа.

Слика 1: Каплан-Маерова крива за преживување без инвазивна болест

Kaplan-Meier Plot of Time to First IDFS Event (Months) by Treatment Regimen, ITT Population
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= преживување без инвазивна болест; CI=интервал на доверба; Plaz=плацебо; Ptz= pertuzumab; T=trastuzumab.

Проценката на IDFS по 4 години изнесувала 92,3% во групата третирана со pertuzumab наспроти 90,6% во групата третирана со плацебо. Во времето на проценката, средно време на следење изнесувало 45,4 месеци.

Резултати од анализа на подгрупите

За време на примарната анализа, придобивките од pertuzumab биле поочигледни кај подгрупите на пациентите со висок ризик од рекурентна: пациенти со лимфен јазол-позитивна или хормон-рецептор-негативна болест (погледнете ја Табелата 7).

Табела 7: Резултати од ефикасност во подгрупи по статус на лимфен и хормон-рецептор статус¹

Популација	Број на настани на IDFS/Вкупно N (%)		Нестратифициран HR (95 % CI)
	pertuzumab + trastuzumab + хемотерапија	плацебо + trastuzumab + хемотерапија	
Нодален статус			
Позитивен	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62, 0,96)
Негативен	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	0,68 (0,48, 1,86)
Хормон-рецептор статус			

Негативен	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Позитивен	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹Анализа на преспецифицирана подгрупа без прилагодување за повеќе споредби, според тоа, резултатите се сметаат за описни. Проценките за стапките на IDFS во подгрупата со позитивни-лимфни јазли биле 92,0% наспроти 90,2% на 3 години и 89,9% наспроти 86,7% на 4 години кај пациенти третирани со pertuzumab наспроти пациенти третирани со плацебо, соодветно. Во подгрупата со негативни-лимфни јазли, проценките на стапките на IDFS биле 97,5% наспроти 98,4% на 3 години и 96,2% наспроти 96,7% на 4 години кај пациенти третирани со pertuzumab, наспроти пациенти третирани со плацебо, соодветно. Во подгрупа на хормон рецептор негативни пациенти, проценките на стапките на IDFS биле 92,8% наспроти 91,2% на 3 години и 91,0% наспроти 88,7% на 4 години кај пациенти третирани со pertuzumab, наспроти пациенти третирани со плацебо, соодветно. Во проценките на подгрупата со хормон рецептор позитивни пациенти, проценките на IDFS биле 94,8% наспроти 94,4% на 3 години и 93,0% наспроти 91,6% на 4 години кај пациенти третирани со pertuzumab наспроти пациенти третирани со плацебо, соодветно.

Исход според проценка на пациентите Patient Reported Outcomes (PRO)

Секундарните цели на студијата вклучувале проценка на општиот здравствен статус споредвидување на пациентот, способноста за изведување на секојдневните улоги и физичката функционалност, како и проценка на симптоми од третманот со користење на прашалниците EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. Во анализите на исходот според проценка на пациентот, разликата од 10 поени се сметала за клинички значајна.

Пронката на скорот на физичката функција на пациентите, општиот здравствен статус и дијареата покажале клинички значајна промена во текот на хемотерапијата во двете третирани групи. Средното намалување од почетното ниво во тој период за физичка функција изнесувало -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) во групата третирана со pertuzumab и -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) во плацебо групата; општиот здравствен статус изнесувал -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) во групата третирана со pertuzumab и -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) во плацебо групата. Резултат во промена на симптомите поврзани со дијареа се зголемил на +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) во групата третирана со pertuzumab наспроти +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) во плацебо групата.

Потоа, во двете групи физичката функција и резултатите од општиот здравствен статус се вратиле на почетните нивоа за време на таргетирањето третман. Симптомите на дијареа се вратиле на почетното ниво по HER2 терапијата во групата третирана со pertuzumab. Додавањето на pertuzumab кон trastuzumab плус хемотерапија не влијаело на целокупната функционалност на пациентите во текот на студијата. Метастатски карцином на дојка

Pertuzumab во комбинација со trastuzumab и доцетаксел

CLEOPATRA (W020698) е мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија од фаза III спроведена врз 808 пациенти со HER2-позитивен метастатски или локално рекурентен нересектабилен карцином на дојка. Во оваа студија не биле вклучени пациенти со клинички значајни фактори на висок ризик (погледнете го делот 4.4). Бидејќи во студијата не биле вклучени пациенти со мозочни метастази, нема податоци за дејството на лекот на мозочните метастази. Достапни се многу малку податоци за пациенти со локално нересектабилен рекурентен карцином. Пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 во група која



примила плацебо+ trastuzumab + доцетаксел или во група која примила pertuzumab + trastuzumab + доцетаксел.

Pertuzumab и trastuzumab биле администрирани во стандардни дози секои 3 недели. Пациентите биле лекувани со pertuzumab и trastuzumab до прогресија на болеста, појава на токсичност која не може да се контролира или сè додека пациентот не побарал повлекување на согласноста за учество во студијата. Доцетакселот бил администриран во почетна доза од 75 mg/m^2 во форма на интравенска инфузија секои три недели во најмалку 6 циклуси. Ако пациентот добро ја поднесувал почетната доза, дозата на доцетакселот можела да се зголеми на 100 mg/m^2 доколку така проценил истражувачот.

Примарната цел на студијата било преживување без прогресија на болеста (PFS) проценета од независно тело за оценување (анг. *independent review facility*, IRF), а дефинирано е како време од датумот на рандомизирање до датумот на прогресија на болеста или смртта (од било која причина) доколку смртта настапила во рамки на период од 18 недели од последната проценка на туморот. Секундарни цели на студијата за проценка на ефикасностс биле вкупно преживување (OS), преживување без прогресија на болеста (според проценка на истражувачот), стапка на објективен одговор (OOR), времетраење на одговор и време до прогресија на симптомите според прашалникот за квалитет на живот FACT BQoL.

Приближно половина од пациентите од секоја терапевтска група имале болест позитивна на хормонски рецептори (дефинирано како ER-позитивна и/или PgR-позитивна) и приближно половина од пациентите од секоја терапевтска група претходно примале адјувантна или неоадјувантна терапија. Повеќето од тие пациенти претходно биле третирани со антрациклини, а 11% од сите пациенти претходно примале trastuzumab. Вкупно 43% од пациентите во двете терапевтски групи претходно биле третирани со радиотерапија. На почетокот на третманот, медијаната на LVEF изнесувала 65,0% (од 50% до 88%) во двете групи.

Резултатите за ефикасноста од студијата CLEOPATRA се сумирани се во Табелата 8. Во групата лекувана со pertuzumab забележано е статистички значајно подобрување на преживувањето без прогресија на болеста според проценката на независно оценувачко тело во споредба со групата која примала плацебо. Резултатите на преживување без прогресија на болеста според проценка од истражувачот биле слични со оние според проценката на независно оценувачко тело.



Табела 8: Резиме на ефикасноста од студијата CLEOPATRA

Параметар	плацебо+ trastuzumab + доцетаксел n= 406	pertuzumab+ trastuzumab + доцетаксел n= 402	HR (95 % CI)	p-вредност
Преживување без прогресија на болеста (независна проценка) – примарна цел *				
Број на пациенти со настанот Медијана во месеци	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Севкупно преживување-секундарна цел**				
Број на пациенти со настанот Медијана во месеци	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Стапка на објективен одговор (ORR)^ - секундарна цел				
Број на пациенти со мерлива болест Пациенти кои постигнале одговор на терапијата***	336 233 (69,3 %)	343 275 (80,2 %)	Разлика во ORR: 10,8 %	0,0011
95 % CI за ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Потполн одговор (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Парцијален одговор (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Стабилна болест (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Прогресивна болест (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Времетраење на одговор †^				
n=медијана во недели 95 % CI за медијаната	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

*Примарна анализа на преживување без прогресија на болеста, конечен датум на собирање на податоци 13 мај 2011

**Завршена анализа на севкупно преживување, конечен датум на собирање на податоци 11 февруари 2014

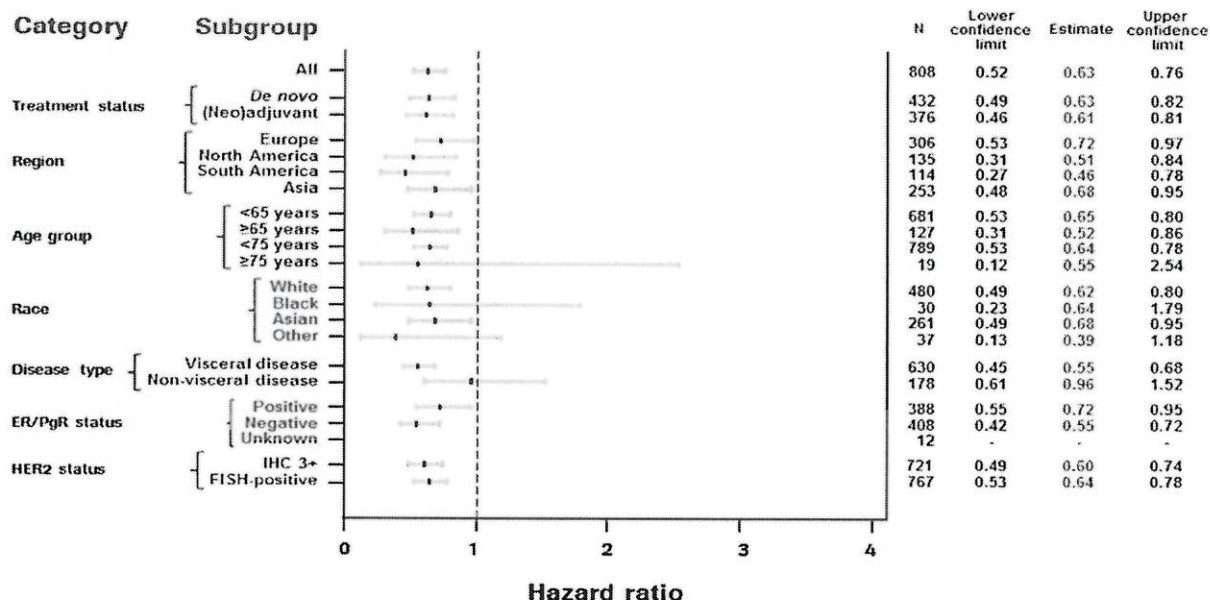
***Пациенти со најдобар севкупен одговор, односно потврден потполн или парцијален одговор според RECIST

† Проценето кај пациенти со најдобар севкупен одговор, односно потврден потполн или парцијален одговор

^Степенот на објективен одговор и траење на одговорот се темелат на оценка на туморот според проценка на независен проценувач.

Забележани се конзистентни резултати во сите однапред одредени подгрупи на пациенти, вклучувајќи ги и подгрупите базирани на стратификација според географско подрачје и според претходен адјувантен/неoadјувантен третман или *de novo* метастатски карцином на дојка (погледнете ја Сликата 2). Post hoc експлоративна анализа покажала дека кај пациентите кои претходно примале trastuzumab (n=88), HR (hazard ratio) за преживување без прогресија на болеста (според проценка на независно проценувачко тело) изнесувал 0,62 (95% CI 0,35; 1,07), додека кај пациенти кои претходно примиле терапија без trastuzumab (n=288) HR изнесувал 0,60 (95% CI 0,43; 0,83).

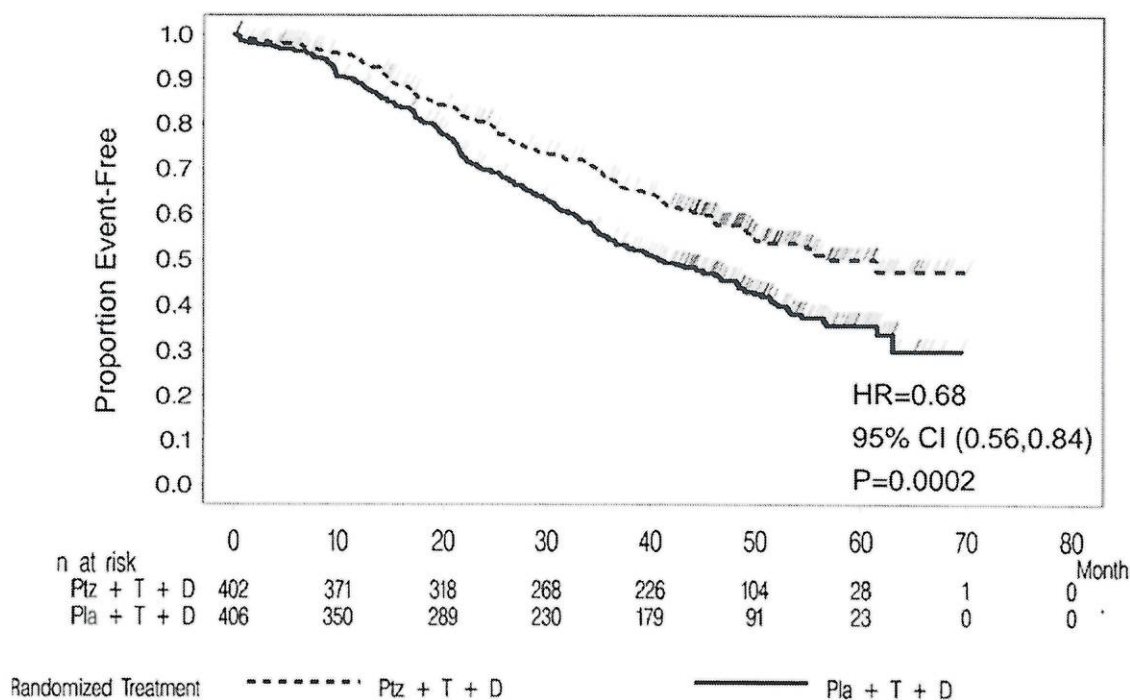
Слика 2: Анализа на преживување без прогресија на болест според проценка на независно оценувачко тело по подгрупи на пациенти



Завршна анализа за вкупно преживување која е поврзана со бројот на настани е спроведена откако починале 389 пациенти (221 во групата која примала плацебо и 168 во групата која била третирана со pertuzumab). Статистички значаен бенефит на вкупно преживување бил забележан (HR 0,68; $p=0,0002$ log-rang тест) во групата третирана со pertuzumab, за време на интерим анализата за проценка на вкупното преживување (спроведена една година после примарната анализа). Средното време до настапување на смртта изнесувало 40,8 месеци во групата која примала плацебо и 56,5 месеци во групата третирана со pertuzumab (погледнете ја Табелата 8, Сликата 3).

Дескриптивната анализа за вкупно преживување извршена на крајот од студијата кога починале 515 пациенти (280 во групата која примала плацебо и 235 во групата која примала pertuzumab) покажала дека статистички значајниот позитивен бенефит врз севкупното преживување во pertuzumab третираната група бил одржлив после средно време) на следење од 99 месеци (HR = 0,69; $p < 0,0001$ log-rang тест; средно времето до смртта: 40,8 месеци [група која примала плацебо] наспроти 57,1 месеци [група третирана со pertuzumab]). Проценето преживување по 8 години, како клучна временска точка, изнесувало 37% во групата која примала pertuzumab и 23% во групата која примала плацебо.

Слика 3:Каплан-Маерова крива на севкупно преживување



HR=hazard ratio, CI=интервал на доверба, Pla=плацебо, Ptz=pertuzumab, T=trastuzumab, D=доцетаксел

Не е утврдена статистичка значајна разлика помеѓу двете истражувани групи од аспект на квалитет на живот поврзан со здравјето на пациентите, проценет врз основа на резултатите од прашалникот FACT-B TOI-PFB.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја откажа обврската да се доставуваат резултатите од студиите со Phesgo во сите подмножества на педијатриска популација на карцином на дојка (погледнете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетичките резултати за проценка на примарната цел: C_{trough} на pertuzumab по 7-от циклус (т.е, пред администрација на дозата во 8-от циклус), индицира неинфериорност на pertuzumab од лекот Phesgo (геометриска средна вредност од 88,7 $\mu\text{g/ml}$) во споредба со pertuzumab за интравенската примена (геометриска средна вредност 72,4 $\mu\text{g/ml}$), со однос на геометриските средини од 1,22 (90% CI: 1,14 - 1,31). Долната граница на двостраниот интервал на доверба од 90% за геометриската средина на односот на концентрациите на pertuzumab од Phesgo и pertuzumab за интравенска примена изнесувала 1,14, што е повисоко од претходно дефинираната гранична вредност од 0,8.

Фармакокинетски резултати за проценка на секундарната цел: C_{trough} на trastuzumab по 7-от циклус (т.е, пред администрација на дозата во 8-от циклус), индицира неинфериорност на trastuzumab

од лекот Phesgo (геометриска средна вредност од 57,5 µg/ml) во однос на trastuzumab за интравенска примена (геометриска средна вредност од 43,2 µg/ml), со однос на геометриските средини од 1,33 (90% CI: 1,24 - 1,43).

Апсорпција

Медијаната на максималната серумска концентрација ($C_{\max}$) на pertuzumab од лекот Phesgo изнесувала 157 µg/ml, а времето до постигнување на максимална концентрација ($T_{\max}$) изнесувало 3,82 дена. Според популационата фармакокинетичка анализа, апсолутната биорасположивост изнесувала 0,712, а брзината на апсорпција од прв ред (K_a) 0,348 (1/ден).

Медијаната на $C_{\max}$ на trastuzumab од лекот Phesgo изнесувала 114 µg/ml, а $T_{\max}$ 3,84 дена. Според популационата фармакокинетичка анализа, апсолутната биорасположивост изнесувала 0,771, а K_a 0,404 (1/ден).

Дистрибуција

Според популационата фармакокинетичка анализа, кај типичен пациент, волуменот на дистрибуција на pertuzumab од Phesgo во централниот компартмент (V_c) изнесувал 2,77 литри.

Според популационата фармакокинетичка анализа, кај типичен пациент, V_c на супкутано администриран trastuzumab изнесувал 2,91 литри.

Биотрансформација

Не се спроведени директни студии за метаболизмот на Phesgo. Антителата првенствено се отстрануваат со катаболизам.

Елиминација

Според популационата фармакокинетичка анализа, клиренсот на pertuzumab од Phesgo изнесувал 0,163 L/ден, а полуживотот на елиминацијата ($t_{1/2}$) изнесувал приближно 24,3 дена.

Според популационата фармакокинетичка анализа, клиренсот на trastuzumab од Phesgo изнесувал 0,111 L/ден. Се проценува дека концентрациите на trastuzumab достигнуваат < 1 µg/ml (приближно 3% од вредноста на $C_{\min,ss}$ предвидени за популацијата односно исплакување (анг, washout) од приближно 97%) кај најмалку 95% од пациентите, 7 месеци по примање на последната доза.

Повозрасни пациенти

Не се спроведени студии за проценка на фармакокинетиката на Phesgo кај повозрасни пациенти.

Во популационите фармакокинетички анализи на pertuzumab од Phesgo и pertuzumab од формулацијата за интравенска администрација, се покажало дека возраста нема значително влијание врз фармакокинетиката на pertuzumab.

Во популационите фармакокинетички анализи на trastuzumab од Phesgo и trastuzumab од формулацијата за интравенска администрација, се покажало дека возраста нема значително влијание врз расположивоста на trastuzumab.

Бубрежно оштетување

Не се спроведени посебни студии за проценка на фармакокинетиката на Phesgo кај пациенти со бубрежно оштетување.



Врз основа на популационите фармакокинетички анализи на pertuzumab од Phesgo и pertuzumab од формулацијата за интравенска администрација, се покажало дека бубрежното оштетување нема значително влијание врз изложеноста на pertuzumab. Меѓутоа, во популационите фармакокинетички анализи биле вклучени само ограничени податоци за примена кај пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција.

Во популационите фармакокинетички анализи на trastuzumab за супкутана односно интравенска примена се покажало дека бубрежното оштетување на влијае на изложеноста на trastuzumab.

Црнодробно оштетување

Не се спроведени формални фармакокинетски студии кај пациенти со оштетување на црниот дроб. Врз основа на популационите фармакокинетските анализи на pertuzumab од Phesgo, лесното оштетување на црниот дроб не влијае на изложеноста на pertuzumab. Меѓутоа, во популационите фармакокинетички анализи биле вклучени само ограничени податоци за примена кај пациентите со лесно оштетување на црнодробната функција. IgG1 молекулите како што се pertuzumab и тразузумабот се катаболизираат од широко распространети протеолитички ензими кои не се ограничени на црнодробното ткиво. Затоа, промените во функцијата на црниот дроб веројатно нема да влијаат на елиминацијата на pertuzumab и тразузумаб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не се спроведени посебни студии за комбинацијата на pertuzumab, trastuzumab и ворхијалуронидаза алфа за супкутана администрација.

Pertuzumab

Не се спроведени посебни студии на животни со кои би се проценил ефектот на pertuzumab врз плодноста. Од студиите за токсичност со повторливи дози на циномоглус мајмуни, не може да се извлече конечен заклучок за штетните ефекти врз машките репродуктивни органи.

Студиите за репродуктивна токсичност се спроведени на бремени женки на циномоглус мајмуни (од 19ти до 50ти ден на гестација) со почетни дози од 30 до 150mg/kg, а после тоа се администрирани дози од 10 до 100 mg/kg секои две недели. Наведените дози довеле до клиничка значајна изложеност која била 2,5 до 20 пати поголема од онаа која се постигнува со примена на препорачана субкутани дози за луѓе, пресметана врз основа на C_{max} . Интравенската администрација на pertuzumab во период од 19тиот до 50тиот ден на гестација (период на органогенеза) била ембриотоксична и предизвикала дозно зависно зголемување на инциденцата на смртност на ембрионот/фетусот помеѓу 25тиот и 70тиот ден на гестација. Инциденцата на загуба на ембрион/фетус кај бремени женки на циномоглус мајмуни кај кои бил администриран pertuzumab изнесувала 33% при доза од 10mg/kg секои две недели, 50% при доза од 30mg/kg секои две недели и 85% при доза од 100mg/kg секои две недели (што е 4 до 35 пати поголема од препорачаната доза за луѓе, пресметана врз основа на C_{max}). После завршени 100 денови гестација, извршен е царски рез и забележано е дека во сите групи кои примале различни дози на pertuzumab, се јавиле олигохидроамнион, намалена релативна тежина на белите дробови и бубрезите како и микроскопски знаци на хипоплазија на бубрегот во склад со одложен развој на бубрегот. Покрај тоа, согласно ограничениот раст на плодот како последица на присуството на олигохидроамнион, забележани се хипоплазија на белите дробови (1 од 6 во групата која примала дози од 30mg/kg и 1 од 2 во групата која примала доза од 100mg/kg), оштетувања на коморниот септум (1 од 6 во групата која примала доза од 30mg/kg), тенок вентрикуларен ѕид (3 од 2 во групата која примала доза од 100mg/kg) и помали оштетувања на скелетот (најворешни, 3 од 6 од групата која примала доза од 30mg/kg). Изложеност на pertuzumab забележана е кај младите од сите испитувани групи, и

тоа во ранг од 29% до 40% од концентрацијата на лекот во серумот на мајката на 100ти ден од гестација.

Супкутаната формулација на pertuzumab (250 mg/kg неделно во период од 4 недели) и интравенската формулација на pertuzumab (до 150 mg/kg неделно до 26 недели) биле добро толерирани кај циномолгус мајмуните (вид со соодветно врзување на антителата за целниот елемент, англ. binding species), со исклучок, развој на дијареа. При третман со интравенски pertuzumab во дози ≥ 15 mg/kg, забележани се повремени полесни епизоди на дијареа. Во една подгрупа на мајмуни, хроничната администрација (26 неделни дози) довела до епизоди на тешка секреторна дијареја. Дијареата била успешно третирана (освен во случај на евтаназија на едно животно кое примало доза од 50 mg/kg) со супуртивна терапија во која била вклучена и интравенска замена на течности.

Trastuzumab

Спроведени се студии за репродуктивна токсичност кај циномолгус мајмуни кај кои биле администрирани интравенски дози на тразузамаб до 16 пати повисоки од дозата од 600 mg која се содржи во лекот Phesgo и се користи како доза за одржување кај луѓе, при што не се пронајдени докази за намалена плодност или штетни ефекти врз фетусот. Преминувањето на trastuzumab преку плацентата е забележано во раната (од 20тиот до 50тиот ден на гестација) и доцната (од 120тиот до 150тиот ден на гестација) фаза на развој на фетусот.

Немало докази за акутна токсичност или токсичност поврзана со повеќекратни дози во студиите со времетраење до 6 месеци, ниту доказ за репродуктивната токсичност во тератолошките студии, студиите за плодност кај женката или студиите за доцна гестациска токсичност/преминување низ плацентата. Trastuzumab не е генотоксичен. Испитувањето на трехалозата, главниот ексципиент во формулацијата на лекот, не покажал токсични ефекти.

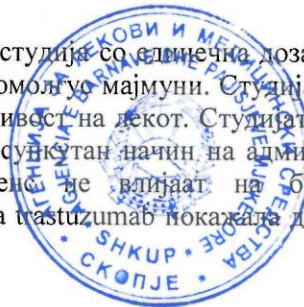
Не се извршени долгорочни студии на животни за да се утврди канцерогениот потенцијал на trastuzumab или неговите ефекти врз плодноста кај мажјаците.

Една студија изведена кај женки циномолгус мајмуни во период на лактација кај кои се администирале интравенски дози на trastuzumab до 16 пати повисоки од дозата на одржување од 600 mg содржана во Phesgo кај луѓето, покажала дека trastuzumab се излачувал во млекото по породувањето. Изложеноста на trastuzumab *in utero* и присуството на trastuzumab во серумот на младенчињата мајмуни не биле поврзани со штетни ефекти врз нивниот раст или развој од раѓањето до возраст од 1 месец.

Хијалуронидаза

Хијалуронидазата е присутна во повеќето ткива во човечкото тело. Неклинички податоци за рекомбинантната хумана хијалуронидаза не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционални студии за токсичност во повторена доза, вклучувајќи ги и безбедносните фармаколошки мерки на исходи. Студиите за репродуктивна токсичност на ворхијалуронидаза алфа укажале на ембрио-фетална токсичност кај глупци при високо ниво на системска изложеност, но не покажале тератоген потенцијал.

Супкутана формулација на trastuzumab била евалуирана во студија со единечна доза кај зајаци и 13-неделна студија за токсичност во повторена доза кај циномолгус мајмуни. Студијата кај зајаци е изведена специфично за да се процени локалната подносливост на лекот. Студијата која траела 13 недели е изведена за да се потврди дека преминот кон супкутан начин на администрација и употребата на ворхијалуронидаза алфа како ексципиент не влијаат на безбедносните карактеристики на trastuzumab. Супкутаната формулација на trastuzumab покажала добра локална и системска подносливост.



6, ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

ворхијалуронидаза алфа
L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
α,α-трехалоза дихидрат
сахароза
L-метионин
полисорбат 20 (E432)
вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Phesgo е раствор подготвен за употреба кој не смее да се меша и разредува со други лекови.

6.3 Рок на употреба

18 месеци.

По преносот од вијала во шприц, лекот е физички и хемиски стабилен 28 дена при температура од 2°C - 8°C и заштитен од светлина, односно 24 часа (вкупно време во вијала и шприц) на собна температура (максимум 30°C) и дифузна дневна светлина.

Бидејќи Phesgo не содржи антимикробни конзерванси, од микробиолошка гледна точка лекот мора веднаш да се администрира. Ако не се администрира веднаш, за времето и условите при кои се чувал пред да се употреби е одговорен корисникот и нормално не би требало да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C, освен ако постапката на подготовка на шприцот не била извршена во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Да не се замрзнува.

Чувајте ја вијалата во надворешното картонското пакување за да ја заштитите од светлина.

За услови на чување на лекот по неговото отворање, погледнете ги деловите 6.3 и 6.6.

6.5 Природа и содржина на пакување



Phesgo 600 mg/600 mg раствор за инјектирање

Пакување од една стаклена вијала од 15 ml изработена од боросиликатно стакло (тип I) и затворена со гумен затворац (ламиниран флуоросмол) која содржи 10 ml раствор со 600 mg pertuzumab и 600 mg trastuzumab.

Капачето е затворено со алуминиумски заштитен прстен и портокалов пластичен flip-off капак.

Phesgo 1200 mg/600 mg раствор за инјектирање

Пакување од една стаклена вијала од 20 ml изработена од боросиликатно стакло (тип I) и затворена со гумен затворац (ламиниран флуоросмол) која содржи 15 ml раствор со 1200 mg pertuzumab и 600 mg trastuzumab.

Капачето е затворено со алуминиумски заштитен прстен и зелен пластичен flip-off капак.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при ракување и отстранување

Пред администрација, Phesgo треба да се прегледа визуелно, како би се потврдило дека лекот не содржи видливи честички и не ја променил бојата. Доколку лекот содржи видливи цврсти честички или ја променил бојата, вијалата треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

Вијалата не смее да се тресе.

За извлекување на растворот Phesgo од вијалата и негово супкутано инјектирање, потребни се шприц, игла за пренос и игла за инјектирање, Phesgo може да се инјектира со хиподермални игли за инјекции со големина од 25-27 G и должина од (3/8'')10 mm до (5/8'')16 mm. Phesgo е компатибилен со не'р'фосувачки челик, полипропилен, поликарбонат, полиетилен, полиуретан, поливинил хлорид и флуориран етилен пропилен.

Од микробиолошка гледна точка, Phesgo мора да се искористи веднаш, бидејќи не содржи антимикробни конзерванси. Ако лекот не се искористи веднаш, подготовката мора да се изврши под контролирани и валидирани асептички услови. По пренесувањето на растворот во шприцот, се препорачува да ја замените иглата за пренесување со заштитно капаче на шприцот за да спречите сушење на растворот во шприцот и влошување на квалитетот на лекот. Шприцот треба да биде означен со отстранлива етикета. Иглата за хиподермална инјекција мора да биде прицврстена на шприцот непосредно пред администрацијата, по што волуменот треба да се прилагоди на 15 ml доколку се администрира Phesgo 1200 mg/600 mg или на 10 ml ако се администрира Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo е само за една употреба. Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје, ул Максим Горки бр 43, тел 02 3103 500

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Phesgo/Фезго 600mg/600mg раствор за инјектирање 11-2584/2 од 26.04.2021

Phesgo/Фезго 1200mg/600mg раствор за инјектирање 11-2585/2 од 26.04.2021



9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОБОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Phesgo/Фезго 600mg/600mg раствор за ињектирање 11-2584/2 од 26.04.2021

Phesgo/Фезго 1200mg/600mg раствор за ињектирање 11-2585/2 од 26.04.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2022

