

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Perjeta 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 14 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml.

Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 3,02 mg περτουζουμάμπης για την αρχική δόση και περίπου 1,59 mg περτουζουμάμπης για τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 6.6).

Η περτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωοθήκες κινεζικού κριητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές προς ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο προς ωχρό κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Το Perjeta ενδείκνυται σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία στην:

- εισαγωγική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο σταδίου καρκίνο του μαστού με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1)
- επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ. παράγραφο 5.1)

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Perjeta ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη σε ενήλικες ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη αντι-HER2 θεραπεία ή χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Perjeta θα πρέπει να ξεκινά μόνο κάτω από την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χορήγηση αντικαρκινικών παραγόντων. Το Perjeta θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας καταρτισμένο στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμες εγκαταστάσεις πλήρους ανάνηψης άμεσα.

Δοσολογία

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με Perjeta πρέπει να έχουν HER2-θετικό όγκο, ο οποίος ορίζεται ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) και/ή λόγο $\geq 2,0$ στη δοκιμασία in situ υβριδισμού (ISH), τα οποία εκτιμώνται με πιστοποιημένη δοκιμασία.

Για να διασφαλιστούν ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα, η δοκιμασία πρέπει να

πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει την πιστοποίηση των διαδικασιών της δοκιμασίας. Για πλήρεις οδηγίες αναφορικά με την εκτέλεση και την ερμηνεία της δοκιμασίας, παρακαλείστε να ανατρέξετε στα φυλλάδια που εσωκλείονται στις επικυρωμένες δοκιμασίες εξέτασης του HER2.

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου της περτουζουμάμπης είναι 840 mg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών, ακολουθούμενα στη συνέχεια από δόση συντήρησης 420 mg κάθε 3 εβδομάδες σε χρονικό διάστημα έγχυσης 30 έως 60 λεπτών. Συνιστάται περίοδος παρακολούθησης 30-60 λεπτών μετά την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης του Perjeta. Η περίοδος παρακολούθησης θα πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από οποιαδήποτε επακόλουθη έγχυση τραστοζουμάμπης ή χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Perjeta και η τραστοζουμάμπη θα πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά και να μην αναμειγνύονται στον ίδιο σάκο έγχυσης. Το Perjeta και η τραστοζουμάμπη μπορούν να χορηγηθούν με οποιαδήποτε σειρά. Όταν χορηγείται με Perjeta, η σύσταση είναι να ακολουθηθεί ένα πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες για τη χορηγούμενη τραστοζουμάμπη είτε:

- ως ΕΦ έγχυση με αρχική δόση εφόδου της τραστοζουμάμπης 8 mg/kg σωματικού βάρους ακολουθούμενα στη συνέχεια από δόση συντήρησης 6 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες.
- ή
- σταθερή δόση υποδόριας τραστοζουμάμπης με ένεση (600 mg) κάθε 3 εβδομάδες ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποια ταξάνη, το Perjeta και η τραστοζουμάμπη θα πρέπει να χορηγούνται πριν από την ταξάνη.

Όταν χορηγείται με Perjeta, η δοσεταξέλη μπορεί να ξεκινήσει στα 75 mg/m² και στη συνέχεια να κλιμακωθεί στα 100 mg/m² βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος και της ανοχής στην αρχική δόση. Εναλλακτικά, η δοσεταξέλη μπορεί να χορηγηθεί στα 100 mg/m² σε ένα πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες από την αρχή, ξανά βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος. Εάν χρησιμοποιείται δοσολογικό σχήμα με βάση την καρβοπλατίνη, η συνιστώμενη δόση για τη δοσεταξέλη είναι 75 mg/m² καθόλη τη διάρκεια (χωρίς κλιμάκωση της δόσης). Όταν χορηγείται με Perjeta στο επικουρικό πλαίσιο, η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg/m² μία φορά κάθε εβδομάδα για 12 εβδομαδιαίους κύκλους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα με βάση την ανθρακυκλίνη, το Perjeta και η τραστοζουμάμπη πρέπει να χορηγούνται μετά την ολοκλήρωση ολόκληρου του δοσολογικού σχήματος της ανθρακυκλίνης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Perjeta θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η θεραπεία με Perjeta και τραστοζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη διαχειρίσιμη τοξικότητα, ακόμη και σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με δοσεταξέλη.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας, το Perjeta θα πρέπει να χορηγείται για 3 έως 6 κύκλους σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, ως μέρος ενός πλήρους θεραπευτικού σχήματος για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, το Perjeta θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη για συνολικό διάστημα ενός έτους (έως 18 κύκλοι ή μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας, όποιο από τα δύο επέλθει νωρίτερα), ως μέρος ενός πλήρους σχήματος για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού και ανεξαρτήτως του χρόνου της χειρουργικής

επέμβασης. Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση ανθρακυκλίνη και/ή ταξάνη. Η χορήγηση του Perjeta και της τραστουζουμάμπης θα πρέπει να ξεκινά την 1η ημέρα του πρώτου κύκλου θεραπείας που περιέχει ταξάνη και θα πρέπει να συνεχίζεται ακόμη σε περίπτωση διακοπής της χημειοθεραπείας.

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Για συστάσεις σχετικά με τις καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1 Συστάσεις αναφορικά με τις καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Χρόνος ανάμεσα σε 2 διαδοχικές εγχύσεις	Perjeta	τραστουζουμάμπη	
		ΕΦ	ΥΔ
< 6 εβδομάδες	Η δόση 420 mg της περτουζουμάμπης πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στη συνέχεια, επαναφέρετε το αρχικό προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα.	Η δόση τραστουζουμάμπης ΕΦ των 6 mg / kg θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στη συνέχεια, επαναφέρετε το αρχικό προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα.	Η σταθερή δόση 600 mg τραστουζουμάμπη ΥΔ πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.
≥ 6 εβδομάδες	Η δόση εφόδου 840 mg της περτουζουμάμπης θα πρέπει να επαναχορηγείται ως έγχυση 60 λεπτών, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 420 mg ΕΦ κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.	Η δόση εφόδου των 8 mg / kg τραστουζουμάμπη ΕΦ πρέπει να επαναχορηγηθεί για περίπου 90 λεπτά, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 6 mg / kg ΕΦ κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.	

Τροποποίηση της δόσης

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης για το Perjeta ή την τραστουζουμάμπη. Για λεπτομέρειες σχετικά με την τραστουζουμάμπη, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (Π.Χ.Π.).

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια περιόδων αναστρέψιμης, επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία, μυελοκαταστολής αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για επιπλοκές ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος. Για τις τροποποιήσεις στη δόση της δοσεταξέλης και της άλλης χημειοθεραπείας, βλέπε τη σχετική Π.Χ.Π.

Αν η θεραπεία με τραστουζουμάμπη διακοπεί, η θεραπεία με Perjeta θα πρέπει να διακοπεί.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Το Perjeta και η τραστουζουμάμπη θα πρέπει να διακοπούν προσωρινά για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση εμφάνισης οποιωνδήποτε σημείων και συμπτωμάτων που δηλώνουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (το Perjeta θα πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί συμπτωματική καρδιακή

ανεπάρκεια, βλέπε παράγραφο 4.4. για περισσότερες λεπτομέρειες).

Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) $\geq 50\%$. Η θεραπεία με Perjeta και τραστοζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση:

- πτώσης του LVEF σε τιμή κάτω του 40%.
- LVEF μεταξύ 40%-45%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μονάδες $\geq 10\%$ της τιμής προ της θεραπείας.

Το Perjeta και η τραστοζουμάμπη μπορούν να συνεχιστούν αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχει επανέλθει σε $> 45\%$ ή σε 40-45%, το οποίο σχετίζεται με διαφορά σε μονάδες $< 10\%$ από τις τιμές προ της θεραπείας.

Ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ μετά την ολοκλήρωση του σκέλους της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη, αν χορηγηθεί). Η χορήγηση του Perjeta και της τραστοζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση:

- πτώσης του LVEF σε τιμή κάτω του 50%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μονάδες $\geq 10\%$ των τιμών προ της θεραπείας.

Η χορήγηση του Perjeta και της τραστοζουμάμπης μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου αν το LVEF έχει επανέλθει σε $\geq 50\%$ ή αν η διαφορά σε μονάδες είναι $< 10\%$ χαμηλότερη σε σχέση με τις τιμές προ της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν παρατηρηθεί συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του Perjeta σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 και < 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας ≥ 65 ετών. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών. Παρακαλούμε δείτε την ενότητα 4.8 για την αξιολόγηση της ασφάλειας του Perjeta στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της περτουζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Perjeta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις για τη δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Perjeta σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει καθιερωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Perjeta στον παιδιατρικό πληθυσμό σε ένδειξη καρκίνου του μαστού.

Μέθοδος χορήγησης

Το Perjeta χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω έγχυσης. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια push ή bolus. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του Perjeta πριν από τη χορήγηση, βλ. παραγράφους 6.2 και 6.6.

Για την αρχική δόση, το συνιστώμενο χρονικό διάστημα έγχυσης είναι 60 λεπτά. Αν η πρώτη έγχυση γίνεται καλά ανεκτή, οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών έως 60 λεπτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στην έγχυση

Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, αν ο ασθενής εκδηλώσει αντίδραση στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Η θεραπεία που περιλαμβάνει οξυγόνο, βήτα αγωνιστές, αντιϊσταμινικά, ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αντιτυρετικά μπορεί να βοηθήσει επίσης στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά, αν ο ασθενής εμφανίσει 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE αντίδραση (αναφυλαξία), βρογχόσπασμο ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας)

Έχουν αναφερθεί μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που μπλοκάρουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένου του Perjeta. Η επίπτωση συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας [LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)] ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με αυτούς υπό θεραπεία με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Οι περισσότερες περιπτώσεις συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε πλαίσιο επικουρικής θεραπείας αναφέρθηκαν για ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία βασισμένη σε ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Perjeta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% πριν από τη θεραπεία, προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% κατά τη διάρκεια της προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστουζουμάμπη, ή καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg/m² δοξορουβικίνης ή άλλης αντίστοιχης.

Εκτιμήστε το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Perjeta και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Perjeta (π.χ. μία φορά κατά την εισαγωγική θεραπεία και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία ή στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλίσετε ότι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίμηση, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερος η διακοπή του Perjeta και της τραστουζουμάμπης, εκτός αν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων.

Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς ατομικά πριν από τη χρήση του Perjeta με μία ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση Perjeta και ανθρακυκλινών από ό,τι κατά τη διαδοχική τους χρήση.

Η διαδοχική χρήση Perjeta (σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και μια ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρροβικίνης ή της δοξορουβικίνης πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Ωστόσο, τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση του Perjeta και μίας ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, το Perjeta χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροβικίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοριουρακίλη, επιρροβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1.). Μόνο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρροβικίνης (έως 300 mg/m²). Σε αυτήν τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση του Perjeta (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC).

Αντιδράσεις στην έγχυση

Το Perjeta έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις στην έγχυση συμπεριλαμβανομένων συμβάντων με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 60 λεπτά μετά από την πρώτη έγχυση και κατά τη διάρκεια και για 30-60 λεπτά μετά από τις επόμενες εγχύσεις του Perjeta. Αν σημειωθεί σημαντική αντίδραση στην έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, και θα πρέπει να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρατηρούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Έχει παρατηρηθεί με το Perjeta σοβαρή υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Perjeta πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξίας) 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE, βρογχόσπασμου ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός των ουδετεροφίλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη επίπτωση της εμπύρετης

ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση βλεννογονίτιδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονίτιδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης.

Διάρροια

Το Perjeta μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταξάνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (<65 ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπισθεί σύμφωνα με τις συνήθειες πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόιμη παρέμβαση με λοπεραμίδη, υγρά και αντικατάσταση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της αγωγής με περτουζουμάμπη εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τεθεί υπό έλεγχο, η αγωγή με περτουζουμάμπη μπορεί να αποκατασταθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές (ΦΚ) αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστοζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη σε μια υπομελέτη 37 ασθενών της τυχαιοποιημένης, βασικής δοκιμής CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, στη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, δεν καταδείχθηκαν στοιχεία αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστοζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτή η απουσία φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης επιβεβαιώθηκε από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα των μελετών NEOSPHERE και APHINITY.

Πέντε μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της περτουζουμάμπης στη φαρμακοκινητική των συγχορηγούμενων κυτταροτοξικών παραγόντων, της δοσεταξέλης, της πακλιταξέλης, της γεμισιταμίνης, της καπεσιταμίνης, της καρβοπλατίνης και της ερλοτινίμπης. Δεν υπήρξαν στοιχεία καμίας φαρμακοκινητικής (ΦΚ) αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και κάποιον από αυτούς τους παράγοντες. Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της περτουζουμάμπης σε αυτές τις μελέτες ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες ενός παράγοντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης Perjeta και για 6 μήνες μετά από την τελευταία δόση περτουζουμάμπης.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση της περτουζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Perjeta δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Επειδή η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και η πιθανότητα να απορροφηθεί και να προκληθεί βλάβη στο βρέφος είναι άγνωστη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Perjeta για την γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.2).

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της

περτουζουμάμπης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus, δεν μπορούσαν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την αρνητική επίδραση στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε σεξουαλικά ώριμες θήλειες πιθήκους cynomolgus που εκτέθηκαν στην περτουζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Βάσει των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, το Perjeta έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Perjeta μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Perjeta έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 6.000 ασθενείς σε μελέτες φάσης I, II και III, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες και οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία κατά κύριο λόγο με Perjeta σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονται οι βασικές δοκιμές CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) και ARHINITY (n=4804) (συγκεντρωτικά στον Πίνακα 2). Η ασφάλεια του Perjeta ήταν γενικά αντίστοιχη σε όλες τις μελέτες, παρόλο που η επίπτωση και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ποίκιλαν ανάλογα με το εάν το Perjeta χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα με αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε Perjeta στο πλαίσιο των εξής βασικών κλινικών δοκιμών:

- CLEOPATRA, στην οποία το Perjeta χορηγήθηκε σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και τραστουζουμάμπη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) και TRYPHAENA (n=218), στις οποίες το Perjeta χορηγήθηκε ως εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού
- ARHINITY, στην οποία το Perjeta χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακυκλίνη η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n=2364)

Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Εφόσον το Perjeta χρησιμοποιήθηκε μαζί με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε αυτές τις δοκιμές, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 30\%$) από τα εν λόγω συγκεντρωτικά δεδομένα ήταν η

διάρροια, η αλωπεκία, η ναυτία, η κόπωση, η ουδετεροπενία και ο έμετος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες 3^{ου}-4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν η ουδετεροπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία.

Πίνακας 2 Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Perjeta σε κλινικές δοκιμές[^] και μετά την κυκλοφορία[†]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρουνχία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έγχυση ^{οο} , *	Υπερευαισθησία ^ο , * Υπερευαισθησία στο φάρμακο ^ο , *	Αναφυλακτική αντίδραση ^ο , *	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών ^{οο}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου [†]
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια Κεφαλαλγία Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη Παραισθησία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ^{**}	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^{**}	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαγη			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας Επίσταξη Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια Υπεζωκοτική συλλογή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία Εξάνθημα Διαταραχές των ονύχων Κνησμός Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία Άλγος στα άκρα			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	<i>Πολύ συχνές</i>	<i>Συχνές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	<i>Σπάνιες</i>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή του βλεννογόνου Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Κόπωση Εξασθένιση	Ρίγη Άλγος Οίδημα		

[^] Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014, ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 24), και από την περίοδο θεραπείας της εισαγωγικής θεραπείας στη μελέτη NEOSPHERE (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας), στη μελέτη TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 3 – 6 στα σκέλη θεραπείας) και από την περίοδο θεραπείας στη μελέτη ARHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Perjeta ήταν 18).

* Ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί.

** Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 4 μελέτες, Η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανακλά τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες.

° Η υπερευαίσθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μία ομάδα όρων.

°° Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, βλ.

«Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» στη συνέχεια.

† ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD)

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η επίπτωση της συμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 4 κύκλους Perjeta ως εισαγωγική θεραπεία, η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta και τραστουζουμάμπη.

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA, η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστουζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με TCH (δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστουζουμάμπη). Η επίπτωση της συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta συν τραστουζουμάμπη και FEC ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD).

Στην περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα

που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστουζουμάμπη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD) στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενο από Perjeta σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η επίπτωση συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από Perjeta συν τραστουζουμάμπη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενο από Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, η επίπτωση της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,8 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι 0,4 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 62,5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 66,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (όπως ορίζεται από 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ανθρακυκλίνη. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 2,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς αυτούς, στο 84,4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και στο 87,0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Η αντίδραση στην έγχυση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, το οποίο εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια μέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση του Perjeta χορηγήθηκε την ημέρα πριν από τη χορήγηση της τραστουζουμάμπης και της δοσεταξέλης για να επιτραπεί η εξέταση των σχετιζόμενων με το Perjeta αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο το Perjeta, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων στην έγχυση να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι συνηθέστερες αντιδράσεις στην έγχυση ($\geq 1,0\%$) στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπερευαισθησία και έμετος.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις στην έγχυση στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta ($\geq 1,0\%$) ήταν κόπωση, δυσγευσία, υπερευαισθησία στο φάρμακο, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, το Perjeta χορηγήθηκε την ίδια μέρα με άλλες υπό μελέτη θεραπείες σε όλους τους κύκλους. Αντιδράσεις στην έγχυση παρουσίασε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης του Perjeta (σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των εν λόγω συμβάντων ήταν αντίστοιχα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA στους κύκλους όπου το Perjeta χορηγήθηκε την ίδια μέρα με την τραστουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες έντασης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0% ήταν 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν ως αναφυλαξία από τον ερευνητή (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης.

Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν αντίστοιχα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα του Perjeta και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta και TCH (13,2% και 7,6% αντίστοιχα) εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα αφορούσε συμβάντα 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE.

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείες εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%).

Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους Perjeta συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους Perjeta, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφότερες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο).

Διάρροια

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε σοβαρότητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους της θεραπείας. Η επίπτωση της διάρροιας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με Perjeta και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διαρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προκαταβολική διαχείριση με

αντιδιαρροϊκούς παράγοντες.

Στη μελέτη NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Σε αμφότερες τις μελέτες, τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση.

Στη μελέτη APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν $1^{\text{ου}}$ ή $2^{\text{ου}}$ βαθμού ως προς την έντασή τους. Η υψηλότερη επίπτωση της διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας+χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Εξάνθημα

Στη βασική μελέτη CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν $1^{\text{ου}}$ ή $2^{\text{ου}}$ βαθμού σε σοβαρότητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους, και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή.

Στη μελέτη NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH, και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η επίπτωση του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους Perjeta συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους Perjeta, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους του Perjeta έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν $1^{\text{ου}}$ ή $2^{\text{ου}}$ βαθμού.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Στη βασική μελέτη CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της ουδετεροπενίας $3^{\text{ου}}$ - $4^{\text{ου}}$ βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία $4^{\text{ου}}$ βαθμού, αντίστοιχα).

Στη μελέτη NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας $3^{\text{ου}}$ - $4^{\text{ου}}$ βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας $4^{\text{ου}}$ βαθμού, αντίστοιχα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας $3^{\text{ου}}$ - $4^{\text{ου}}$ βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Perjeta, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5%

ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού, αντίστοιχα.

Στη μελέτη APHINITY, η επίπτωση ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού κατά την έκδοση 4 των NCI-CTCAE ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η συχνότητα εμφάνισης των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών ήταν τουλάχιστον 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών: μειωμένη όρεξη, αναιμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υπομαγνησιαμία και διάρροια. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση της περτουζουμάμπης δεν έχει προσδιοριστεί. Στις κλινικές μελέτες, εφάπαξ δόσεις άνω των 25 mg/kg (1727 mg) δεν έχουν ελεγχθεί.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να συστήνεται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FD02

Μηχανισμός δράσης

Η περτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει ειδικά στο εξωκυττάριο τμήμα διμερισμού (υποπεριοχή II) του πρωτεϊνικού υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), και, κατά συνέπεια, μπλοκάρει τον εξαρτώμενο από το συνδέτη ετεροδιμερισμό του HER2 με άλλα μέρη της οικογένειας HER, συμπεριλαμβανομένων των EGFR, HER3 και HER4. Κατά συνέπεια, η περτουζουμάμπη αναστέλλει την αρχόμενη από το συνδέτη ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω δύο μείζονων μονοπατιών σηματοδότησης, της ενεργοποιούμενης από τα μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAP) και της φωσφοϊνοσιτιδής 3-κινάσης (PI3K). Η αναστολή αυτών των μονοπατιών σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωση, αντίστοιχα. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη επάγει την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρικός επαγόμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC).

Αν και η περτουζουμάμπη ανέστειλε από μόνη της τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων, ο συνδυασμός περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης αύξησε σημαντικά την αντικαρκινική δράση σε μοντέλα ξενομοσχευμάτων (xenograft) με υπερέκφραση του HER2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Perjeta στον θετικό στο HER2 καρκίνο του μαστού υποστηρίζεται από μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III και από μία μελέτη ενός σκέλους φάσης II σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού, από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες εισαγωγικής θεραπείας φάσης II σε πρώιμο καρκίνο του μαστού (μία ελεγχόμενη μελέτη), μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας φάσης II και μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε συνθήκες επικουρικής θεραπείας.

Η υπερέκφραση του HER2 καθορίστηκε σε κεντρικό εργαστήριο και ορίστηκε ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) ή ως λόγος ενίσχυσης στη δοκιμασία in situ υβριδισμού (ISH) $\geq 2,0$ στις μελέτες που περιγράφονται παρακάτω.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Perjeta σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη

Η μελέτη CLEOPATRA (WO20698) είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 808 ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντικούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου δεν συμπεριλήφθηκαν (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω του αποκλεισμού των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δράση του Perjeta στις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμη τοπικά υποτροπιάζουσα νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη ή Perjeta + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη.

Το Perjeta και η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν στις καθιερωμένες δόσεις σε σχήμα ανά 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με Perjeta και τραστουζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απόσυρση της συγκατάθεσης ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η δόση της δοσεταξέλης μπορούσε να κλιμακωθεί στα 100 mg/m² κατά την κρίση του ερευνητή, αν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως εκτιμήθηκε από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF) και ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της εξέλιξης της νόσου ή του θανάτου

(οποιασδήποτε αιτίας), αν ο θάνατος επήλθε σε διάστημα 18 εβδομάδων από την τελευταία εκτίμηση του όγκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS), η PFS (όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η διάρκεια της ανταπόκρισης και ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής FACT-B.

Οι μισοί περίπου ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα είχαν νόσο θετική για ορμονικούς υποδοχείς (η οποία ορίζεται ως θετική για υποδοχέα οιστρογόνων (ER) και/ή θετική για υποδοχέα προγεστερόνης (PgR)) και οι μισοί περίπου ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και το 11% όλων των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως τραστουζουμάμπη. Σύνολο 43% των ασθενών και στις δύο θεραπευτικές ομάδες είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία. Το διάμεσο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 65,0% (εύρος 50% – 88%), και στις δύο ομάδες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CLEOPATRA συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF) δείχθηκε στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF).

Πίνακας 3: Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη CLEOPATRA

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + δοσεταζέλη n=406	Perjeta+ τραστουζουμάμπη + δοσεταζέλη n=402	HR (95% ΔΕ)	τιμή p
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ανεξάρτητη αξιολόγηση) – κύριο καταληκτικό σημείο*				
Αριθμός ασθενών με συμβάν Διάμεσος αριθμός μηνών	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51, 0,75]	<0,0001
Συνολική επιβίωση – δευτερεύον καταληκτικό σημείο**				
Αριθμός ασθενών με συμβάν* Διάμεσος αριθμός μηνών	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56, 0,84]	0,0002
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)^ - δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Αριθμός ασθενών με μετρήσιμη νόσο	336 233 (69,3%) [64,1, 74,2]	343 275 (80,2%) [75,6, 84,3]	Διαφορά στο ORR: 10,8% [4,2, 17,5]	0,0011
Ανταποκριθέντες***	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
95% ΔΕ για ORR	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Μερική ανταπόκριση (PR)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Σταθερή νόσος (SD)				
Εξελισσόμενη νόσος (PD)				

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο + τραστουζου μάμπη + δοσεταξέλη n=406	Perjeta+ τραστουζου μάμπη + δοσεταξέλη n=402	HR (95% ΔΕ)	τιμή p
Διάρκεια της ανταπόκρισης †^ n = Διάμεσος αριθμός εβδομάδων 95% ΔΕ για τη διάμεση τιμή	233 54,1 [46, 64]	275 87,6 [71, 106]		

*Κύρια ανάλυση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, καταληκτική ημερομηνία: 13 Μαΐου 2011.

** Βασιζόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, καταληκτική ημερομηνία: 11 Φεβρουαρίου 2014.

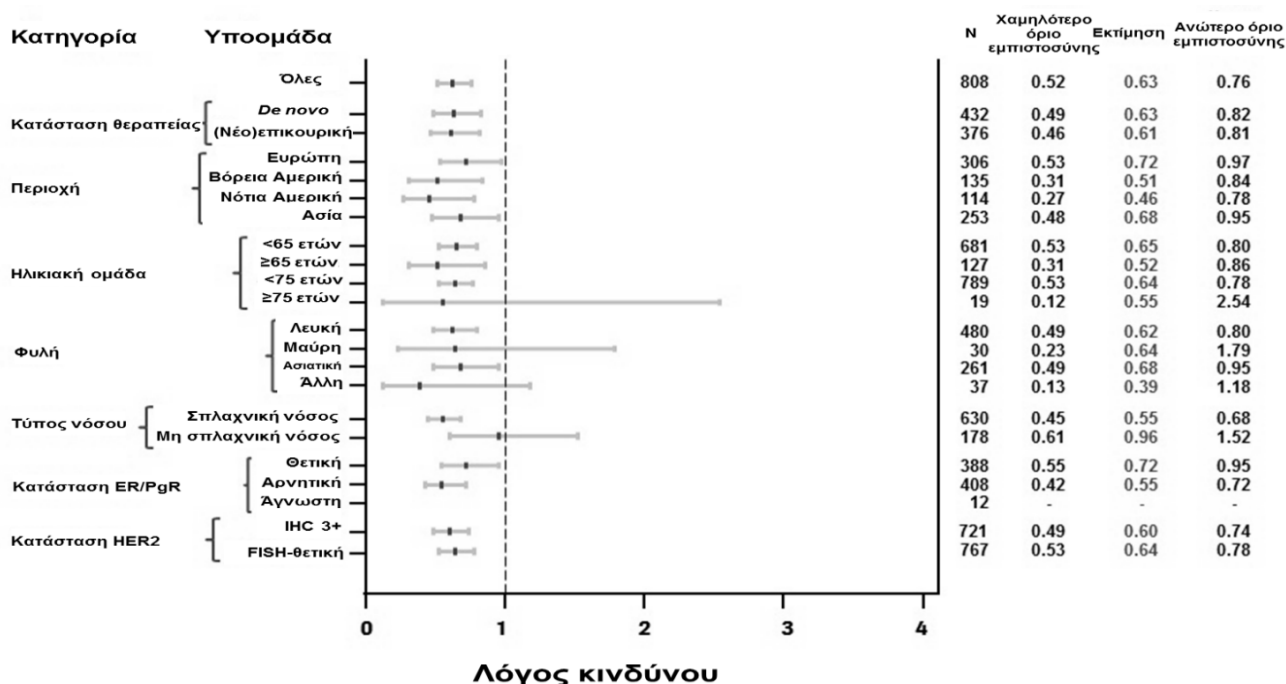
*** Ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση επιβεβαιωμένης πλήρους (CR) ή μερικής (PR) ανταπόκρισης κατά RECIST.

† Αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την πλήρη (CR) ή τη μερική (PR) ανταπόκριση.

^ Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης βασίζονται στις εκτιμήσεις του όγκου σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF).

Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων βάσει των παραγόντων στρωματοποίησης της γεωγραφικής περιοχής και της προηγούμενης επικουρικής/εισαγωγικής θεραπείας ή του de novo μεταστατικού καρκίνου του μαστού (βλ. Εικόνα 1). Μία post hoc διερευνητική ανάλυση έδειξε ότι για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος τραστουζουμάμπη (n = 88), ο λόγος κινδύνου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF) ήταν 0,62 (95% ΔΕ 0,35, 1,07), συγκριτικά με το 0,60 (95% ΔΕ 0,43, 0,83) για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, η οποία δεν περιελάμβανε την τραστουζουμάμπη (n = 288).

Εικόνα 1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF) ανά υποομάδα ασθενών

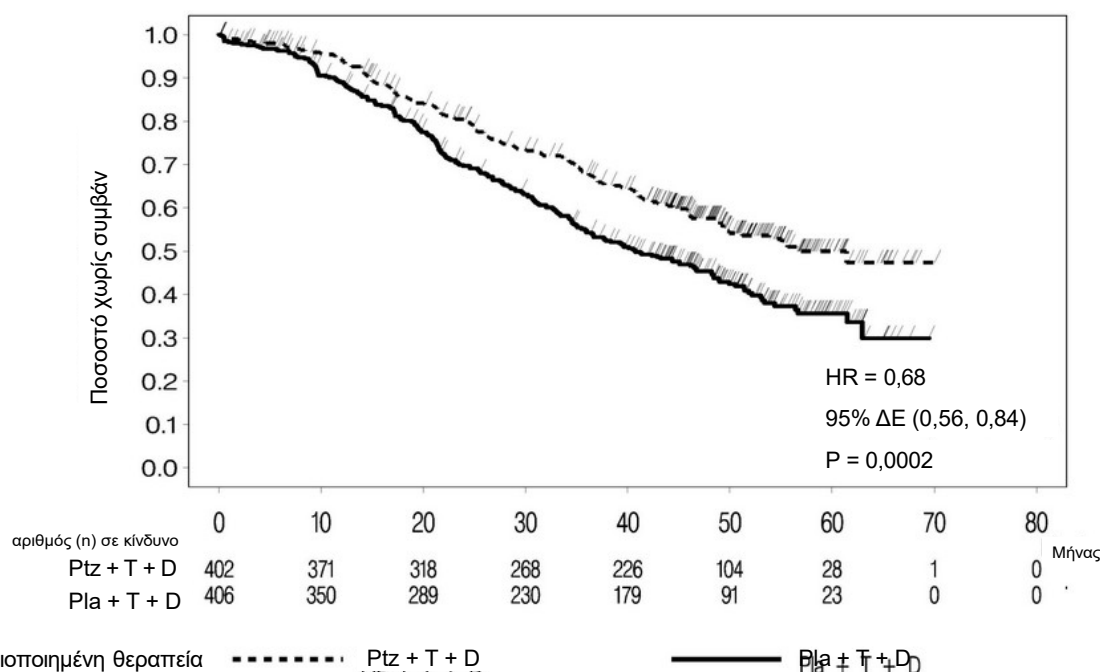


Η βασιζόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) πραγματοποιήθηκε όταν οι 389 ασθενείς είχαν καταλήξει (221 στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 168 στην ομάδα υπό θεραπεία με Perjeta). Το στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση (OS) υπέρ

της ομάδας υπό θεραπεία με Perjeta, το οποίο παρατηρήθηκε προηγουμένως σε μία διάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (η οποία πραγματοποιήθηκε ένα χρόνο μετά την πρωταρχική ανάλυση), διατηρήθηκε (HR 0,68, $p = 0,0002$ έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank test)). Ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο ήταν 40,8 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 56,5 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta (βλ. Πίνακα 3, Εικόνα 2).

Μια περιγραφική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS), που πραγματοποιήθηκε στο τέλος της μελέτης όταν είχαν πεθάνει 515 ασθενείς (280 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 235 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta), έδειξε ότι το στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση (OS) υπέρ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με Perjeta διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 99 μηνών (HR 0,69, $p < 0,0001$ έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης [log-rank test]· διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο 40,8 μήνες [ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο] έναντι 57,1 μηνών [ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta]). Οι εκτιμήσεις επιβίωσης ορόσημο στα 8 έτη ήταν 37% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta και 23% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier της Βασιζόμενης στα Συμβάντα Συνολικής Επιβίωσης



HR= λόγος κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, Pla= Εικονικό φάρμακο, Ptz= περτουζουμάμπη (Perjeta), T= τραστοζουμάμπη (Herceptin), D= δοσεταξέλη.

Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπειών στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σύμφωνα με την εκτίμηση των βαθμολογιών FACT-B TOI-PFB.

Επιπλέον υποστηρικτικές πληροφορίες κλινικών μελετών

BO17929 - μελέτη ενός σκέλους στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Η μελέτη BO17929 ήταν μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι εμφάνισαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραστοζουμάμπη. Η θεραπεία με Perjeta και τραστοζουμάμπη οδήγησε σε ποσοστό ανταπόκρισης 24,2% με 25,8% επιπλέον των ασθενών να εμφανίζει σταθεροποίηση της νόσου διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, υποδεικνύοντας ότι το Perjeta είναι δραστικό μετά από εξέλιξη της νόσου με τραστοζουμάμπη.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Εισαγωγική θεραπεία

Στο πλαίσιο εισαγωγικής θεραπείας, οι τοπικά προχωρημένοι και φλεγμονώδεις καρκίνοι μαστού θεωρούνται υψηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα. Στο πρώιμο στάδιο καρκίνου μαστού, το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός κακοήθειας, η κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα και οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση του κινδύνου.

Η ένδειξη στην εισαγωγική θεραπεία του καρκίνου μαστού βασίζεται στην επίδειξη βελτίωσης στο ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης και τάσεων βελτίωσης στην επιβίωση ελεύθερης νόσου, τα οποία ωστόσο δεν καθιερώνουν ή μετρούν με ακρίβεια όφελος αναφορικά με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως η συνολική επιβίωση ή η επιβίωση ελεύθερης νόσου.

NEOSPHERE (WO20697)

Η μελέτη NEOSPHERE είναι μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης II με το Perjeta και πραγματοποιήθηκε σε 417 ενήλικες γυναίκες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο, πρώιμο, φλεγμονώδη ή τοπικά προχωρημένο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού (T2-4d, πρωτοπαθής όγκος διαμέτρου >2 εκατοστών), οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστουζουμάμπη, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταστάσεις, αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, κλινικά σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4) ή LVEF <55% δεν συμπεριελήφθησαν. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα ακόλουθα σχήματα εισαγωγικής θεραπείας για 4 κύκλους πριν από τη χειρουργική επέμβαση:

- Τραστουζουμάμπη συν δοσεταξέλη
- Perjeta συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη
- Perjeta συν τραστουζουμάμπη
- Perjeta συν δοσεταξέλη.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά τύπο καρκίνο του μαστού (εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή φλεγμονώδη) και θετικότητα σε ER ή PgR.

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 75 mg/ m² ακολουθούμενη από 75 mg/ m² ή 100 mg/ m² (εάν ήταν ανεκτή) κάθε 3 εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 3 κύκλους 5-φθοριουρακίλης (600 mg/m²), επιρουβικίνης (90 mg/m²), κυκλοφωσφαμίδης (600 mg/m²) (FEC) χορηγούμενους ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες, και τραστουζουμάμπης χορηγούμενης ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι τη συμπλήρωση ενός έτους θεραπείας. Οι ασθενείς που είχαν λάβει μόνο Perjeta συν τραστουζουμάμπη πριν από τη χειρουργική επέμβαση έλαβαν στη συνέχεια τόσο FEC όσο και δοσεταξέλη μετά από τη χειρουργική επέμβαση.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) στον μαστό ((ypT0/is). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης, το ποσοστό χειρουργικής επέμβασης συντήρησης του μαστού (μόνο για τους όγκους T2-3), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) και η PFS. Στα επιπλέον διερευνητικά ποσοστά pCR περιλαμβάνονταν η κατάσταση των λεμφαδένων ((ypT0/isN0 και ypT0N0).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα (η μέση ηλικία ήταν 49-50 ετών, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν καυκάσιοι (71%)) και όλες οι ασθενείς ήταν γυναίκες. Συνολικά, το 7% των ασθενών είχε φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, το 32% είχε τοπικά προχωρημένο καρκίνο

του μαστού και το 61% είχε εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. Περίπου οι μισές ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν θετική για ορμονικούς υποδοχείς νόσο (η οποία ορίζεται ως ER-θετική και/ή PgR-θετική).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ποσοστό pCR (ypT0/is) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (45,8% έναντι 29,0%, τιμή $p = 0,0141$). Ανάλογο μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό του pCR. Η διαφορά στο ποσοστό του pCR θεωρείται πιθανό να μεταφράζεται σε κλινικά ουσιαστική διαφορά στις μακροχρόνιες εκβάσεις και υποστηρίζεται από θετικές τάσεις στο PFS (HR 0.69, 95% CI 0.34, 1.40) και στο DFS (HR 0.60, 95% CI 0.28, 1.27).

Τα ποσοστά pCR καθώς και το μέγεθος του οφέλους με το Perjeta (Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη) ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα των ασθενών με όγκους θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς (διαφορά 6% στο pCR στο μαστό) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς για ορμονικούς υποδοχείς όγκους (διαφορά 26,4% στο pCR στο μαστό). Τα ποσοστά του pCR ήταν παρόμοια στους ασθενείς με εγχειρήσιμη έναντι τοπικά προχωρημένη νόσο. Υπήρξαν πολύ λίγοι ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού για να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα αλλά το ποσοστό pCR ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Perjeta συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

TRYPHAENA (BO22280)

Η μελέτη TRYPHAENA είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης II, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 225 ενήλικες γυναίκες ασθενείς με HER2-θετικό τοπικά προχωρημένο, εγχειρήσιμο ή φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού (T2-4d, πρωτοπαθής όγκος διαμέτρου >2 εκατοστών), οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταστάσεις, αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, κλινικά σημαντικούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4) και LVEF < 55% δεν συμπεριελήφθησαν. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ένα από τα τρία σχήματα εισαγωγικής θεραπείας πριν από τη χειρουργική επέμβαση ως εξής:

- 3 κύκλοι FEC ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενους στο σύνολό τους ταυτόχρονα με Perjeta και τραστοζουμάμπη
- 3 κύκλοι μονοθεραπείας με FEC ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενους ταυτόχρονα με τραστοζουμάμπη και Perjeta
- 6 κύκλοι TCH σε συνδυασμό με Perjeta.

Η τυχαιοποίηση διαστρωμάτωθηκε ανά τύπο καρκίνου του μαστού (εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή φλεγμονώδη) και θετικότητα σε ER και/ή PgR.

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Το FEC (5-φθοριοουρακίλη [500 mg/m²], η επιρουβικίνη [100 mg/m²], η κυκλοφωσφαμίδη [600 mg/m²]) χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες για 3 κύκλους. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση ενδοφλέβιας έγχυσης 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες με επιλογή για κλιμάκωση έως τα 100 mg/m² κατά την κρίση του ερευνητή εάν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή. Ωστόσο, στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με Perjeta σε συνδυασμό με TCH, η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στα 75 mg/m² (δεν επιτρέπονταν κλιμάκωση) και η καρβοπλατίνη (AUC 6) χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν τραστοζουμάμπη προκειμένου να συμπληρωθεί ένα έτος θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η καρδιακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της περιόδου εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό pCR στον μαστό (ypT0/is), DFS, PFS και OS.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοσκελισμένα (η μέση ηλικία ήταν 49-50 ετών, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν καυκάσιοι [77%]) και όλες οι ασθενείς ήταν γυναίκες. Συνολικά, το 6% των ασθενών είχε φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, το 25% είχε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού και το 69% είχε εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. Περίπου οι μισές ασθενείς σε έκαστη ομάδα θεραπείας είχαν ER-θετική και/ή PgR-θετική νόσο.

Συγκριτικά με τα δημοσιευμένα δεδομένα για παρόμοια σχήματα χωρίς περτουζουμάμπη, υψηλά ποσοστά pCR παρατηρήθηκαν και στα 3 σκέλη θεραπείας (βλέπε Πίνακα 4). Ανάλογο μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό του pCR που χρησιμοποιήθηκε. Τα ποσοστά pCR ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα ασθενών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 46,2% έως 50,0%) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 65,0% έως 83,8%).

Τα ποσοστά pCR ήταν παρόμοια στους ασθενείς με εγχειρήσιμη και τοπικά προχωρημένη νόσο. Υπήρξαν πολύ λίγοι ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού για να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα.

Πίνακας 4 NEOSPHERE (Μελέτη WO20697) και TRYPHAENA (BO22280): Επισκόπηση αποτελεσματικότητας (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

Παράμετρος	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη N=107	Perjeta + Δοσεταξέλη N=96	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=73	FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=75	Perjeta +TCH N=77
Ποσοστό pCR στο μαστό (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]
Διαφορά στα ποσοστά pCR ² [95% ΔΕ] ³		+16,8 % [3,5, 30,1]	-12,2% [-23,8, -0,5]	-21,8% [-35,1, -8,5]	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
Τιμή p (με διόρθωση Simes για τον έλεγχο CMH) ⁴		0.0141 (έναντι τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	0.0198 (έναντι τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	0.0030 (έναντι Perjeta+ τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Παράμετρος	Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη N=107	Perjeta + Δοσεταξέλη N=96	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=73	FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=75	Perjeta +TCH N=77
Ποσοστό pCR στον μαστό και τους λεμφαδένες (ypT0/isN0) 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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Παράμετρος	Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη N=107	Perjeta + Δοσεταξέλη N=96	Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=73	FEC→ Perjeta+ Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=75	Perjeta +TCH N=77
Κλινική ανταπόκριση ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, TCH: δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστουζουμάμπη, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% ΔΕ για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας μέθοδο Pearson-Clopper.

2. Η θεραπεία με Perjeta + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη και Perjeta + τραστουζουμάμπη συγκρίθηκε με τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη ενώ η θεραπεία Perjeta + δοσεταξέλη συγκρίθηκε με Perjeta + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη.

3. Περίπου 95% ΔΕ για τη διαφορά των δύο ποσοστών ανταπόκρισης χρησιμοποιώντας μέθοδο Hauck-Anderson.

4. Τιμή p από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή πολλαπλότητας Simes.

5. Η κλινική ανταπόκριση αποτυπώνει ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την πλήρη (CR) ή μερική (PR) ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου (στην πρωτοπαθή βλάβη του μαστού).

BERENICE (W029217)

Η μελέτη BERENICE είναι μια μη τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη Φάσης II που πραγματοποιήθηκε σε 401 ασθενείς με HER2-θετικό τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμου σταδίου καρκίνο του μαστού (με πρωτοπαθείς όγκους > 2 cm σε διάμετρο ή νόσο θετική για λεμφαδένες).

Η μελέτη BERENICE περιελάμβανε δύο παράλληλες ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς που θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγική θεραπεία με τραστουζουμάμπη συν χημειοθεραπεία με βάση την

ανθρακυκλίνη / ταξάνη έλαβαν ένα από τα δύο ακόλουθα σχήματα, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ως εξής:

- Κοορτή Α - 4 κύκλοι dose-dense δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης κάθε δύο εβδομάδες, ακολουθούμενοι από 4 κύκλους του Perjeta σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και πακλιταξέλη
- Κοορτή Β - 4 κύκλοι FEC, ακολουθούμενοι από 4 κύκλους Perjeta σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Perjeta και τραστουζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες ενδοφλεβίως, για να ολοκληρώσουν ένα χρόνο θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης BERENICE ήταν η καρδιακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της περιόδου εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της καρδιακής ασφάλειας, δηλαδή η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) της κατηγορίας III / IV κατά NYHA και οι πτώσεις του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), ήταν σύμφωνο με τα προηγούμενα δεδομένα στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

Επικουρική Θεραπεία

Στο επικουρικό πλαίσιο, με βάση τα δεδομένα της μελέτης APHINITY, οι ασθενείς με πρώιμο HER2 θετικό καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής ορίζονται ως αυτοί με νόσο θετική στους λεμφαδένες ή αρνητική στους ορμονικούς υποδοχείς.

APHINITY (BO25126)

Η μελέτη APHINITY είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III σε 4804 ασθενείς με HER2 θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού στους οποίους πραγματοποιήθηκε εξαίρεση του πρωτογενούς όγκου πριν από την τυχαιοποίηση. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν Perjeta ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές επέλεξαν ένα από τα παρακάτω σχήματα χημειοθεραπείας βασισμένα ή μη σε ανθρακυκλίνη για τους επιμέρους ασθενείς:

- 3 ή 4 κύκλοι FEC ή 5-φθοριουρακίλης, δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (FAC), ακολουθούμενοι από 3 ή 4 κύκλους δοσεταξέλης ή από 12 κύκλους εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης
- 4 κύκλοι AC ή επιρουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (EC), ακολουθούμενοι από 3 ή 4 κύκλους δοσεταξέλης ή από 12 κύκλους εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης
- 6 κύκλοι δοσεταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη

Το Perjeta και η τραστουζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβία (βλ. παράγραφο 4.2) κάθε 3 εβδομάδες με έναρξη από την 1^η ημέρα του πρώτου κύκλου θεραπείας που περιείχε ταξάνη, για συνολικά 52 εβδομάδες (έως 18 κύκλοι) ή μέχρι την υποτροπή της νόσου, την αναίρεση της συγκατάθεσης ή τη μη διαχειρίσιμη τοξικότητα. Χορηγήθηκαν συνήθεις δόσεις 5-φθοριουρακίλης, επιρουβικίνης, δοξορουβικίνης, κυκλοφωσφαμίδης, δοσεταξέλης, πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης.

Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και/ή σε ορμονοθεραπεία σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς την εμφάνιση διηθητικής νόσου (IDFS), η οποία ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ως την πρώτη σύστοιχη τοπική ή περιοχική εμφάνιση υποτροπής του διηθητικού καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου διηθητικού καρκίνου του μαστού ή ως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η IDFS, συμπεριλαμβανομένου ενός δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου εκτός του καρκίνου του μαστού, η συνολική επιβίωση (OS), η

επιβίωση χωρίς παρουσία της νόσου (DFS), το χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπή (RFI) και το χρονικό διάστημα χωρίς απομακρυσμένη υποτροπή (DRFI).

Τα δημογραφικά στοιχεία ισοκατανεμήθηκαν επαρκώς μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 51 έτη και οι ασθενείς ήταν γυναίκες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 99%. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε νόσο με θετικούς λεμφαδένες (63%) και/ή θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (64%), και ήταν Καυκάσιοι (71%).

Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 45,4 μηνών, στη μελέτη APHINITY παρουσιάστηκε μείωση του κινδύνου υποτροπής ή θανάτου σε ποσοστό 19% (λόγος κινδύνου [HR] = 0,81, 95% CI 0,66, 1,00 p-τιμή 0,0446) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Perjeta σε σύγκριση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο.

Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 101,2 μηνών (8,4 έτη), στην τρίτη ενδιάμεση ανάλυση OS, ο αριθμός θανάτων σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του Perjeta ήταν 168 θάνατοι [7,0%] σε σύγκριση με 202 θανάτους [8,4%] στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, HR=0,83, 95% CI [0,68, 1,02].

Τα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη APHINITY συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 3.

Πίνακας 5 Συνολική αποτελεσματικότητα: Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT)

	Perjeta + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2400	Εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2404
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς την παρουσία διηθητικής νόσου (IDFS) *		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66, 1,00]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0446	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην ζετία ² [95% CI]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία¹		
IDFS συμπεριλαμβανομένου του δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου εκτός του μαστού*		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68, 0,99]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0430	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην ζετία ² [95% CI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Επιβίωση χωρίς παρουσία της νόσου (DFS) *		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67, 0,98]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0327	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην ζετία ² [95% CI]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Συνολική επιβίωση (OS)**		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% CI]	0,83 [0,68, 1,02]	

Επεξήγηση συντομογραφιών (Πίνακας 5): HR: λόγος κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

* Πρωταρχική ανάλυση επιβίωσης χωρίς εμφάνιση διηθητικής νόσου, ημερομηνία αποκοπής 19 Δεκεμβρίου 2016.

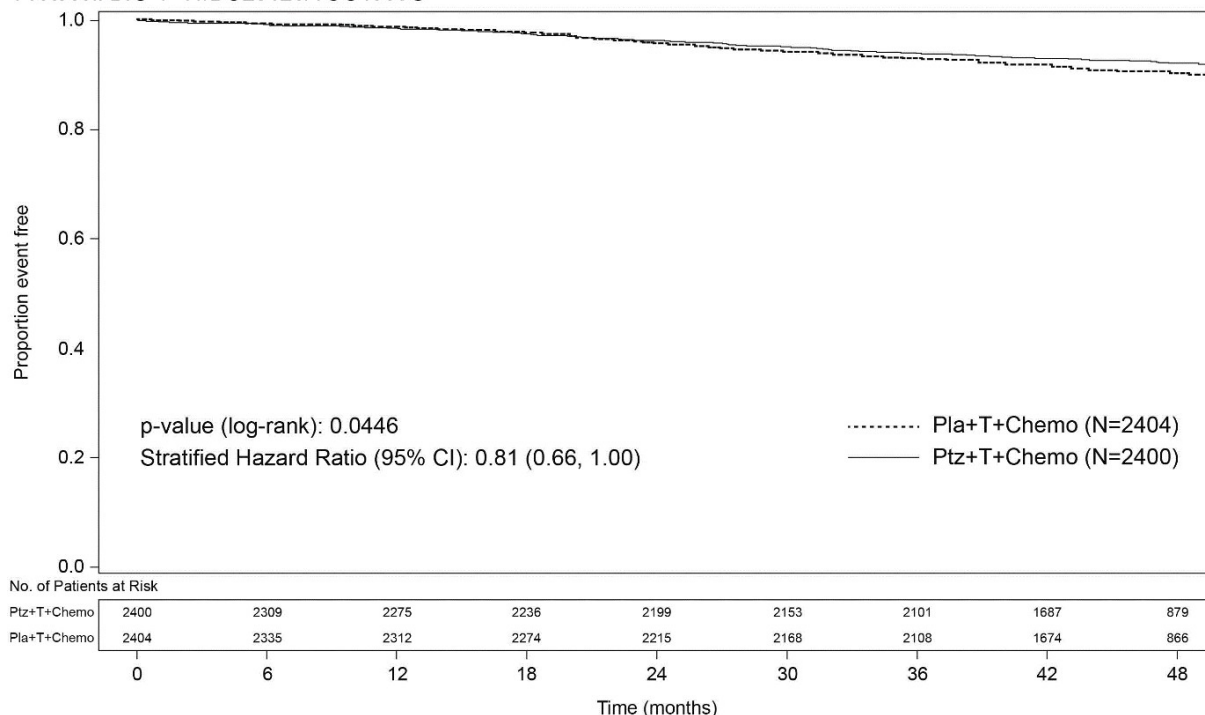
** Δεδομένα από την 3η ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση, ημερομηνία αποκοπής 10 Ιανουαρίου 2022.1. Όλες οι αναλύσεις στρωματοποιήθηκαν με κριτήριο την κατάσταση των λεμφαδένων, την έκδοση του πρωτοκόλλου, την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα βάσει της κεντρικής αξιολόγησης και το σχήμα

επικουρικής χημειοθεραπείας.

2. Το ποσοστό χωρίς συμβάν στην 3ετία εξήχθη με τη μέθοδο Kaplan-Meier.

Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου

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



IDFS= επιβίωση χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, Pla= εικονικό φάρμακο, Ptz= περτουζουμάμπη (Perjeta), T= τραστοσουμάμπη.

Η εκτίμηση της IDFS στα 4 έτη ήταν 92,3% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε Perjeta έναντι 90,6% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Κατά τον χρόνο εκτίμησης, το διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 45,4 μήνες.

Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων

Κατά το χρόνο, της πρωτεύουσας κύριας ανάλυσης, τα οφέλη του Perjeta ήταν εμφανέστερα σε ασθενείς υποομάδων υψηλού κινδύνου υποτροπής: ασθενείς με νόσο θετική για λεμφαδένες ή με νόσο αρνητική για ορμονικούς υποδοχείς (βλ. πίνακα 6).

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε υποομάδες ανά κατάσταση λεμφαδένων και ορμονικών υποδοχέων¹

Πληθυσμός	Αριθμός συμβαμάτων IDFS /Συνολικό N (%)		Μη στρωματοποιημένο HR (95% CI)
	Perjeta + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία	Εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία	
Κατάσταση λεμφαδένων			
Θετική	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62, 0.96)
Αρνητική	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68, 1.86)
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων			
Αρνητική	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56, 1.04)
Θετική	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66, 1.13)

¹ Προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις, συνεπώς, τα αποτελέσματα θεωρούνται περιγραφικά.

Οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS στην υποομάδα με νόσο θετική για λεμφαδένες ήταν 92,0% έναντι 90,2% στα 3 έτη και 89,9% έναντι 86,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο αρνητική για λεμφαδένες, οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 97,5% έναντι 98,4% στα 3 έτη και 96,2% έναντι 96,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο αρνητική για ορμονικούς υποδοχείς, οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 92,8% έναντι 91,2% στα 3 έτη και 91,0% έναντι 88,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο θετική για ορμονικούς υποδοχείς οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 94,8% έναντι 94,4% στα 3 έτη και 93,0% έναντι 91,6% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Perjeta έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο αντίστοιχα.

Αποτελέσματα που αναφέρονται από ασθενείς (PRO)

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης της υγείας, του ρόλου και της σωματικής λειτουργικότητας καθώς και των οφειλόμενων στη θεραπεία συμπτωμάτων που ανέφεραν οι ασθενείς, με τη χρήση των ερωτηματολογίων EORTC QLQ-C30 και EORTC QLQ-BR23. Στις αναλύσεις των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από ασθενείς, η διαφορά 10 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας και στα δύο σκέλη της θεραπείας καταδείχθηκε μια κλινικά σημαντική μεταβολή στις βαθμολογίες για τη σωματική λειτουργικότητα των ασθενών, τη συνολική κατάσταση της υγείας και τη διάρροια. Η μέση μείωση από τη βαθμολογία κατά την έναρξη της μελέτης για τη σωματική λειτουργικότητα ήταν, τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, -10,7 (95% CI -11,4, -10,0) στο σκέλος του Perjeta και -10,6 (95% -11,4, -9,9) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου η μείωση στη συνολική κατάσταση της υγείας ήταν -11,2 (95% CI -12,2, -10,2) στο σκέλος του Perjeta και -10,2 (95% CI -11,1, -9,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η μεταβολή στα συμπτώματα της διάρροιας αυξήθηκε κατά +22,3 (95% CI 21,0, 23,6) στο σκέλος του Perjeta έναντι +9,2 (95% CI 8,2, 10,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Στη συνέχεια, η σωματική λειτουργικότητα και η συνολική κατάσταση της υγείας, κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας, επανήλθαν και στα δύο σκέλη στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την έναρξη της μελέτης. Τα συμπτώματα της διάρροιας επανήλθαν στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την έναρξη της μελέτης μετά τη HER2 θεραπεία στο σκέλος του Perjeta. Η προσθήκη του Perjeta

στην τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν επηρέασε τη συνολική λειτουργικότητα ρόλου των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς στη βασική μελέτη CLEOPATRA εξετάστηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για αντιθεραπευτικά αντισώματα (-ADA) στο Perjeta. Το 3,3% (13/ 389 ασθενείς) των ασθενών υπό θεραπεία με Perjeta και το 6,7% (25/372 ασθενείς) των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για ADA. Στη μελέτη BERENICE, το 4,1% (16/392) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Perjeta βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για ADA. Κανένας από τους εν λόγω ασθενείς δεν παρουσίασε αντιδράσεις αναφυλαξίας /υπερευαισθησίας οι οποίες να σχετίζονταν ξεκάθαρα με τα ADA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Perjeta σε όλα τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με δεδομένα από 481 ασθενείς σε διαφορετικές κλινικές μελέτες (φάσης I, II και III) με διάφορους τύπους προχωρημένων κακοηθειών, οι οποίοι είχαν λάβει περτουζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό σε δόσεις που ποικίλουν από 2 έως 25 mg/kg χορηγούμενα κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30-60 λεπτών.

Απορρόφηση

Το Perjeta χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, ο όγκος κατανομής του κεντρικού (V_c) και του περιφερικού (V_p) διαμερίσματος σε έναν τυπικό ασθενή, ήταν 3,11 λίτρα και 2,46 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της περτουζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

Αποβολή

Η διάμεση κάθαρση (CL) της περτουζουμάμπης ήταν 0,235 λίτρα/ημέρα και η διάμεση ημίσεια ζωή ήταν 18 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η περτουζουμάμπη εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της περτουζουμάμπης ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (n=306) και ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=175).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία για το Perjeta. Βάσει των αποτελεσμάτων της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η έκθεση στην περτουζουμάμπη στους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] 60 έως 90 ml/min, N=200) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως 60 ml/min, N=71) ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{cr} μεγαλύτερη από 90 ml/min, N=200). Δεν παρατηρήθηκε σχέση ανάμεσα στην κάθαρση κρεατινίνης (CL_{cr}) και την έκθεση στην περτουζουμάμπη στο εύρος της κάθαρσης

κρεατινίνης (CLcr) (27 έως 244 ml/min).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική ανάλυση (ΦΚ) πληθυσμού δεν υπέδειξε φαρμακοκινητικές διαφορές βάσει της ηλικίας, του φύλου και της εθνικότητας (Ιάπωνες έναντι μη Ιαπώνων). Η αρχική λευκωματίνη και η ισχνή μάζα σώματος ήταν οι σημαντικότερες συμμεταβλητές με επίδραση στην κάθαρση (CL). Η κάθαρση (CL) μειώθηκε στους ασθενείς με υψηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις λευκωματίνης και αυξήθηκε στους ασθενείς με μεγαλύτερη ισχνή μάζα σώματος. Ωστόσο, αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν στη συνιστώμενη δόση και σχήμα του Perjeta έδειξαν ότι στις ακραίες τιμές των δύο αυτών συμμεταβλητών, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην ικανότητα επίτευξης στόχου συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης που εντοπίστηκαν σε προκλινικά μοντέλα ξενομοσχευμάτων όγκου. Επομένως, δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης της περτουζουμάμπης βάσει αυτών των συμμεταβλητών.

Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της περτουζουμάμπης στις μελέτες NEOSPHERE και ARHINITY ήταν αντίστοιχα με τις προβλέψεις του προηγούμενου μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική της περτουζουμάμπης στους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της περτουζουμάμπης. Δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα για τις ανεπιθύμητες επιδράσεις στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus.

Έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε εγκύους πιθήκους cynomolgus (ημέρα κύησης (HK) 19 έως ημέρα κύησης 50) σε αρχικές δόσεις 30 έως 150 mg/kg, ακολουθούμενες από δόσεις των 10 έως 100 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες. Τα συγκεκριμένα δοσολογικά επίπεδα οδήγησαν σε κλινικά σχετικές εκθέσεις 2,5 έως 20 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση βάσει της C_{max} . Η ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης από την ημέρα κύησης 19 (HK19) έως την ημέρα κύησης 50 (HK50) (περίοδος οργανογένεσης) ήταν εμβρυοτοξική με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στον θάνατο του εμβρύου ανάμεσα στην ημέρα κύησης 25 (HK25) και την ημέρα κύησης 70 (HK70). Οι επιπτώσεις της απώλειας εμβρύου ήταν 33, 50, και 85% για τις θήλεις εγκύους πιθήκους υπό θεραπεία με δόσεις περτουζουμάμπης των 10, 30, και 100 mg/kg ανά δύο εβδομάδες, αντίστοιχα (2,5 έως 20 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, βάσει της C_{max}). Κατά την καισαρική τομή στην ημέρα κύησης 100 (HK100), εντοπίστηκαν σε όλες τις δοσολογικές ομάδες της περτουζουμάμπης ολιγοϋδράμνιο, μειωμένο σχετικό βάρος πνευμόνων και νεφρών, και στοιχεία νεφρικής υποπλασίας στη μικροσκοπική εξέταση που σχετίζονται με καθυστερημένη νεφρική ανάπτυξη. Επιπλέον, σε συμφωνία με τους περιορισμούς κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, παρατηρήθηκαν επίσης δευτεροπαθώς στο ολιγοϋδράμνιο, πνευμονική υποπλασία (1 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg και 1 από 2 στην ομάδα των 100 mg/kg), ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (1 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg), λεπτό κοιλιακό τοίχωμα (1 από 2 στην ομάδα των 100 mg/kg) και ελάσσονα σκελετικά ελλείμματα (εξωτερικά - 3 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg). Έκθεση περτουζουμάμπης αναφέρθηκε σε απογόνους από όλες τις θεραπευμένες ομάδες, σε επίπεδα 29% έως 40% των μητρικών επιπέδων ορού στην ημέρα κύησης 100 (HK100).

Στους πιθήκους cynomolgus, η εβδομαδιαία ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης σε δόσεις έως 150 mg/kg/δόση ήταν γενικά καλά ανεκτή. Με δόσεις 15 mg/kg και άνω, σημειώθηκε διαλείπουσα ήπια σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάρροια. Σε μία υποκατηγορία πιθήκων, η χρόνια χορήγηση δόσεων (7 έως 26 εβδομαδιαίες δόσεις) οδήγησε σε επεισόδια σοβαρής εκκριτικής διάρροιας. Η διάρροια αντιμετωπίστηκε (εξαιρουμένης της ευθανασίας ενός ζώου, 50 mg/kg/δόση) με υποστηρικτική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας θεραπείας υποκατάστασης υγρών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κρυσταλλικό οξικό οξύ,
L-ιστιδίνη
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα γλυκόζης (5%) για την αραιώση του Perjeta καθώς είναι χημικά και φυσικά ασταθές σε αυτού του είδους τα διαλύματα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες στους 30°C και έως 30 ημέρες στους 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για το χρόνο και τις συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση ανήκουν στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικό βουτυλίου), το οποίο περιέχει 14 ml διαλύματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Perjeta δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Επομένως, πρέπει να φροντίζεται ώστε να διασφαλίζεται η στεριότητα του παρασκευασμένου διαλύματος για έγχυση και θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία της υγείας.

Το Perjeta είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται. 14 ml του πυκνού διαλύματος Perjeta πρέπει να αφαιρεθούν από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης 250 ml από PVC ή μη-PVC πολυολεφινών, ο οποίος θα περιέχει διάλυμα 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου για έγχυση. Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος θα πρέπει να περιέχει περίπου 3,02 mg περτουζουμάμπης (840 mg/278 ml) για την αρχική δόση όπου απαιτούνται δύο φιαλίδια και περίπου 1,59 mg περτουζουμάμπης (420 mg/264 ml) για τη δόση συντήρησης όπου απαιτείται ένα φιαλίδιο.

Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένες ουσίες και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα, η έγχυση θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το Perjeta είναι συμβατό με τους σάκους πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) ή μη-πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) πολυολεφινών, συμπεριλαμβανομένου του πολυαιθυλενίου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/813/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Μαρτίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Δεκεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 Απριλίου 2023
Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.