

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perjeta 420 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 14 ml concentraat bevat 420 mg pertuzumab in een concentratie van 30 mg/ml. Na verdunning bevat één ml oplossing ongeveer 3,02 mg pertuzumab voor de initiële dosis en ongeveer 1,59 mg pertuzumab voor de onderhoudsdosis (zie rubriek 6.6.).

Pertuzumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam dat geproduceerd wordt in zoogdiercellen (Chinese hamsterovariumcellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 14 ml bevat 2,8 mg polysorbaat 20

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vroege borstkanker

Perjeta is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en chemotherapie voor:

- de neoadjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde, inflammatoire, of vroeg-stadium borstkanker met een hoog risico op recidief (zie rubriek 5.1)
- de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief (zie rubriek 5.1).

Gemetastaseerde borstkanker

Perjeta is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met trastuzumab en docetaxel bij volwassen patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker die geen eerdere anti-HER2-therapie of chemotherapie voor hun gemetastaseerde ziekte hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Perjeta dient uitsluitend te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de toediening van middelen tegen kanker. Perjeta dient te worden toegediend door een medische zorgverlener die in staat is om anafylaxie te behandelen en in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie onmiddellijk kan plaatsvinden.

Dosering

Patiënten die worden behandeld met Perjeta moeten een HER2-positieve tumor hebben, gedefinieerd als een immunohistochemie (IHC) -score van 3+ en/of een in-situhybridisatie (ISH) -ratio van $\geq 2,0$, aangetoond met behulp van een gevalideerde test.

Om accurate en reproduceerbare resultaten te kunnen waarborgen, moeten de testen worden uitgevoerd in een gespecialiseerd laboratorium, dat gevalideerde testprocedures kan garanderen. Voor volledige instructies betreffende de uitvoering en interpretatie van de assay verwijzen wij naar de bijsluiters van de gevalideerde HER2-testassays.

De aanbevolen initiële oplaaddosis van pertuzumab is 840 mg toegediend als een 60 minuten durende intraveneuze infusie, om de 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten. Na afloop van elke infusie wordt een observatieperiode van 30 - 60 minuten aanbevolen. De observatieperiode moet beëindigd zijn voorafgaand aan een daaropvolgende infusie met trastuzumab of chemotherapie (zie rubriek 4.4).

Perjeta en trastuzumab moeten na elkaar worden toegediend en mogen niet gemengd worden in dezelfde infuuszak. Perjeta en trastuzumab kunnen in willekeurige volgorde worden gegeven. Bij gebruik in combinatie met pertuzumab wordt het aanbevolen om een 3-wekelijks toedieningsschema voor trastuzumab te volgen met:

- een intraveneuze infusie met een initiële oplaaddosis van trastuzumab van 8 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/kg lichaamsgewicht die elke 3 weken gegeven wordt
- of
- een vaste dosis trastuzumab via subcutane injectie (600 mg) om de 3 weken ongeacht het lichaamsgewicht van de patiënt.

Bij patiënten die worden behandeld met een taxaan moeten Perjeta en trastuzumab worden toegediend voorafgaand aan toediening van het taxaan.

Bij toediening in combinatie met Perjeta kan een aanvangsdosis van 75 mg/m² docetaxel gebruikt worden. Afhankelijk van het gekozen behandelregime en de verdraagbaarheid van de aanvangsdosis, kan de dosis vervolgens verhoogd worden tot 100 mg/m². Afhankelijk van het gekozen regime kan ook gekozen worden voor 100 mg/m² docetaxel in een 3-wekelijks toedieningsschema vanaf de aanvang. Als een op carboplatine gebaseerd regime wordt gebruikt, is de aanbevolen docetaxel-dosering 75 mg/m² gedurende de gehele behandeling (geen dosisverhoging). Bij toediening in combinatie met Perjeta in de adjuvante setting is de aanbevolen paclitaxel-dosering 80 mg/m² eenmaal per week gedurende 12 wekelijkse cycli.

Bij patiënten die behandeld worden met een antracycline moeten Perjeta en trastuzumab toegediend worden na voltooiing van de antracycline-behandeling (zie rubriek 4.4).

Gemetastaseerde borstkanker

Perjeta moet worden toegediend in combinatie met trastuzumab en docetaxel. De behandeling met Perjeta en chemotherapie mag tot aan ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit doorgaan, ook als de behandeling met docetaxel wordt beëindigd.

Vroege borstkanker

In de neoadjuvante setting dient Perjeta gedurende 3 tot 6 cycli te worden toegediend in combinatie met trastuzumab en chemotherapie, als onderdeel van een compleet behandelregime voor vroege borstkanker (zie rubriek 5.1).

In de adjuvante setting dient Perjeta in combinatie met trastuzumab gedurende in totaal één jaar (maximaal 18 cycli of tot recidief of onbehandelbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet) te worden toegediend als onderdeel van een compleet behandelregime voor vroege borstkanker, ongeacht het moment van chirurgie. De behandeling moet standaard antracycline- en/of taxaan-houdende chemotherapie bevatten. Perjeta en trastuzumab moeten worden gestart op de eerste dag van de eerste cyclus waarin het taxaan wordt gegeven en moeten ook worden gecontinueerd als de chemotherapie wordt beëindigd.

Uitgestelde of overgeslagen doses

Voor aanbevelingen over uitgestelde of overgeslagen doses, zie tabel 1 hieronder.

Tabel 1 Aanbevelingen met betrekking tot uitgestelde of overgeslagen doses

Tijd tussen twee opeenvolgende toedieningen	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 weken	De 420 mg dosis van pertuzumab moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Daarna kan het oorspronkelijk geplande schema gevolgd worden.	De 6 mg/kg dosis van trastuzumab IV moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Daarna kan het oorspronkelijk geplande schema gevolgd worden.	De vaste dosis van 600 mg trastuzumab SC moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis.
≥ 6 weken	De oplaaddosis van 840 mg pertuzumab moet opnieuw worden toegediend als een 60 minuten durende infusie, gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg elke 3 weken daarna.	De oplaaddosis van 8 mg/kg trastuzumab IV moet opnieuw toegediend worden als een 90 minuten durende infusie, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/kg elke 3 weken daarna.	

Dosisaanpassing

Dosisverlagingen worden niet aanbevolen voor Perjeta of trastuzumab. Voor informatie over trastuzumab, zie de samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Patiënten mogen de behandeling continueren gedurende periodes van omkeerbare, chemotherapie-geïnduceerde myelosuppressie, maar moeten dan gedurende deze periode wel zorgvuldig gecontroleerd worden op complicaties als gevolg van neutropenie. Voor informatie over dosisaanpassing van docetaxel en andere chemotherapie, zie de desbetreffende SmPC.

Het gebruik van Perjeta moet worden beëindigd als de behandeling met trastuzumab wordt beëindigd.

Linkerventrikeldisfunctie

Het gebruik van Perjeta en trastuzumab moet voor ten minste 3 weken worden onderbroken bij klachten en symptomen die congestief hartfalen suggereren (behandeling met Perjeta moet worden beëindigd indien symptomatisch hartfalen is bevestigd; zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker

Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) hebben van ≥ 50%. Het gebruik van Perjeta en trastuzumab moet voor ten minste 3 weken worden onderbroken bij:

- een daling van de LVEF tot onder de 40%.
- een LVEF van 40-45% geassocieerd met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van de waarde voorafgaand aan de behandeling.

Het gebruik van Perjeta en trastuzumab kan worden hervat zodra de LVEF zich heeft hersteld tot een waarde van > 45%, of tot een waarde van 40-45% bij een afname van < 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan de behandeling.

Patiënten met vroege borstkanker

Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een LVEF hebben van ≥ 55% (≥ 50% na afloop van de behandeling met de antracycline-component van de chemotherapie, indien van toepassing). Het gebruik van Perjeta en trastuzumab moet voor ten minste 3 weken worden onderbroken bij:

- een daling van de LVEF tot onder de 50% geassocieerd met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan de behandeling.

Het gebruik van Perjeta en trastuzumab kan worden hervat zodra de LVEF zich heeft hersteld tot een waarde van ≥ 50% of tot een afname < 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan de behandeling.

Ouderen

Over het algemeen werd er geen verschil in de werkzaamheid van Perjeta waargenomen tussen patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten jonger dan 65 jaar. Bij ouderen van 65 jaar en ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 75 jaar. Zie rubriek 4.8 voor de beoordeling van de veiligheid van Perjeta bij ouderen.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosis pertuzumab niet nodig. Aangezien er beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.2) kan er geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten met een ernstig

verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Perjeta zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Perjeta zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er is geen relevante toepassing voor Perjeta bij pediatrische patiënten voor de indicatie borstkanker.

Wijze van toediening

Perjeta wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als intraveneuze injectie of bolus. Voor instructies over verdunning van Perjeta voorafgaand aan toediening, zie rubrieken 6.2 en 6.6.

Voor de initiële oplaaddosis bedraagt de aanbevolen infusieperiode 60 minuten. Indien de eerste infusie goed wordt verdragen, kunnen de volgende infusies gedurende 30 minuten tot 60 minuten worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Indien de patiënt een infusiegerelateerde reactie ontwikkelt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of de infusie worden onderbroken (zie rubriek 4.8). De infusie mag worden hervat wanneer de symptomen afnemen. Behandeling met onder andere zuurstof, bèta-agonisten, antihistaminica, snel toegediende intraveneuze vloeistoffen en antipyretica kan helpen om de symptomen te verlichten.

Overgevoeligheidsreacties/anafylaxie

De infusie moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet als de patiënt last krijgt van een NCI-CTCAE graad 4-reactie (anafylaxie), bronchospasme of acuut respiratoir stress-syndroom (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Linkerventrikeldisfunctie (inclusief congestief hartfalen)

LVEF-dalingen zijn gemeld bij gebruik van geneesmiddelen die de werking van HER2 blokkeren, waaronder Perjeta. De incidentie van symptomatische systolische linkerventrikeldisfunctie (LVD) [congestief hartfalen] was hoger bij patiënten behandeld met Perjeta in combinatie met trastuzumab en chemotherapie dan bij patiënten behandeld met trastuzumab en chemotherapie alleen. Patiënten die eerder behandeld zijn met antracyclinen of radiotherapie van het borstgebied hebben mogelijk een verhoogd risico op LVEF-dalingen. Het merendeel van de gevallen van symptomatisch hartfalen gemeld in de adjuvante setting trad op bij patiënten die antracycline-houdende chemotherapie ontvingen (zie rubriek 4.8).

Perjeta is niet onderzocht bij patiënten met: een LVEF van < 50% voorafgaand aan de behandeling; een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF); een LVEF-daling tot < 50% tijdens eerdere adjuvante behandeling met trastuzumab; of aandoeningen die de linkerventrikelfunctie kunnen aantasten, zoals slecht controleerbare hypertensie, een onlangs doorgemaakt myocardinfarct, een ernstige hartritmestoornis die moet worden behandeld of een eerdere cumulatieve antracyclineblootstelling van > 360 mg/m² doxorubicine of een equivalent daarvan.

Bepaal de LVEF voorafgaand aan het eerste gebruik van Perjeta en met regelmatige intervallen tijdens behandeling met Perjeta (bijvoorbeeld eenmalig tijdens neoadjuvante behandeling en elke 12 weken in de adjuvante of gemetastaseerde setting) om te controleren of de LVEF binnen de normaalwaarden valt. Indien de LVEF is afgenomen zoals aangegeven in rubriek 4.2 en niet is verbeterd of verder is afgenomen bij de volgende meting, moet sterk worden overwogen om het gebruik van Perjeta en trastuzumab te beëindigen, tenzij de voordelen voor de betreffende patiënt geacht worden zwaarder te wegen dan de risico's.

Voordat Perjeta gelijktijdig met een antracycline gebruikt wordt, moet het cardiale risico zorgvuldig worden beschouwd en afgewogen tegen de medische noodzaak voor de individuele patiënt. Op basis van de farmacologische werking van HER2-gerichte middelen en antracyclines zou een hoger risico op cardiale toxiciteit verwacht kunnen worden bij gelijktijdig gebruik van Perjeta en antracyclines ten opzichte van opeenvolgend gebruik.

Opeenvolgend gebruik van Perjeta (in combinatie met trastuzumab en een taxaan) is geëvalueerd volgend op de epirubicine- of doxorubicine-component van vele antracycline-houdende regimes in de APHINITY- en BERENICE-onderzoeken. Er is echter beperkte veiligheidsinformatie beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Perjeta en een antracycline. Tijdens het TRYPHAENA-onderzoek werd Perjeta gelijktijdig met epirubicine gegeven als onderdeel van het FEC-regime (5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide) (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Er werden uitsluitend chemotherapie-naïeve patiënten behandeld en zij ontvingen lage cumulatieve doses epirubicine (tot 300 mg/m²). In dit onderzoek was cardiale

veiligheid vergelijkbaar met hetgeen gezien werd bij patiënten die hetzelfde regime, kregen, maar waarbij Perjeta opeenvolgend werd toegediend (na FEC-chemotherapie).

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Het gebruik van Perjeta is in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties, waaronder gevallen met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Aangeraden wordt om patiënten, gedurende en tot 60 minuten na de eerste infusie en gedurende en tot 30–60 minuten na latere infusies van Perjeta, nauwlettend te observeren. Als zich een significante infusiegerelateerde reactie voordoet, moet de infusie worden vertraagd of onderbroken worden en dient passende medische behandeling plaats te vinden. Patiënten moeten geëvalueerd en nauwlettend gecontroleerd worden totdat alle klachten en symptomen volledig zijn verdwenen. Bij patiënten met ernstige infusiegerelateerde reacties moet overwogen worden om behandeling met Perjeta permanent te staken. Deze klinische overweging moet gebaseerd zijn op de ernst van de voorafgaande reactie en de respons op de voor deze reactie ingezette behandeling (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties/anafylaxie

Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op overgevoeligheidsreacties. Ernstige overgevoeligheid, waaronder anafylaxie en gevallen met een fatale afloop, werd gezien met Perjeta (zie rubriek 4.8). Zowel geneesmiddelen om dergelijke reacties te behandelen, als uitrusting voor noodgevallen moeten voor direct gebruik beschikbaar zijn. Bij NCI-CTCAE graad 4 overgevoeligheidsreacties (anafylaxie), bronchospasmen of acuut respiratoir stress syndroom moet de behandeling met Perjeta permanent worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Febriële neutropenie

Patiënten die worden behandeld met Perjeta, trastuzumab en docetaxel lopen een verhoogd risico op febriële neutropenie vergeleken met patiënten die worden behandeld met placebo, trastuzumab en docetaxel, in het bijzonder gedurende de eerste 3 behandelcycli (zie rubriek 4.8). In het CLEOPATRA-onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker waren de nadir-neutrofielenaantallen vergelijkbaar in de Perjetagroep en placebogroep. De hogere incidentie van febriële neutropenie werd geassocieerd met de hogere incidentie van mucositis en diarree bij deze patiënten. Symptomatische behandeling van mucositis en diarree dient overwogen te worden. Geen voorvallen van febriële neutropenie werden gemeld na het stoppen van de behandeling met docetaxel.

Diarree

Perjeta kan ernstige diarree veroorzaken. Diarree komt het meest voor tijdens gelijktijdige behandeling met een taxaan. Oudere patiënten (≥ 65 jaar) hebben een hoger risico op diarree vergeleken met jongere patiënten (< 65 jaar). Behandel diarree volgens standaard protocollen en richtlijnen. Vroege interventie met loperamide, vloeistoffen en elektrolytvervanging moet worden overwogen, met name bij oudere patiënten en in het geval van ernstige of langdurende diarree. Indien er geen verbetering van de conditie van de patiënt optreedt moet onderbreking van de pertuzumab-behandeling overwogen worden. Wanneer de diarree onder controle is kan behandeling met pertuzumab hervat worden.

Hulpstoffen met bekend effect

Perjeta bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Perjeta bevat polysorbaat 20. Elke injectieflacon van 14 ml bevat 2,8 mg polysorbaat 20. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij een sub-onderzoek met 37 patiënten uit het gerandomiseerde registratie-onderzoek CLEOPATRA bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, werden geen farmacokinetische (FK) interacties waargenomen tussen pertuzumab en trastuzumab of tussen pertuzumab en docetaxel. Tevens is er in de populatiefarmacokinetische analyse geen bewijs van geneesmiddeleninteractie aangetoond tussen pertuzumab en trastuzumab of tussen pertuzumab en docetaxel. Deze afwezigheid van geneesmiddeleninteractie werd bevestigd door farmacokinetische gegevens uit de NEOSPHERE en APHINITY-onderzoeken.

Vijf onderzoeken onderzochten het effect van pertuzumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende cytotoxisch middelen: docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, capecitabine, carboplatine en erlotinib. Er was geen bewijs voor enige farmacokinetische interactie tussen pertuzumab en één van deze middelen. De farmacokinetiek van pertuzumab in deze onderzoeken was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij monotherapieonderzoeken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met pertuzumab en tot 6 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van Perjeta bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Perjeta wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Aangezien humaan IgG in moedermelk wordt uitgescheiden en het onbekend is in hoeverre dit kan worden opgenomen door en schadelijk kan zijn voor de baby, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Perjeta moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen (zie rubriek 5.2).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van pertuzumab te beoordelen. Uit toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij Java-ape konden geen definitieve conclusies getrokken worden met betrekking tot ongewenste effecten op mannelijke voortplantingsorganen. Er werden geen ongewenste effecten gezien bij geslachtsrijpe vrouwelijke Java-ape die waren blootgesteld aan pertuzumab (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van gerapporteerde bijwerkingen heeft Perjeta geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling met Perjeta (zie rubriek 4.8). Patiënten met infusiegerelateerde reacties moet worden geadviseerd om geen motorvoertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Perjeta is onderzocht in fase I, II en III-onderzoeken met meer dan 6.000 patiënten, bij patiënten met uiteenlopende maligniteiten en waarbij overwegend behandeling plaatsvond met Perjeta in combinatie met andere antineoplastische middelen. Deze onderzoeken omvatten de registratie-onderzoeken CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) en APHINITY (n = 4.804) [samengevoegd in tabel 2]. De veiligheid van Perjeta waargenomen in de onderzoeken kwam in het algemeen overeen, hoewel de incidentie en de meest voorkomende bijwerkingen varieerden, afhankelijk van of Perjeta werd toegediend als monotherapie of gelijktijdig met antineoplastische middelen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden in de met Perjeta behandelde groepen van de klinische registratie-onderzoeken:

- CLEOPATRA, waarbij Perjeta werd toegediend in combinatie met trastuzumab en docetaxel aan patiënten met gemetastaseerde borstkanker (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) en TRYPHAENA (n = 218), waarbij Perjeta neoadjuvant werd toegediend in combinatie met trastuzumab en chemotherapie aan patiënten met lokaal gevorderde, inflammatoire of vroege borstkanker
- APHINITY, waarbij Perjeta adjuvant werd toegediend in combinatie met trastuzumab en een antracycline-houdende of antracycline-vrije taxaan-houdende chemotherapie aan patiënten met vroege borstkanker (n = 2.364)

Bijwerkingen die gemeld zijn na het op de markt brengen zijn ook weergegeven in tabel 2. Aangezien Perjeta in deze onderzoeken samen met trastuzumab en chemotherapie werd gebruikt, is het moeilijk om een causaal verband vast te stellen tussen een bijwerking en één specifiek geneesmiddel.

Hieronder worden per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA de bijwerkingen weergegeven, met de frequentie categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 30\%$) uit deze samengevoegde data waren diarree, alopecia, misselijkheid, vermoeidheid, neutropenie en braken. De meest voorkomende bijwerkingen van NCI-CTCAE graad 3-4 ($\geq 10\%$) waren neutropenie en febrile neutropenie.

Tabel 2 Samenvatting van de bijwerkingen bij patiënten behandeld met Perjeta in klinische onderzoeken^A en na het op de markt brengen†

Systeem/orgaanklasse	<i>Zeer vaak</i>	<i>Vaak</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Paronychia Bovenste- luchtweginfectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febrile neutropenie* Neutropenie Leukopenie Anemie			
Immuunsysteem-aandoeningen	Infusiegerelateerde reactie ^{oo,*}	Overgevoeligheid ^{o,*} Geneesmiddel- overgevoeligheid ^{o,*}	Anafylactische reactie ^{o,*}	Cytokineafgifte-syndroom ^{oo}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust			Tumorlysis-syndroom†
Psychische stoornissen	Slapeloosheid			
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie Hoofdpijn Dysgeusie Perifere sensorische neuropathie Duizeligheid Paresthesie			
Oogaandoeningen	Toegenomen traanproductie			
Hartaandoeningen		Linkerventrikel-disfunctie**	Congestief hartfalen**	
Bloedvataandoeningen	Opvliegers			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest Bloedneus Dyspneu		Interstitiële longziekte Pleura-effusie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree Braken Stomatitis Misselijkheid Obstipatie Dyspepsie Buikpijn			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia Uitslag Nagelaandoening Pruritus Droge huid			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Artralgie Pijn in de extremiteiten			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Slijmvliesontsteking Perifeer oedeem Koorts Vermoeidheid Asthenie	Rillingen Pijn Oedeem		

[^] Tabel 2 toont samengevoegde gegevens uit de totale behandelperiode in CLEOPATRA (data-cut-off 11 februari 2014; het mediane aantal Perjeta-cycli was 24); en uit de neoadjuvante behandelperiode in NEOSPHERE (het mediane aantal Perjeta-cycli was 4, over alle behandelgroepen) en TRYPHAENA (het mediane aantal Perjeta-cycli was 3-6 over de behandelgroepen) en de behandelperiode in APHINITY (het mediane aantal Perjeta-cycli was 18).

* Bijwerkingen met een fatale afloop zijn gemeld.

** Voor de totale behandelperiode over de 4 onderzoeken. De incidentie van linkerventrikeldisfunctie en congestief hartfalen komt overeen met de MedDRA voorkeurstermen gerapporteerd in de individuele onderzoeken.

° Overgevoeligheid/anafylactische reacties is gebaseerd op een groep van termen.

°° Infusiegerelateerde reactie (IRR) omvat een reikwijdte aan verschillende termen binnen een tijdslot, zie "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" hieronder.

† Bijwerkingen gemeld na het op de markt brengen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Linkerventrikeldisfunctie (LVD)

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA, in gemetastaseerde borstkanker, was de incidentie van LVD tijdens onderzoeksbehandeling hoger in de placebogroep dan in de Perjetagroep (respectievelijk 8,6% en 6,6%). De incidentie van symptomatische LVD was ook lager in de Perjetagroep (1,8% in de placebogroep versus 1,5% in de Perjetagroep) (zie rubriek 4.4).

In het neoadjuvante onderzoek NEOSPHERE, waarbij de patiënten 4 cycli Perjeta als neoadjuvante behandeling kregen, was de incidentie van LVD (tijdens de totale behandelperiode) hoger in de met Perjeta, trastuzumab en docetaxel behandelde groep (7,5%) vergeleken met de met trastuzumab en docetaxel behandelde groep (1,9%). Er was één geval van symptomatische LVD in de met Perjeta en trastuzumab behandelde groep.

In het neoadjuvante onderzoek TRYPHAENA was de incidentie van LVD (tijdens de totale behandelingsperiode) 8,3% in de groep die behandeld werd met Perjeta plus trastuzumab en FEC (5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide) gevolgd door Perjeta plus trastuzumab en docetaxel; 9,3% in de groep behandeld met Perjeta plus trastuzumab en docetaxel na FEC; en 6,6% in de groep die behandeld werd met Perjeta in combinatie met TCH (docetaxel, carboplatine en trastuzumab). De incidentie van symptomatische LVD (congestief hartfalen) was 1,3% in de groep die behandeld werd met Perjeta plus trastuzumab en docetaxel na FEC (dit sluit een patiënt die symptomatische LVD heeft ervaren tijdens FEC-behandeling voorafgaand aan het krijgen van Perjeta plus trastuzumab en docetaxel uit) en ook 1,3% in de groep die behandeld werd met Perjeta in combinatie met TCH. Geen patiënten in de groep die behandeld werd met Perjeta plus trastuzumab en FEC gevolgd door Perjeta plus trastuzumab en docetaxel ervoeren symptomatische LVD.

In de neoadjuvante periode van het BERENICE-onderzoek, was de incidentie van NYHA-klasse III/IV symptomatisch LVD (congestief hartfalen volgens NCI-CTCAE v.4) 1,5% in de groep die behandeld werd met *dose dense* doxorubicine en cyclofosfamide (*dd AC*) gevolgd door Perjeta met trastuzumab en paclitaxel, en geen van de patiënten (0%) ervoeren symptomatisch LVD in de groep behandeld met FEC gevolgd door Perjeta in combinatie met trastuzumab en docetaxel. De incidentie van asymptomatisch LVD (ejectiefractiedaling volgens NCI-CTCAE v.4) was 7% in de groep behandeld met *dose dense AC* gevolgd door Perjeta met trastuzumab en paclitaxel en 3,5% in de groep behandeld met FEC gevolgd door Perjeta met trastuzumab en docetaxel.

In het APHINITY-onderzoek was de incidentie van symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse III of IV), met een afname van de LVEF van ten minste 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarde voorafgaand aan de behandeling en tot < 50%, minder dan 1% (0,9% van de Perjetagroep versus 0,5% van de placebogroep). Van de patiënten die symptomatisch hartfalen ontwikkelden, waren 55,6% van de patiënten uit de Perjetagroep en 71,4% van de patiënten uit de placebogroep hersteld op het moment van data-cut-off (herstel gedefinieerd als 2 opeenvolgende LVEF-waarden boven de 50%). Het merendeel van de voorvallen werd gemeld bij de patiënten behandeld met antracycline. Asymptomatische of mild symptomatische afnames in LVEF (NYHA-klasse II), met een afname van LVEF van ten minste 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarde voorafgaand aan de behandeling en tot < 50%, zijn gerapporteerd bij 2,9% van de Perjetagroep en bij 3,0% van de placebogroep, waarbij 82,4% van de Perjetagroep en 83,3% van de placebogroep was hersteld op het moment van data-cut-off.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

In de registratie-onderzoeken werd een infusiegerelateerde reactie gedefinieerd als elk voorval gemeld als overgevoeligheid, anafylactische reactie, acute infusiegerelateerde reactie of cytokineafgiftesyndroom dat tijdens een infusie of op dezelfde dag als de infusie optrad. In het registratie-onderzoek CLEOPATRA werd de aanvangsdosis van Perjeta een dag eerder toegediend dan trastuzumab en docetaxel, zodat eventuele Perjeta-gelateerde reacties onderzocht konden worden. Op de eerste dag, waarop uitsluitend Perjeta werd toegediend, bedroeg de totale frequentie van infusiegerelateerde reacties 9,8% in de placebogroep en 13,2% in de Perjetagroep, waarbij het merendeel van de infusiegerelateerde reacties mild of matig van aard was. De meest voorkomende infusiegerelateerde reacties (voorkomend bij $\geq 1,0\%$) in de Perjetagroep waren koorts, rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn, asthenie, overgevoeligheid en braken.

Tijdens de tweede cyclus, waarbij alle geneesmiddelen op dezelfde dag werden toegediend, waren de meest voorkomende infusiegerelateerde reacties (voorkomend bij $\geq 1,0\%$) in de Perjetagroep vermoeidheid, dysgeusie, geneesmiddelovergevoeligheid, myalgie en braken (zie rubriek 4.4).

In de neoadjuvante en adjuvante onderzoeken werd Perjeta tijdens alle cycli op dezelfde dag toegediend als andere onderzoeksbehandelingen. Bij 18,6% tot 25,0% van de patiënten kwamen de infusiegerelateerde reacties voor op de eerste dag van toediening van Perjeta (in combinatie met trastuzumab en chemotherapie). De aard en ernst van voorvallen kwamen overeen met die werden waargenomen in CLEOPATRA tijdens de cycli waarop Perjeta op dezelfde dag werd gegeven als trastuzumab en docetaxel, waarbij de meeste reacties mild of matig ernstig waren.

Overgevoeligheidsreacties/anafylaxie

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, bedroeg de totale frequentie van de door de onderzoeker gemelde overgevoeligheid/anafylactische voorvallen gedurende de gehele behandelperiode in de placebogroep 9,3% en in de Perjetagroep 11,3%, en bij respectievelijk 2,5% en 2,0% daarvan was sprake van een reactie van NCI-CTCAE graad 3-4. In totaal trad bij 2 patiënten uit de placebogroep en bij 4 patiënten uit de Perjetagroep een voorval op dat door de onderzoeker werd beschreven als anafylaxie (zie rubriek 4.4).

Over het algemeen gold dat het merendeel van de overgevoeligheidsreacties mild tot matig van ernst was en na behandeling verdween. Op basis van aanpassingen aan de onderzoeksbehandeling werden de meeste reacties beschouwd als secundaire reacties op de docetaxel-infusies.

In de neoadjuvante en adjuvante onderzoeken kwamen de overgevoeligheids-/anafylaxie-voorvallen overeen met die werden waargenomen in CLEOPATRA. In NEOSPHERE ervoeren twee patiënten in de met Perjeta en docetaxel behandelde groep anafylaxie. In zowel het TRYPHAENA-onderzoek als het APHINITY-onderzoek was de totale frequentie van overgevoeligheid/anafylaxie het hoogst in de met Perjeta en TCH behandelde groep (respectievelijk 13,2% en 7,6%), waarvan respectievelijk 2,6% en 1,3% van de voorvallen NCI-CTCAE graad 3-4 was.

Febriële neutropenie

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA maakte het merendeel van de patiënten in beide behandelgroepen minimaal één voorval van leukopenie door (63,0% van de patiënten in de Perjetagroep en 58,3% van de patiënten in de placebogroep), waarvan het merendeel neutropenie was (zie

rubriek 4.4). Bij 13,7% van de patiënten in de Perjetagroep en 7,6% van de patiënten in de placebogroep trad febrile neutropenie op. In beide behandelgroepen was het aandeel patiënten dat febrile neutropenie kreeg het hoogst tijdens de eerste behandelcyclus en nam daarna gestaag af. In beide behandelgroepen werd onder Aziatische patiënten een toegenomen incidentie van febrile neutropenie gezien in vergelijking met patiënten van andere rassen en uit andere geografische regio's. Onder Aziatische patiënten was de incidentie van febrile neutropenie hoger in de Perjetagroep (25,8%) dan in de placebogroep (11,3%).

In het NEOSPHERE-onderzoek ervoer 8,4% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel febrile neutropenie, in vergelijking met 7,5% bij patiënten behandeld met trastuzumab en docetaxel. In het TRYPAENA-onderzoek, kwam febrile neutropenie voor bij 17,1% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta en TCH en 9,3% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel na FEC. In TRYPHAENA was de incidentie van febrile neutropenie hoger bij patiënten die 6 cycli Perjeta ontvingen in vergelijking met patiënten die 3 cycli Perjeta ontvingen, ongeacht de chemotherapie die gegeven werd. Net zoals in het CLEOPATRA-onderzoek was de incidentie neutropenie en febrile neutropenie hoger onder Aziatische patiënten in vergelijking met andere patiënten in beide neoadjuvante onderzoeken. In NEOSPHERE ervoer 8,3% van de Aziatische patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel febrile neutropenie vergeleken met 4,0% van de Aziatische patiënten die neoadjuvant behandeld werden met trastuzumab en docetaxel.

In het APHINITY-onderzoek trad febrile neutropenie op bij 12,1% van de met Perjeta behandelde patiënten en bij 11,1% van de met placebo behandelde patiënten. Zoals in de CLEOPATRA-, TRYPHAENA- en NEOSPHERE-onderzoeken, werd in het APHINITY-onderzoek een hogere incidentie van febrile neutropenie waargenomen bij de met Perjeta behandelde Aziatische patiënten in vergelijking met patiënten van andere afkomst (15,9% van de met Perjeta behandelde patiënten en 9,9% van de met placebo behandelde patiënten).

Diarree

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, kwam diarree voor bij 68,4% van de met Perjeta behandelde patiënten en bij 48,7% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4). De meeste voorvallen waren mild tot matig van ernst en traden op tijdens de eerste paar behandelcycli. NCI-CTCAE graad 3-4 diarree kwam voor bij 9,3% van de met Perjeta behandelde patiënten en bij 5,1% van de met placebo behandelde patiënten. De mediane duur van de langste episode was 18 dagen bij de met Perjeta behandelde patiënten en 8 dagen bij de met placebo behandelde patiënten. Voorvallen van diarree reageerden goed op proactieve behandeling met anti-diarreemiddelen.

In het NEOSPHERE-onderzoek kwam diarree bij 45,8% van de patiënten voor die neoadjuvant met Perjeta, trastuzumab en docetaxel werden behandeld, in vergelijking tot 33,6% bij patiënten die behandeld werden met trastuzumab en docetaxel.

In het TRYPAENA-onderzoek kwam diarree bij 72,3% van de patiënten voor die behandeld werden met Perjeta en TCH en bij 61,4% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel na FEC. In beide onderzoeken waren de meeste voorvallen mild tot matig van ernst.

In het APHINITY-onderzoek werd een hogere incidentie van diarree gerapporteerd in de Perjetagroep (71,2%) vergeleken met de placebogroep (45,2%). Diarree graad ≥ 3 werd gerapporteerd bij 9,8% van de patiënten in de Perjetagroep versus 3,7% in de placebogroep. Het merendeel van de gemelde voorvallen had een ernst van graad 1 of 2. De hoogste incidentie van diarree (alle gradaties) werd gerapporteerd tijdens de behandelperiode met HER2-gerichte therapie + taxaan-houdende chemotherapie (61,4% van de patiënten in de Perjetagroep versus 33,8% van de patiënten in de placebogroep). De incidentie van diarree was veel lager na beëindiging van chemotherapie en betrof 18,1% van de patiënten in de Perjetagroep versus 9,2% van de patiënten in de placebogroep gedurende de periode van gerichte therapie na de behandeling met chemotherapie.

Uitslag

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, kwam uitslag voor bij 51,7% van de patiënten in de Perjetagroep en bij 38,9% van de patiënten in de placebogroep. De meeste voorvallen hadden een ernst van graad 1 of 2, traden op tijdens de eerste twee cycli en reageerden op standaardtherapieën zoals topicale of orale acnebehandeling.

In het NEOSPHERE-onderzoek kwam uitslag voor bij 40,2% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel, in vergelijking met 29,0% bij patiënten die behandeld werden met trastuzumab en docetaxel.

In het TRYPHAENA-onderzoek kwam uitslag voor bij 36,8% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta en TCH en bij 20,0% van de patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel na FEC. De incidentie van uitslag was hoger in patiënten die 6 cycli Perjeta ontvingen dan in patiënten die 3 cycli Perjeta ontvingen, ongeacht de chemotherapie die werd gegeven.

In het APHINITY-onderzoek kwam uitslag voor bij 25,8% van de patiënten die met Perjeta werden behandeld versus 20,3% bij patiënten in de placebogroep. Het merendeel van de gevallen van uitslag was van graad 1 of 2.

Afwijkende laboratoriumbevindingen

In het registratie-onderzoek CLEOPATRA bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker, was de incidentie van NCI-CTCAE v.3 graad 3-4 neutropenie gebalanceerd tussen de twee behandelgroepen (86,3% in de Perjetagroep en 86,6% in de placebogroep, inclusief respectievelijk 60,7% en 64,8% graad 4 neutropenie).

In het NEOSPHERE-onderzoek was de incidentie van NCI-CTCAE v.3 graad 3-4 neutropenie 74,5% in patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel, vergeleken met 84,5% in patiënten die behandeld werden met trastuzumab en docetaxel, waaronder respectievelijk 50,9% en 60,2% graad 4 neutropenie.

In het TRYPHAENA-onderzoek was de incidentie van NCI-CTCAE v.3 graad 3-4 neutropenie 85,3% bij patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta en TCH en 77,0% bij patiënten die neoadjuvant behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en docetaxel na FEC, waaronder respectievelijk 66,7% en 59,5% graad 4 neutropenie.

In het APHINITY-onderzoek was de incidentie van neutropenie van NCI-CTCAE v.4 graad 3-4 40,6% bij patiënten die behandeld werden met Perjeta, trastuzumab en chemotherapie, vergeleken met 39,1% bij patiënten die behandeld werden met placebo, trastuzumab en chemotherapie, waaronder respectievelijk 28,3% en 26,5% neutropenie van graad 4.

Ouderen

Voor de volgende bijwerkingen (alle graden) was de incidentie ten minste 5% hoger bij patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met patiënten jonger dan 65 jaar: verminderde eetlust, anemie, gewichtsverlies, asthenie, dysgeusie, perifere neuropathie, hypomagnesiëmie en diarree. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten ouder dan 75 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

4.9 Overdosering

De maximale te verdragen dosis pertuzumab is niet vastgesteld. In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige doses hoger dan 25 mg/kg (1.727 mg) niet getest.

In geval van overdosering moeten de patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en dient passende symptomatische behandeling plaats te vinden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FD02

Werkingsmechanisme

Pertuzumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich specifiek richt op het extracellulaire dimerisatiedomein (subdomein II) van het 'humane epidermale groeifactorreceptor 2' (HER2) -eiwit en daarmee de ligandafhankelijke heterodimerisatie van HER2 met andere leden van de HER-familie, waaronder EGFR, HER3 en HER4, blokkeert. Hiermee remt pertuzumab de ligandafhankelijke intracellulaire signaaltransductie via twee belangrijke signaalcascades, namelijk die via mitogeen geactiveerd-proteïnekinase (MAP-kinase) en via fosfoinositide 3-kinase (PI3-kinase). Remming van deze signaalcascades kan leiden tot respectievelijk stopzetting van de celgroei en apoptose. Daarnaast medieert pertuzumab de antilichaamafhankelijke celgemedeerde cytotoxiciteit (ADCC).

Hoewel het gebruik van pertuzumab-monotherapie de proliferatie van humane tumorcellen remde, resulteerde het gebruik van pertuzumab in combinatie met trastuzumab in een significante toename van antitumoractiviteit in xenograftmodellen met HER2-overexpressie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Perjeta bij HER2-positieve borstkanker wordt onderbouwd door een gerandomiseerd vergelijkend fase III-onderzoek en een eenarmig fase II-onderzoek bij gemetastaseerde borstkanker, twee gerandomiseerde neoadjuvante fase II-onderzoeken bij vroege borstkanker (één gecontroleerd onderzoek), een niet-gerandomiseerd neoadjuvant fase II-onderzoek en een gerandomiseerd fase III-onderzoek in de adjuvante setting.

HER2-overexpressie werd vastgesteld door een centraal laboratorium en was gedefinieerd als een score van 3+ op basis van IHC of een amplificatie ratio van $\geq 2,0$ op basis van ISH in de onderzoeken die hieronder beschreven zijn.

Gemetastaseerde borstkanker

Perjeta in combinatie met trastuzumab en docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase III-onderzoek, uitgevoerd bij 808 patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde of lokaal teruggekeerde, niet-reseceerbare borstkanker. Patiënten met klinisch belangrijke cardiale risicofactoren werden niet ingesloten (zie rubriek 4.4). Vanwege de exclusie van patiënten met hersenmetastasen zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de activiteit van Perjeta op hersenmetastasen. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met inoperabele niet-reseceerbare lokaal teruggekeerde ziekte. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met placebo + trastuzumab + docetaxel of behandeling met Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta en trastuzumab werden gegeven in standaarddoseringen in een driewekelijks regime. De behandeling met Perjeta en trastuzumab werd voortgezet tot ziekteprogressie, het intrekken van de toestemming of oncontroleerbare toxiciteit. Docetaxel werd gedurende minimaal 6 cycli elke 3 weken door middel van intraveneuze infusie toegediend, met een aanvangsdosis van 75 mg/m². De dosis docetaxel kon ter beoordeling van de onderzoeker verhoogd worden tot 100 mg/m² indien de aanvangsdosis goed werd verdragen.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie (IRF). De PFS was gedefinieerd als de duur van de periode vanaf de dag van randomisatie tot de dag van ziekteprogressie of overlijden van de patiënt (ongeacht de oorzaak) indien de patiënt overleed binnen 18 weken na de laatste tumorbeoordeling. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) (beoordeeld door de onderzoeker), objectieve responspercentage (ORR), duur van de respons en de tijd tot symptoomprogressie gebaseerd op de FACT B kwaliteit-van-leven-enquête.

Ongeveer de helft van de patiënten uit elk van de behandelgroepen had hormoonreceptorpositieve ziekte (gedefinieerd als oestrogenreceptorpositief (ER-positief) en/of progesteronreceptorpositief (PR-positief)) en ongeveer de helft van de patiënten uit elk van de behandelgroepen was in het verleden adjuvant of neoadjuvant behandeld. De meeste van deze patiënten werden eerder behandeld met

antracyclinen en ongeveer 11% had eerder trastuzumab gekregen. In totaal kreeg 43% van de patiënten in beide behandelgroepen eerdere radiotherapie. De mediane LVEF bij aanvang van het onderzoek was 65,0% (variërend tussen 50,0% en 88%) in beide groepen.

De werkzaamheidsresultaten van het CLEOPATRA-onderzoek zijn samengevat in tabel 3. Een statistisch significant verbeterde, door een IRF beoordeelde, PFS werd aangetoond in de Perjetagroep vergeleken met de placebogroep. De resultaten van de door de onderzoeker beoordeelde PFS waren vergelijkbaar met de resultaten van de door de IRF beoordeelde PFS.

Tabel 3 Samenvatting van de werkzaamheidsgegevens uit het CLEOPATRA-onderzoek

Parameter	Placebo+ trastuzumab + docetaxel N = 406	Perjeta+ trastuzumab + docetaxel N = 402	HR (95%-BI)	p-waarde
Progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling) primair eindpunt*				
Aantal patiënten met een voorval Mediane duur in maanden	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Totale overleving secundair eindpunt**				
Aantal patiënten met een voorval Mediane duur in maanden	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Objectieve-responspercentage (ORR)[^] secundair eindpunt				
Aantal patiënten met meetbare ziekte Responders***	336 233 (69,3%)	343 275 (80,2%)	Verschil in ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
95%-BI voor ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Complete respons (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Partiële respons (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabiele ziekte (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progressieve ziekte (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Responstijd †[^]				
n= Mediane duur in weken 95%-BI voor mediaan	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

* Primaire progressievrije overlevingsanalyse, afkapdatum 13 mei 2011.

** Voorvalgestuurde finale analyse van totale overleving, afkapdatum 11 februari 2014.

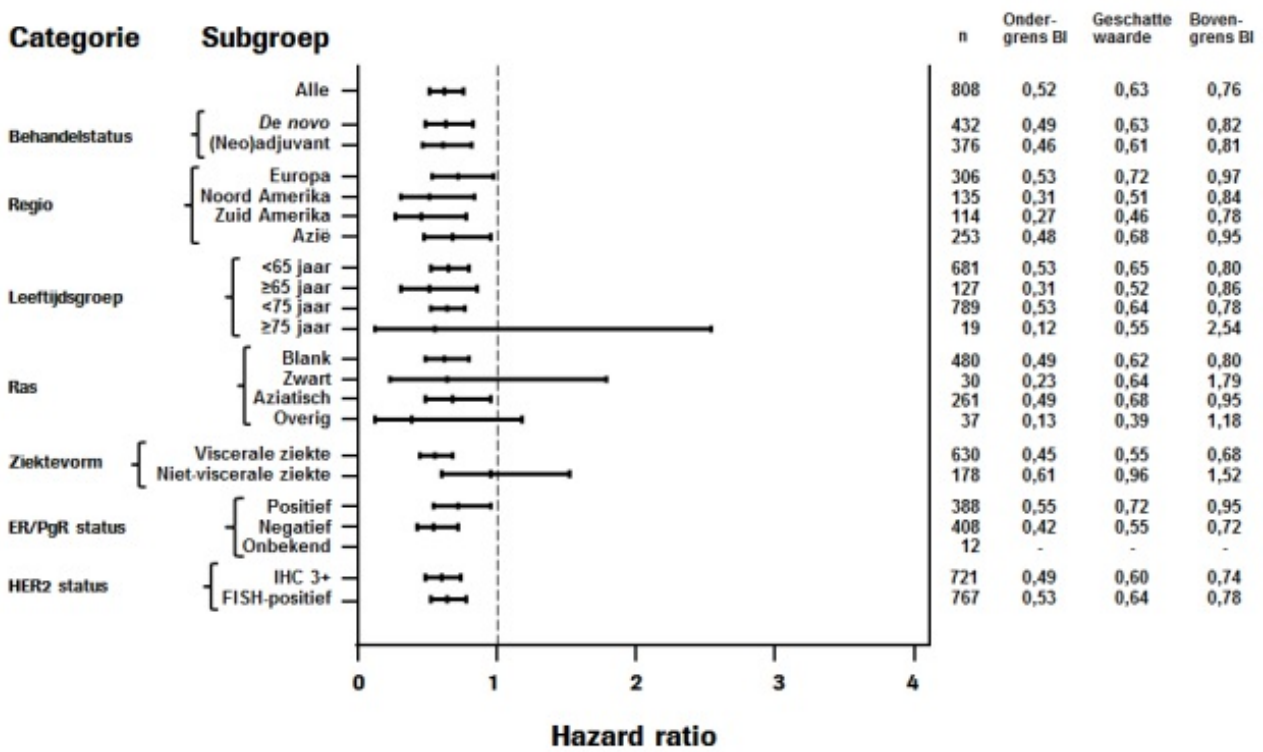
*** Patiënten met een beste totale respons van bevestigde CR of PR op basis van de RECIST-criteria.

† Bepaald bij patiënten met een beste totale respons van CR of PR.

[^] Objectieve-responspercentage en de responstijd zijn gebaseerd op tumorbeoordeling door de IRF.

Overeenkomstige resultaten werden gezien bij de vooraf gespecificeerde patiëntsubgroepen, inclusief de subgroepen gevormd op basis van de stratificatiefactoren geografische regio en eerdere adjuvante/neoadjuvante behandeling dan wel *de novo* gemetastaseerde borstkanker (zie Figuur 1). Een post-hoc exploratieve analyse bij patiënten die eerder trastuzumab kregen (n = 88) toonde een hazardratio voor PFS, beoordeeld door een IRF, van 0,62 (95%-BI 0,35; 1,07), vergeleken met 0,60 (95%-BI 0,43; 0,83) bij patiënten die eerder een behandeling kregen zonder trastuzumab (n = 288).

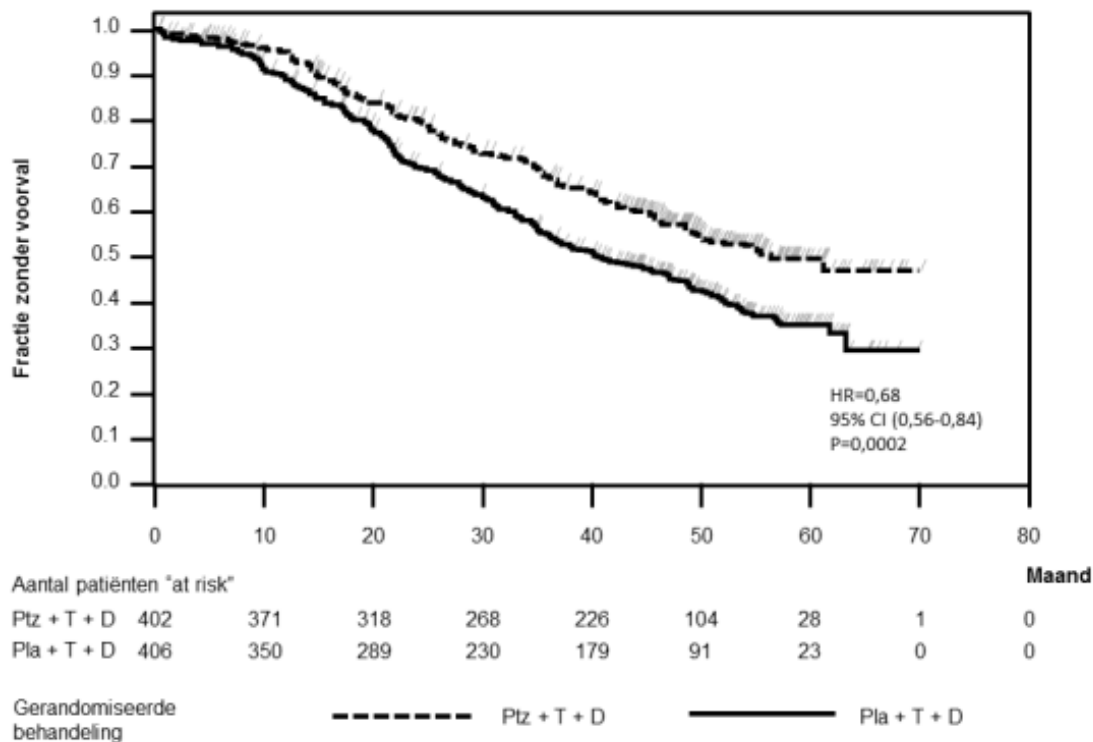
Figuur 1 Door een IRF beoordeelde PFS per patiëntsubgroep



De voorvalgestuurde finale analyse van de totale overleving werd uitgevoerd toen 389 patiënten overleden waren (221 in de placebogroep en 168 in de Perjetagroep). Het statistisch significante voordeel in totale overleving ten gunste van de Perjetagroep, welke eerder werd waargenomen tijdens een interim-analyse van de totale overleving (die 1 jaar na de primaire analyse werd uitgevoerd), bleef gehandhaafd (HR 0,68, p = 0,0002 log-rank test). De mediane tijd tot overlijden was 40,8 maanden in de placebogroep en 56,5 maanden in de Perjetagroep (zie tabel 3, Figuur 2).

Een beschrijvende analyse van de totale overleving werd uitgevoerd aan het eind van het onderzoek, toen 515 patiënten waren overleden (280 in de placebogroep en 235 in de Perjetagroep). Dit liet zien dat het statistisch significante voordeel van totale overleving ten gunste van de Perjetagroep bleef gehandhaafd in de tijd na een mediane follow-upduur van 99 maanden (HR 0,69; p < 0,0001 log-rank test; mediane tijd tot overlijden was 40,8 maanden [placebogroep] versus 57,1 maanden [Perjetagroep]). De schatting van overleving na 8 jaar van de Perjetagroep was 37% en van de placebogroep 23%.

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve van de voorvalgestuurde totale overleving



HR = hazardratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab; D = docetaxel

Tussen de twee behandelgroepen werden geen statistisch significante verschillen waargenomen ten aanzien van de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven zoals beoordeeld op grond van de FACT-B TOI-PFB-scores.

Aanvullende ondersteunende gegevens uit klinisch onderzoek

BO17929 – eenarmig onderzoek bij gemetastaseerde borstkanker

BO17929 was een niet-gerandomiseerd fase II-onderzoek bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker waarbij de tumor progressief was geworden tijdens eerdere behandeling met trastuzumab. Behandeling met Perjeta en trastuzumab resulteerde in een responspercentage van 24,2% en nog eens 25,8% van de patiënten ondervond stabilisatie van de ziekte die ten minste 6 maanden aanhield. Dit duidt erop dat Perjeta actief is na progressie op trastuzumab.

Vroege borstkanker

Neoadjuvante behandeling

In de neoadjuvante setting worden lokaal gevorderde en inflammatoire borstkanker beschouwd als hoog risico, ongeacht de hormoonreceptorstatus. In vroeg-stadium borstkanker moeten tumorgrootte, graad, hormoonreceptorstatus en lymfekliermetastases meegenomen worden bij de risico-inschatting.

De indicatie in neoadjuvante behandeling van borstkanker is gebaseerd op bewijs van verbetering van het pathologisch complete responspercentage en trends in de verbetering van ziektevrije overleving die echter niet precies, of met zekerheid, vaststellen of er een voordeel is met betrekking tot de langetermijntuitkomsten zoals totale overleving of ziektevrije overleving.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE is een multicenter, multinationalaal, gerandomiseerd gecontroleerd fase II-onderzoek met Perjeta dat werd uitgevoerd bij 417 volwassen vrouwelijke patiënten met nieuw gediagnosticeerde, vroege, inflammatoire of lokaal gevorderde HER2-positieve borstkanker (T2-4d; primaire tumor > 2 cm in diameter) die niet eerder behandeld waren met trastuzumab, chemotherapie of radiotherapie. Patiënten met metastasen, bilaterale borstkanker, klinisch relevante cardiale risicofactoren (zie rubriek 4.4) of LVEF < 55% werden niet geïncludeerd. De meerderheid van de patiënten was niet ouder dan 65 jaar oud.

Patiënten werden gerandomiseerd om één van de volgende neoadjuvante behandelingen gedurende 4 cycli te ontvangen, voorafgaand aan de operatie:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Perjeta plus trastuzumab en docetaxel
- Perjeta plus trastuzumab
- Perjeta plus docetaxel

De randomisatie was gestratificeerd naar type borstkanker (operabel, lokaal gevorderd of inflammatoir) en ER- of PR-positiviteit.

Pertuzumab werd intraveneus gegeven, in een initiële dosis van 840 mg, gevolgd door 420 mg om de drie weken. Trastuzumab werd intraveneus gegeven, in een initiële dosis van 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg om de drie weken. Docetaxel werd intraveneus gegeven, in een initiële dosis van 75 mg/m² gevolgd door 75 mg/m² of 100 mg/m² (indien verdragen) om de 3 weken. Na de operatie kregen alle patiënten 3 cycli van 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicine (90 mg/m²), cyclofosfamide (600 mg/m²) (FEC) intraveneus gegeven om de drie weken, en trastuzumab intraveneus toegediend om de drie weken om één jaar behandeling af te maken. De patiënten die voorafgaand aan de operatie alleen Perjeta plus trastuzumab kregen, kregen vervolgens na de operatie zowel FEC als docetaxel.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was pathologisch compleet responspercentage (pCR) in de borst (ypT0/is). De secundaire werkzaamheidseindpunten waren klinisch responspercentage, percentage borstsparende operaties (alleen T2-3 tumoren), ziektevrije overleving (DFS) en PFS. De aanvullende exploratieve pCR-percentages waren inclusief de klierstatus (ypT0/isN0 en ypT0N0).

De demografische gegevens waren goed in evenwicht (de mediane leeftijd was 49-50 jaar, de meerderheid was blank (71%)) en alle patiënten waren vrouw. In totaal had 7% van de patiënten inflammatoire borstkanker, 32% lokaal gevorderde borstkanker en 61% operabele borstkanker. Ongeveer de helft van de patiënten in elke behandelgroep had hormoonreceptorpositieve ziekte (gedefinieerd als ER-positief en/of PR-positief).

De werkzaamheidsgegevens zijn weergegeven in tabel 4. Een statistisch significante verbetering in pCR-percentage (ypT0/is) werd waargenomen bij patiënten die Perjeta plus trastuzumab en docetaxel kregen vergeleken met patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen (45,8% versus 29,0%, p-waarde = 0,0141). Een overeenkomstig patroon van resultaten werd waargenomen, ongeacht pCR-definitie. Het verschil in pCR-percentage wordt waarschijnlijk geacht zich in een klinisch relevant verschil in lange termijn uitkomsten te vertalen en wordt bevestigd door de positieve trends in PFS (HR 0,69; 95%-BI 0,34; 1,40) en DFS (HR 0,60; 95%-BI 0,28; 1,27).

De pCR-percentages alsmede de mate van voordeel met Perjeta (Perjeta plus trastuzumab en docetaxel vergeleken met patiënten die trastuzumab en docetaxel kregen) waren lager in de subgroep van patiënten met hormoonreceptorpositieve tumoren (een 6% verschil van pCR in de borst) dan bij patiënten met hormoonreceptornegatieve tumoren (een 26,4% verschil van pCR in de borst). pCR-percentages waren vergelijkbaar bij patiënten met operabele borstkanker versus lokaal gevorderde borstkanker. Er waren te weinig patiënten met inflammatoire borstkanker om een goede conclusie te trekken, maar het pCR-percentage was hoger in patiënten die Perjeta plus trastuzumab en docetaxel kregen.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA is een multicenter, gerandomiseerd fase II klinisch onderzoek, uitgevoerd bij 225 volwassen vrouwelijke patiënten met HER2-positieve lokaal gevorderde, operabele of inflammatoire borstkanker (T2 4d; primaire tumor > 2 cm) die niet eerder behandeld waren met trastuzumab, chemotherapie of radiotherapie. Patiënten met metastasen, bilaterale borstkanker, klinisch relevante cardiale risicofactoren (zie rubriek 4.4) of LVEF < 55% werden niet geïncludeerd. De meerderheid van de patiënten was minder dan 65 jaar oud. Patiënten werden gerandomiseerd om één van de volgende drie neoadjuvante behandelingen voorafgaand aan de operatie te ontvangen:

- 3 cycli FEC gevolgd door 3 cycli docetaxel, allen gelijktijdig gegeven met Perjeta en trastuzumab;
- 3 cycli van alleen FEC gevolgd door 3 cycli docetaxel, gelijktijdig gegeven met trastuzumab en Perjeta;
- 6 cycli TCH in combinatie met Perjeta.

De randomisatie was gestratificeerd naar type borstkanker (operabel, lokaal gevorderd of inflammatoir) en ER- en/of PR-positiviteit.

Pertuzumab werd intraveneus gegeven in een initiële dosis van 840 mg, gevolgd door 420 mg om de drie weken. Trastuzumab werd intraveneus gegeven in een initiële dosis van 8 mg/kg, gevolgd door 6 mg/kg om de drie weken. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicine [100 mg/m²], cyclofosfamide [600 mg/m²]) werden intraveneus gegeven om de drie weken voor 3 cycli. Docetaxel werd gegeven als een initiële dosis van 75 mg/m² IV-infusie om de drie weken met de optie om te verhogen tot 100 mg/m² op advies van de onderzoeker als de initiële dosis goed werd verdragen. In de groep behandeld met Perjeta in combinatie met TCH werd docetaxel echter intraveneus gegeven in een dosis van 75 mg/m² (verhoging was niet toegestaan) en carboplatine (AUC 6) werd intraveneus gegeven om de drie weken. Na de operatie kregen alle patiënten trastuzumab om de behandeling van één jaar af te ronden.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek was cardiale veiligheid tijdens de neoadjuvante behandelperiode van het onderzoek. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren pCR-percentage in de borst (ypT0/is), DFS, PFS en OS.

De demografische gegevens waren goed in evenwicht tussen de groepen (de mediane leeftijd was 49 - 50 jaar, de meerderheid was blank [77%]) en alle patiënten waren vrouw. In totaal had 6% van de patiënten inflammatoire borstkanker, 25% had lokaal gevorderde borstkanker en 69% had operabele borstkanker. Ongeveer de helft van de patiënten in elke behandelgroep had ER-positieve en/of PR-positieve ziekte.

Vergeleken met gepubliceerde gegevens over vergelijkbare behandelregimes zonder pertuzumab, werden hoge pCR-percentages waargenomen in alle drie de behandelgroepen (zie tabel 4). Een overeenkomstig patroon van resultaten werd waargenomen, ongeacht de gebruikte pCR-definitie. De pCR-percentages waren lager in de subgroep van patiënten met hormoonreceptorpositieve tumoren (spreiding 46,2% tot 50,0%) dan bij patiënten met hormoonreceptornegatieve tumoren (spreiding 65,0% tot 83,8%).

pCR-percentages waren vergelijkbaar bij patiënten met operabele borstkanker versus lokaal gevorderde borstkanker. Er waren te weinig patiënten met inflammatoire borstkanker om een goede conclusie te trekken.

Tabel 4 NEOSPHERE (WO20697) en TRYPHAENA (BO22280): Overzicht van werkzaamheid ('Intent to Treat'-populatie)

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab +Docetaxel N = 107	Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel N = 107	Perjeta+ Trastuzumab N = 107	Perjeta +Docetaxel N = 96	Perjeta+ Trastuzumab+ FEC Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel N = 73	FEC Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel N = 75	Perjeta +TCH N = 77
pCR-percentage in de borst (ypT0/is) n (%) [95%-BI] 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]
Vershil in pCR-percentages ² [95%-BI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	Nvt	Nvt	Nvt
p-waarde (met Simes-corr. voor CMH test) ⁴		0,0141 (vs. Trastuzumab+Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab+Docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel)	Nvt	Nvt	Nvt
pCR-percentage in de borst en lymfeklier (ypT0/is N0) n (%) [95%-BI]	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%-BI]	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]
Klinische respons ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide; TCH: docetaxel, carboplatine en trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

- 95%-BI voor een enkele steekproef met een binomiale verdeling, berekend met de Pearson-Clopper-methode.
- Behandeling met Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel en Perjeta + Trastuzumab zijn vergeleken met Trastuzumab + Docetaxel, terwijl Perjeta + Docetaxel werd vergeleken met Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel.
- Geschatte 95%-BI voor het verschil tussen twee responspercentages, berekend met de Hauck-Anderson-methode.
- P-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test met correctie voor multipliciteit volgens de Simes-methode.

5. Klinische respons vertegenwoordigt patiënten met een beste algemene respons van CR of PR tijdens de neoadjuvante periode (in de primaire borstleesie).

BERENICE (WO29217)

BERENICE is een niet-gerandomiseerd, open-label, multicenter, multinationalaal, fase II-onderzoek uitgevoerd in 401 patiënten met HER2-positieve lokaal gevorderde, inflammatoire, of vroeg-stadium borstkanker (met primaire tumoren > 2 cm in diameter of lymfeklierpositieve ziekte).

Het BERENICE-onderzoek omvatte twee parallelle groepen patiënten. Patiënten die geschikt geacht werden voor neoadjuvante behandeling met trastuzumab met antracycline/taxaan-houdende chemotherapie werden een van de volgende behandelregimes toegewezen vóór operatie:

- Cohort A – 4 cycli van tweewekelijks *dose dense* doxorubicine en cyclofosfamide gevolgd door 4 cycli Perjeta in combinatie met trastuzumab en paclitaxel.
- Cohort B – 4 cycli FEC gevolgd door 4 cycli Perjeta in combinatie met trastuzumab en docetaxel.

Na chirurgie ontvingen alle patiënten iedere drie weken intraveneus Perjeta en trastuzumab om de behandeling van 1 jaar af te ronden.

Het primaire eindpunt van het BERENICE-onderzoek was cardiale veiligheid gedurende de neoadjuvante periode van het onderzoek. Het primaire eindpunt cardiale veiligheid, d.w.z. de incidentie van NYHA-klasse III/IV LVD en LVEF-daling, was in lijn met eerdere gegevens in de neoadjuvante setting (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Adjuvante behandeling

In de adjuvante setting, op basis van gegevens afkomstig uit het APHINITY-onderzoek, zijn HER2-positieve vroege borstkankerpatiënten met een hoog risico op recidief gedefinieerd als diegenen met lymfeklierpositieve of hormoonreceptorpositieve ziekte.

APHINITY (BO25126)

APHINITY is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek uitgevoerd bij 4.804 patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker die hun primaire tumor lieten verwijderen voorafgaand aan randomisatie. De patiënten werden hierna gerandomiseerd en ontvingen Perjeta of placebo in combinatie met adjuvant trastuzumab en chemotherapie. De onderzoekers selecteerden één van de volgende antracycline- of niet-antracycline-houdende chemotherapieregimes per individuele patiënt:

- 3 of 4 cycli FEC of 5-fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC) gevolgd door 3 of 4 cycli docetaxel of 12 cycli paclitaxel wekelijks
- 4 cycli AC of epirubicine en cyclofosfamide (EC) gevolgd door 3 of 4 cycli docetaxel of 12 cycli paclitaxel wekelijks
- 6 cycli docetaxel in combinatie met carboplatine

Pertuzumab en trastuzumab werden iedere 3 weken intraveneus toegediend (zie rubriek 4.2) vanaf dag 1 van de eerste taxaan-houdende cyclus, gedurende 52 weken (tot 18 cycli), of tot recidief, het intrekken van de toestemming of onbehandelbare toxiciteit. Er werden standaard doses 5-fluorouracil, epirubicine, doxorubicine, cyclofosfamide, docetaxel, paclitaxel en carboplatine toegediend.

Patiënten ontvingen radiotherapie en/of hormoontherapie na afronding van de chemotherapie volgens de lokale klinische standaard.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was *invasive disease-free survival* (IDFS) gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste moment van ipsilaterale lokale teruggekeerde borstkanker of regionale invasieve teruggekeerde borstkanker, teruggekeerde metastasen, contralaterale invasieve borstkanker, of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren IDFS met een tweede primaire tumor anders dan mammacarcinoom/mammacarcinoom, totale overleving (OS), ziektevrije overleving (DFS), *recurrence-free interval* (RFI) en *distant recurrence-free interval* (DRFI).

De demografische gegevens uit de twee behandelgroepen waren goed in evenwicht. De mediane leeftijd was 51 jaar, en meer dan 99% van de patiënten was vrouw. De meerderheid van de patiënten had lymfeklierpositieve ziekte (63%) en/of hormoonreceptorpositieve ziekte (64%) en was blank (71%).

Na een mediane follow-up van 45,4 maanden bleek uit het APHINITY-onderzoek een afname van 19% in risico op recidief of overlijden van patiënten die gerandomiseerd waren en Perjeta ontvingen in vergelijking tot patiënten die gerandomiseerd waren en placebo ontvingen (hazardratio [HR] = 0,81; 95%-BI 0,66 – 1,00; p-waarde 0,0446).

Na een mediane follow-up van 101,2 maanden (8,4 jaar) was tijdens het derde interim-analyse voor totale overleving het aantal overleden patiënten die gerandomiseerd waren en Perjeta ontvingen 168 [7,0%] in vergelijking met 202 [8,4%] overleden patiënten die gerandomiseerd waren en placebo ontvingen (hazardratio [HR] = 0,83; 95%-BI 0,68; 1,02).

De werkzaamheidsresultaten van het APHINITY-onderzoek zijn samengevat in tabel 5 en in figuur 3.

Tabel 5 Totale werkzaamheid: ITT-populatie

	Perjeta + trastuzumab + chemotherapie N = 2.400	Placebo + trastuzumab + chemotherapie N = 2.404
Primair eindpunt		
Invasive disease-free survival (IDFS)*		
Aantal (%) patiënten met voorval	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95%-BI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-waarde (log-ranktoets, gestratificeerd ¹)	0,0446	
3 jaar voorvalvrij percentage ² [95%-BI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Secundaire eindpunten¹		
IDFS waaronder tweede primaire tumor anders dan mammacarcinoom*		
Aantal (%) patiënten met voorval	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95%-BI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-waarde (log-ranktoets, gestratificeerd ¹)	0,0430	
3 jaar voorvalvrij percentage ² [95%-BI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Ziektevrije overleving (DFS)*		
Aantal (%) patiënten met voorval	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95%-BI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-waarde (log-ranktoets, gestratificeerd ¹)	0,0327	
3 jaar voorvalvrij percentage ² [95%-BI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Totale overleving (OS)**		
Aantal (%) patiënten met voorval	205 (8,5%)	247 (10,3%)
HR [95%-BI]	0,83 [0,69; 1,00]	
p-waarde (log-ranktoets, gestratificeerd ¹)	0,0441	
10 jaar voorvalvrij percentage ² [95%-BI]	91,55 [90,38; 92,71]	89,79 [88,53; 91,06]

Afkortingen (tabel 5): HR: hazardratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

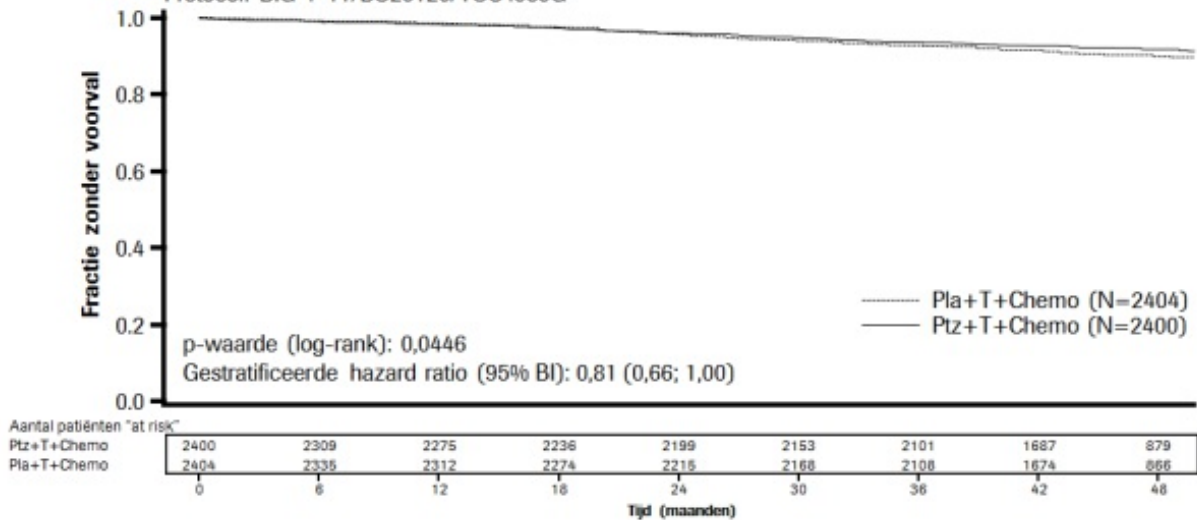
* Primaire IDFS-analyse, afkapdatum 19 december 2016.

** Gegevens uit de finale analyse voor totale overleving, afkapdatum 28 november 2024; p-waardegrens 0,0496.

1. Alle analyses gestratificeerd naar klierstatus, protocolversie, centraal hormoonreceptorstatus en adjuvant chemotherapieregime.
2. 3 jaar voorvalvrij percentage en 10 jaar voorvalvrij percentage afgeleid van kaplan-meierschattingen

Figuur 3 Kaplan-Meiercurve van de invasieve ziektevrije overleving

Kaplan-Meier Plot van de tijd tot het eerste IDFS-voorzval (maanden) per behandel-groep, ITT-populatie
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= invasieve ziektevrije overleving; BI= betrouwbaarheidsinterval; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

IDFS bepaald na 4 jaar was 92,3% in de Perjetagroep versus 90,6% in de placebogroep. Op het moment dat de IDFS bepaald werd was de mediane follow-up 45,4 maanden.

Resultaten van patiëntensubgroepanalyse

Op het moment van primaire analyse waren de voordelen van Perjeta duidelijker bij patiënten in bepaalde hoogrisicogroepen, met name de patiënten met een lymfeklierpositieve of hormoonreceptornegatieve ziekte (zie tabel 6).

Tabel 6 Werkzaamheidsresultaten in de subgroepen volgens lymfeklierstatus en hormoonreceptorstatus¹

Populatie	Aantal voorvallen van IDFS /Totaal N (%)		Niet-gelaagde HR (95%-BI)
	Perjeta + trastuzumab + chemotherapie	Placebo + trastuzumab + chemotherapie	
Lymfeklierstatus			
Positief	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatief	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormoonreceptorstatus			
Negatief	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positief	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analyses van vooraf gespecificeerde subgroepen zonder aanpassing voor meerdere vergelijkingen; de resultaten worden daarom als beschrijvend beschouwd.

De geschatte IDFS-percentages in de lymfeklierpositieve subgroep waren in de Perjetagroep en placebogroep respectievelijk 92,0% versus 90,2% na 3 jaar, en 89,9% versus 86,7% na 4 jaar. De geschatte IDFS-percentages in de lymfekliernegatieve subgroep waren in de Perjetagroep en placebogroep respectievelijk 97,5% versus 98,4% na 3 jaar, en 96,2% versus 96,7% na 4 jaar. De geschatte IDFS-percentages in de hormoonreceptornegatieve subgroep waren in de Perjetagroep en placebogroep respectievelijk 92,8% versus 91,2% na 3 jaar en 91,0% versus 88,7% na 4 jaar. De geschatte IDFS-percentages in de hormoonreceptorpositieve subgroep waren in de Perjetagroep en placebogroep respectievelijk 94,8% versus 94,4% na 3 jaar en 93,0% versus 91,6% na 4 jaar.

Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO)

Secundaire eindpunten waren de beoordeling van de door de patiënt gerapporteerde algehele gezondheidstoestand, maatschappelijke rol en fysiek functioneren, en behandelsymptomen via EORTC QLQ-C30- en EORTC QLQ-BR23-vragenlijsten. In de analyse van door de patiënt gerapporteerde uitkomsten werd een verschil van 10 punten klinisch relevant beschouwd.

In beide behandelgroepen was tijdens de chemotherapie een klinisch relevante verandering waargenomen in fysiek functioneren van de patiënt, algehele gezondheidstoestand en scores op diarree. De gemiddelde afname in fysiek functioneren op dat moment ten opzichte van de uitgangswaarde voorafgaand aan het onderzoek was -10,7 (95%-BI -11,4; -10,0) in de Perjetagroep en -10,6 (95%-BI -11,4; -9,9) in de placebogroep; gemiddelde afname in algehele gezondheidstoestand was -11,2 (95%-BI -12,2; -10,2) in de Perjetagroep en -10,2 (95%-BI -11,1; -9,2) in de placebogroep. Verandering in diarreeklachten steeg tot +22,3 (95%-BI 21,0; 23,6) in de Perjetagroep versus +9,2 (95%-BI 8,2; 10,2) in de placebogroep.

Hierna, tijdens de gerichte therapie, keerden in beide behandelgroepen het fysiek functioneren en de algehele gezondheidstoestand terug naar de uitgangswaarden voorafgaand aan het onderzoek. Bij de Perjetagroep keerden de diarreeklachten terug naar de uitgangswaarden na afloop van de HER2-therapie. Het toevoegen van Perjeta aan trastuzumab plus chemotherapie was niet van invloed op het totale functioneren van de patiënten gedurende het onderzoek.

Immunogeniciteit

Patiënten in het registratie-onderzoek CLEOPATRA werden op meerdere momenten gecontroleerd op de aanwezigheid van antistoffen gericht tegen Perjeta (*anti-drug antibodies*, ADA). Uit de Perjetagroep bleek 3,3% (13 van de 389 patiënten) en uit de placebogroep bleek 6,7% (25 van de 372 patiënten) positief te zijn voor ADA. In het BERENICE-onderzoek had 4,1% (16/392) van de met Perjeta behandelde patiënten positieve ADA-testresultaten. Geen van deze patiënten kreeg last van anafylaxie/overgevoeligheidsreacties die duidelijk verband hielden met ADA.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Perjeta in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd met gegevens van 481 patiënten die Perjeta kregen als monotherapie of in combinatie bij pertuzumabdoseringen variërend van 2 tot 25 mg/kg om de 3 weken toegediend als een 30-60 minuten durende intraveneuze infusie. De patiënten kwamen uit verschillende onderzoeken (fase I, II en III) en hadden verschillende typen gevorderde maligniteiten.

Absorptie

Perjeta wordt toegediend als een intraveneuze infusie.

Distributie

Over alle klinische onderzoeken genomen was het distributievolume van het centrale (V_c) en perifere (V_p) compartiment bij de typische patiënt respectievelijk 3,11 liter en 2,46 liter.

Biotransformatie

Het metabolisme van pertuzumab is niet rechtstreeks onderzocht. Antilichamen worden voornamelijk door middel van katabolisme geklaard.

Eliminatie

De mediane klaring (CL) van pertuzumab was 0,235 liter/dag en de mediane halfwaardetijd was 18 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Pertuzumab laat binnen het aanbevolen dosisbereik een lineaire farmacokinetiek zien.

Ouderen

Gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse, werden geen significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van pertuzumab tussen patiënten jonger dan 65 jaar (n = 306) en patiënten van, of ouder dan 65 jaar (n = 175).

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar verminderde nierfunctie gedaan met Perjeta. Blootstelling aan pertuzumab bij patiënten met een milde (creatinineklaring [CL_{cr}] 60 tot 90 ml/min, n = 200) en matig (CL_{cr} 30 tot 60 ml/min, n = 71) verminderde nierfunctie bleek, gebaseerd op de resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse, vergelijkbaar te zijn met patiënten met een normale nierfunctie (CL_{cr} hoger dan 90 ml/min, n = 200). Er is geen relatie waargenomen tussen CL_{cr} en blootstelling aan pertuzumab binnen het bereik van CL_{cr} (27 tot 244 ml/min).

Andere speciale populaties

De farmacokinetische populatieanalyse gaf geen vermoeden van farmacokinetische verschillen op basis van leeftijd, geslacht en etniciteit (Japans versus niet-Japans). De meest significante covarianten die de CL beïnvloedden waren de albumineconcentratie bij aanvang van de behandeling en het vetvrije lichaamsgewicht. De CL nam af bij patiënten met een hogere albumineconcentratie bij aanvang van de behandeling, en nam toe bij patiënten met een hoger vetvrij lichaamsgewicht. De gevoeligheidsanalyses die verricht werden bij de aanbevolen dosering en het aanbevolen toedieningsschema van Perjeta lieten echter zien dat bij de extreme waarden van deze twee covarianten geen sprake was van een significante invloed op het vermogen om de gewenste steady-stateconcentratie te bereiken die met behulp van preklinische tumor-xenograftmodellen was vastgesteld. Op basis van deze covarianten is het daarom niet nodig om de dosering van pertuzumab aan te passen.

De farmacokinetische resultaten van pertuzumab in de NEOSPHERE- en APHINITY-onderzoeken kwamen overeen met de voorspellingen uit het eerdere populatie farmacokinetiek model. Er werden geen verschillen in de PK van pertuzumab waargenomen bij patiënten met vroege borstkanker vergeleken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van pertuzumab te beoordelen. Er kan geen definitieve conclusie getrokken worden uit toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering over ongewenste effecten op het mannelijke reproductiesysteem van Java-ape.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken zijn uitgevoerd bij zwangere Java-ape (zwangerschapsdag (ZD) 19 tot en met 50) met een initiële dosis van 30 tot 150 mg/kg, gevolgd door een dosis van 10 tot 100 mg/kg om de week. Deze dosisniveaus resulteerden in klinisch relevante blootstellingen die 2,5 tot 20 keer zo hoog waren als de aanbevolen humane dosis, gebaseerd op C_{max} . Intraveneuze toediening van pertuzumab op ZD19 tot en met ZD50 (periode van organogenese) was embryotoxisch, met een dosisafhankelijke toename van embryonale/foetale sterfte tussen ZD25 en ZD70. Het aantal gevallen waarbij het embryo/de foetus verloren werd, was 33, 50 en 85% voor zwangere vrouwtjesape die om de week pertuzumab kregen met een dosis van respectievelijk 10, 30 en 100 mg/kg (2,5 tot 20 keer zo hoog als de aanbevolen humane dosis, gebaseerd op C_{max}). Bij keizersneden op ZD100 werden in alle groepen gedoseerd met pertuzumab de volgende bijwerkingen gezien: oligohydramnion, verminderd relatief gewicht van longen en nieren en microscopisch bewijs van renale hypoplasie, overeenkomstig met vertraagde nierontwikkeling. Daarnaast werd, overeenkomstig met foetale groeirestricties secundair aan oligohydramnion, longhypoplasie (1 uit 6 in de groep met 30 mg/kg en 1 uit 2 in de groep met 100 mg/kg), ventriculaire septumdefecten (1 uit 6 in de groep met 30 mg/kg), dunne ventrikelwand (1 uit 2 in de groep met 100 mg/kg) en kleine skeletdefecten (extern - 3 uit 6 in de groep met 30 mg/kg) gezien. Pertuzumab-blootstelling werd gerapporteerd bij de nakomelingen van alle behandelde groepen, bij spiegels van 29% tot 40% van de serumspiegels van de moeders op ZD100.

Bij Java-ape werd wekelijkse intraveneuze toediening van pertuzumab bij doseringen tot 150 mg/kg/dosis doorgaans goed verdragen. Bij doses vanaf 15 mg/kg werd intermitterende milde behandelingsgerelateerde diarree waargenomen. Bij een subgroep ape resulteerde chronische toediening (7 tot 26 wekelijkse doses) in episoden van ernstige diarree. De diarree kon (uitgezonderd de euthanasie bij één dier, 50 mg/kg/dosis) behandeld worden met ondersteunende behandeling waaronder intraveneuze vochtsubstitutie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Jszazijn
Sucrose
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Perjeta dient niet te worden verdund met glucoseoplossing (5%), aangezien het product in dergelijke oplossingen chemisch en fysisch instabiel is.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:

2 jaar

Verdunde oplossing:

Na ingebruikname is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij een temperatuur van 30 °C en tot 30 dagen bij 2 °C tot 8 °C wanneer de verdunde oplossing beschermd is tegen licht.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden na ingebruikname en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken dient de bewaartijd na ingebruikname niet langer te zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (glas van type I) met een stop (butylrubber) met 14 ml oplossing.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Perjeta bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen. Daarom is oplettendheid geboden om de steriliteit van de bereide oplossing voor infusie te waarborgen en dient deze door medisch personeel te worden bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden (zie rubriek 6.3).

Perjeta is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

De injectieflacon niet schudden. Trek 14 ml Perjeta-concentraat op uit de injectieflacon met een steriele naald en spuit en verdun dit uit in een 250 ml PVC of PVC-vrije polyolefine infuuszak met 9 mg/ml (0,9%) of 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride oplossing voor infusie. Na verdunning dient één ml oplossing ongeveer 3,02 mg pertuzumab te bevatten (840 mg/278 ml) voor de aanvangsdosis, waarvoor twee injectieflacons nodig zijn, en ongeveer 1,59 mg pertuzumab (420 mg/264 ml) voor de onderhoudsdosis, waarvoor één injectieflacon nodig is.

De infuuszak dient langzaam te worden gekeerd om de oplossing te mengen, om schuimvorming te voorkomen.

Parenterale geneesmiddelen moeten voorafgaand aan de toediening met het oog worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen, dient de oplossing niet gebruikt te worden. Na bereiding dient het infuus onmiddellijk te worden toegediend (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Perjeta is verenigbaar met polyvinylchloride (PVC) en PVC-vrije polyolefine zakken, inclusief polyethyleen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/813/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 maart 2013
Datum van laatste verlenging: 8 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 maart 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<https://www.ema.europa.eu>.