

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.  
Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Kadcyla 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-emtansine (zie rubriek 6.6).

#### Kadcyla 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 160 mg trastuzumab-emtansine. Na reconstitutie bevat een injectieflacon van 8 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-emtansine (zie rubriek 6.6).

Trastuzumab-emtansine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat trastuzumab bevat, een gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam dat wordt geproduceerd door een zoogdiercelsuspensiekweek (ovariumcellen van de Chinese hamster), covalent gebonden aan DM1, een microtubulineremmer, middels de stabiele thio-etherkoppeling MCC (4-[N-maleïmidomethyl]-cyclohexaan-1-carboxylaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Kadcyla is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die eerder trastuzumab en een taxaan, afzonderlijk of in combinatie, hebben ontvangen. Patiënten dienen:

- eerdere therapie te hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, of
- een recidief te hebben ontwikkeld tijdens of binnen zes maanden na het voltooiën van adjuvante therapie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Kadcyla dient alleen te worden voorgeschreven door een arts en te worden toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in de behandeling van patiënten met kanker.

Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine dienen een HER2-positieve tumorstatus te hebben, gedefinieerd als een immunohistochemie (IHC) -score van 3+ of een in-situhybridisatie (ISH) -ratio van  $\geq 2,0$ , vastgesteld met behulp van een, van CE-markering voorzien, medisch apparaat voor *in-vitro*diagnostiek (IVD). Indien geen CE-gemarkeerd IVD beschikbaar is dient de HER2-status te worden vastgesteld met behulp van een plaatsvervangende gevalideerde test.

Geneesmiddelen voor de behandeling van allergische/anafylactische infusiereacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor onmiddellijk gebruik (zie rubriek 4.4).

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyla (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab).

### Dosering

De aanbevolen dosering trastuzumab-emtansine is 3,6 mg/kg lichaamsgewicht, elke 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie. Patiënten dienen hun behandeling voort te zetten tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

De aanvangsdosis dient te worden toegediend als een 90 minuten durende intraveneuze infusie. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 90 minuten na de eerste infusie te worden gecontroleerd op koorts, rillingen of andere infusiegerelateerde reacties. De infusieplaats dient nauwlettend te worden gecontroleerd op mogelijke subcutane infiltratie tijdens de toediening (zie rubriek 4.8).

Als de voorafgaande infusie goed werd verdragen kunnen daaropvolgende doses trastuzumab-emtansine worden toegediend als 30 minuten durende infusies. Patiënten dienen tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na de infusie te worden geobserveerd.

De infusiesnelheid van trastuzumab-emtansine dient te worden vertraagd of de infusie dient te worden onderbroken indien de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt (zie rubriek 4.4 en 4.8). Bij levensbedreigende infusiereacties dient de toediening van trastuzumab-emtansine te worden gestaakt.

### Dosisaanpassing

Voor de behandeling van symptomatische bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Kadcyla nodig zijn volgens de richtlijnen zoals vermeld in de tekst en Tabel 1 tot en met 5.

De Kadcyla-dosis dient niet meer te worden verhoogd nadat een dosisverlaging is doorgevoerd.

**Tabel 1 Schema voor dosisverlaging**

Schema dosisverlaging (Startdosis is 3,6 mg/kg)	Toe te dienen dosis
Eerste dosisverlaging	3 mg/kg
Tweede dosisverlaging	2,4 mg/kg
Noodzaak voor verdere dosisverlaging	Behandeling staken

**Tabel 2 Richtlijnen voor dosisaanpassing bij verhoogde transaminasen (ASAT/ALAT)**

<b>Graad 2</b> ( <b>&gt; 2,5 tot ≤ 5 × de ULN</b> )	<b>Graad 3</b> ( <b>&gt; 5 tot ≤ 20 × de ULN</b> )	<b>Graad 4</b> ( <b>&gt; 20 × de ULN</b> )
Geen dosisaanpassing nodig.	Dien geen trastuzumab-emtansine toe totdat ASAT/ALAT is hersteld tot graad ≤ 2 (> 2,5 tot ≤ 5 × ULN) en verlaag vervolgens de dosis (zie Tabel 1).	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal.

**Tabel 3 Richtlijnen voor dosisaanpassing bij hyperbilirubinemie**

<b>Graad 2</b> ( <b>&gt; 1,5 tot ≤ 3 × de ULN</b> )	<b>Graad 3</b> ( <b>&gt; 3 tot ≤ 10 × de ULN</b> )	<b>Graad 4</b> ( <b>&gt; 10 × de ULN</b> )
Dien geen trastuzumab-emtansine toe totdat het totaal bilirubine is hersteld tot graad ≤ 1 (> ULN tot 1,5 x ULN). Een dosisaanpassing is niet nodig.	Dien geen trastuzumab-emtansine toe totdat het totaal bilirubine is hersteld tot graad ≤ 1 (> ULN tot 1,5 x ULN) en verlaag vervolgens de dosis (zie Tabel 1).	Staak de behandeling met trastuzumab-emtansine.

ULN = bovengrens van normaal.

**Tabel 4 Richtlijnen voor dosisaanpassing bij trombocytopenie**

<b>Graad 3</b> ( <b>Trombocyten: 25.000 tot &lt; 50.000/mm<sup>3</sup></b> )	<b>Graad 4</b> ( <b>Trombocyten: &lt; 25.000/mm<sup>3</sup></b> )
Dien geen trastuzumab-emtansine toe totdat het aantal trombocyten is hersteld tot ≤ graad 1 (d.w.z. trombocyten ≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ). Een dosisaanpassing is niet nodig.	Dien geen trastuzumab-emtansine toe totdat het aantal trombocyten is hersteld tot ≤ graad 1 (d.w.z. trombocyten ≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ) en verlaag vervolgens de dosis (zie Tabel 1).

**Tabel 5 Dosisaanpassingen bij linkerventrikeldisfunctie**

LVEF < 40%	LVEF > 45%	LVEF 40% tot ≤ 45% met afname van < 10 procentpunten t.o.v. de beginwaarde	LVEF 40% tot ≤ 45% met afname van ≥ 10 procentpunten t.o.v. de beginwaarde	Symptomatisch CHF
Dien geen trastuzumab- emtansine toe.  Herhaal LVEF- bepaling binnen 3 weken. Als LVEF < 40% wordt bevestigd, staak de behandeling met trastuzumab- emtansine.	Continueer de behandeling met trastuzumab- emtansine.	Continueer de behandeling met trastuzumab- emtansine.  Herhaal LVEF- bepaling binnen 3 weken.	Dien geen trastuzumab- emtansine toe.  Herhaal LVEF-bepaling binnen 3 weken. Als de LVEF zich niet heeft hersteld tot binnen 10 procentpunten t.o.v. de beginwaarde, staak de behandeling met trastuzumab- emtansine.	Staak de behandeling met trastuzumab- emtansine.

LVEF = linkerventrikel-ejectiefractie; CHF = congestief hartfalen

#### *Uitgestelde of gemiste dosis*

Indien een geplande dosis is gemist, dan dient deze zo spoedig mogelijk alsnog te worden toegediend; zonder te wachten op de volgende geplande cyclus. Het toedieningsschema dient te worden aangepast om een 3-wekelijks interval tussen de doses te handhaven. De volgende dosis dient in overeenstemming met de bovenstaande doseringsaanbevelingen te worden toegediend.

#### *Perifere neuropathie*

De behandeling met trastuzumab-emtansine dient tijdelijk te worden gestaakt bij patiënten die perifere neuropathie graad 3 of 4 ondervinden, totdat deze is verbeterd tot ≤ graad 2. Bij het herstarten van de behandeling kan een dosisverlaging worden overwogen volgens het schema voor dosisverlaging (zie Tabel 1).

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar oud. Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van ≥ 75 jaar oud vast te stellen vanwege beperkte gegevens in deze subgroep. De populatiefarmacokinetische analyse geeft aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine (zie rubriek 5.1 en 5.2).

##### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is aanpassing van de startdosis niet nodig (zie rubriek 5.2). De mogelijke noodzaak tot dosisaanpassing bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan niet worden vastgesteld omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd.

##### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht in patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid moet worden betracht bij behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie vanwege de bekende hepatotoxiciteit die wordt gezien met trastuzumab-emtansine (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld omdat er geen relevante toepassing is bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemetastaseerde borstkanker (MBC).

#### Wijze van toediening

Kadcyla is bedoeld voor intraveneus gebruik. Trastuzumab-emtansine moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en worden toegediend als een intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 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

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren dient de handelsnaam en het chargenummer van het toegediende product duidelijk te worden vermeld in het patiëntendossier.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid en toegediend wordt Kadcyła (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab).

### *Pulmonale toxiciteit*

In klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine zijn gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waaronder pneumonitis, gemeld. Sommige gevallen leidden tot acuut respiratoir stressyndroom of hadden een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Klachten en symptomen zijn onder meer dyspneu, hoesten, vermoeidheid en pulmonale infiltraten.

Het wordt aanbevolen om de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent te staken bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met ILD of pneumonitis.

Patiënten met dyspneu in rust als gevolg van complicaties van een gevorderde maligniteit en comorbiditeiten kunnen een verhoogd risico lopen op pulmonale voorvallen.

### *Levertoxiciteit*

Levertoxiciteit, voornamelijk in de vorm van asymptomatische verhogingen van de concentraties serumtransaminasen (graad 1-4 transaminitis), is tijdens behandeling met trastuzumab-emtansine in klinische onderzoeken waargenomen (zie rubriek 4.8). Verhogingen van transaminasespiegels waren in het algemeen van voorbijgaande aard, met een piek in de verhoging op dag 8 na toediening van het geneesmiddel en daaropvolgend herstel naar graad 1 of lager vóór de volgende cyclus. Een cumulatief effect op transaminasespiegels is ook waargenomen (het percentage patiënten met ALAT/ASAT-afwijkingen van graad 1-2 neemt toe met opeenvolgende cycli).

Patiënten met verhoogde transaminasespiegels verbeterden in de meeste gevallen binnen 30 dagen na de laatste dosis trastuzumab-emtansine tot graad 1 of normaal (zie rubriek 4.8).

Ernstige lever- en galaandoeningen, waaronder nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever, waarvan sommige met een fatale afloop als gevolg van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, zijn waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld. Waargenomen gevallen kunnen zijn verward met comorbiditeiten en/of tegelijk toegediende geneesmiddelen met een bekende hepatotoxiciteit.

De leverfunctie dient vóór start van de behandeling en voor elke toediening te worden gecontroleerd. Patiënten met verhoogde ALAT-beginwaarden (bijv. vanwege levermetastasen) kunnen vatbaarder zijn voor leverschade met een hoger risico op graad 3-5 hepatische voorvallen of een verhoogde leverfunctietestsuitslag. Dosisverlagingen of staken van de behandeling vanwege verhoogde serumtransaminasespiegels en totaal bilirubine worden gespecificeerd in rubriek 4.2.

Gevalen van nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever zijn vastgesteld aan de hand van leverbiopten van patiënten die behandeld werden met trastuzumab-emtansine. NRH is een zeldzame leveraandoening die wordt gekenmerkt door een wijdverspreide goedaardige transformatie van leverparenchym tot kleine regeneratieve knobbeltjes; NRH kan leiden tot niet-cirrotische portale hypertensie. De diagnose van NRH kan alleen worden bevestigd met behulp van histopathologie. Bij alle patiënten met klinische symptomen van portale hypertensie en/of een cirrose-achtig patroon op een computertomografische (CT-) scan van de lever, maar met normale transaminasespiegels en zonder andere manifestaties van cirrose, dient NRH overwogen te worden. Na de diagnose van NRH moet de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent worden gestaakt.

Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten met serumtransaminasespiegels  $> 2,5 \times \text{ULN}$  of totaal bilirubine  $> 1,5 \times \text{ULN}$  voorafgaand aan de start van de behandeling. Behandeling van patiënten met serumtransaminasespiegels  $> 3 \times \text{ULN}$  en gelijktijdig totaal bilirubine  $> 2 \times \text{ULN}$  dient permanent te worden gestaakt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### *Linkerventrikeldisfunctie*

Patiënten die worden behandeld met trastuzumab-emtansine hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van linkerventrikeldisfunctie. Een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van  $< 40\%$  is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine en daarom is symptomatisch congestief hartfalen (CHF) een mogelijk risico (zie rubriek 4.8). Algemene risicofactoren voor een cardiaal voorval en risicofactoren die zijn vastgesteld in borstkankeronderzoeken waarbij adjuvant met trastuzumab werd behandeld, zijn: gevorderde leeftijd ( $> 50$  jaar), lage LVEF-waarden bij aanvang ( $< 55\%$ ), lage LVEF-niveaus voorafgaand aan of na het gebruik van paclitaxel als adjuvante behandeling, eerder of gelijktijdig gebruik van antihypertensieve geneesmiddelen, eerdere behandeling met een antracycline en een hoge BMI ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Standaardtesten voor cardiale functie (echocardiogram of 'multigated acquisition' (MUGA)-scan) dienen voorafgaand aan de start van de behandeling en met regelmatige tussenpozen (bv. elke drie maanden) gedurende de behandeling te worden uitgevoerd. In klinische onderzoeken hadden patiënten een LVEF  $\geq 50\%$  bij aanvang van de studie. Patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF), ernstige cardiale aritmie waarvoor behandeling nodig was, voorgeschiedenis van een myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden vóór randomisering, of huidige dyspneu in rust als gevolg van een gevorderde maligniteit, werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Bij linkerventrikeldisfunctie dient zo nodig de toediening te worden uitgesteld of de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

### *Infusiegerelateerde reacties*

Behandeling met trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van infusiegerelateerde reacties (IRR); bij deze patiënten wordt behandeling met trastuzumab-emtansine niet aanbevolen. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties, vooral tijdens de eerste infusie.

Infusiegerelateerde reacties (als gevolg van cytokineafgifte), gekenmerkt door één of meer van de volgende symptomen, zijn gemeld: blozen, rillingen, pyrexie, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme en tachycardie. Deze symptomen waren over het algemeen niet ernstig (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verdwenen deze reacties in de loop van enkele uren tot een dag na het beëindigen van de infusie. De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten met een ernstige IRR totdat de klachten en symptomen en zijn verdwenen. De overweging om opnieuw te behandelen dient gebaseerd te zijn op een klinische beoordeling van de ernst van de reactie. De behandeling moet permanent worden gestaakt in het geval van een levensbedreigende infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 4.2).

### *Overgevoeligheidsreacties*

Behandeling met trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie de behandeling met trastuzumab permanent werd gestaakt als gevolg van overgevoeligheid; bij deze patiënten wordt behandeling met trastuzumab-emtansine niet aanbevolen.

Patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op overgevoeligheid(s)/allergische reacties, die mogelijk dezelfde klinische presentatie hebben als een IRR. Ernstige, anafylactische reacties zijn waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Geneesmiddelen voor de behandeling van dergelijke reacties, evenals een nooduitrusting, dienen beschikbaar te zijn voor direct gebruik. In het geval van een werkelijke overgevoeligheidsreactie (waarbij de hevigheid van de reactie toeneemt bij volgende infusies) moet de behandeling met trastuzumab-emtansine permanent worden gestaakt.

#### *Bloedingen*

Hemorragische voorvallen, waaronder hemorragie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsstelsel en maag-darmstelsel, zijn gemeld bij behandeling met trastuzumab-emtansine. Enkele van deze bloedingen hebben geresulteerd in een fatale uitkomst. In sommige van de waargenomen gevallen hadden de patiënten trombocytopenie, of kregen de patiënten ook anti-coagulatiebehandeling of antitrombocytenbehandeling; in andere gevallen waren er geen andere bekende risicofactoren. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van deze middelen en aanvullende monitoring moet worden overwogen als gelijktijdig gebruik medisch noodzakelijk is.

#### *Trombocytopenie*

Trombocytopenie, of een verlaagd aantal bloedplaatjes, werd vaak gemeld bij behandeling met trastuzumab-emtansine en was de meest voorkomende bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken waren de incidentie en ernst van de trombocytopenie hoger bij Aziatische patiënten (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om vóór iedere dosis trastuzumab-emtansine het aantal trombocyten te controleren. Patiënten met trombocytopenie ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) en patiënten die worden behandeld met stollingsremmers (bv. warfarine, heparine, laagmoleculairgewichtheparines), dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine. Trastuzumab-emtansine is niet onderzocht bij patiënten bij wie het aantal trombocyten  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  was voorafgaand aan de start van de behandeling. Wanneer het aantal trombocyten is afgenomen tot graad 3 of hoger ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) dient geen trastuzumab-emtansine te worden toegediend totdat het aantal trombocyten zich heeft hersteld tot graad 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) (zie rubriek 4.2).

#### *Neurotoxiciteit*

Perifere neuropathie, hoofdzakelijk graad 1 en voornamelijk sensorisch, is gemeld in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Patiënten met perifere neuropathie van graad  $\geq 3$  bij aanvang van de studie werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Behandeling met trastuzumab-emtansine dient tijdelijk te worden gestaakt bij patiënten die perifere neuropathie van graad 3 of 4 ondervinden, totdat de symptomen zijn verdwenen of verbeterd tot  $\leq$  graad 2. Patiënten dienen voortdurend klinisch te worden gecontroleerd op klachten/symptomen van neurotoxiciteit.

#### *Natriumgehalte in hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

*In-vitro*metabolismestudies met humane levermicrosomen suggereren dat DM1, een component van trastuzumab-emtansine, hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine en voriconazol) met trastuzumab-emtansine dient te worden vermeden vanwege een mogelijke verhoogde DM1-blootstelling en -toxiciteit. Overweeg een plaatsvervangend geneesmiddel dat geen of minimaal vermogen heeft om CYP3A4 te remmen. Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers onvermijdelijk is, overweeg indien mogelijk uitstel van de behandeling met trastuzumab-emtansine totdat de sterke CYP3A4-remmers uit de bloedcirculatie zijn verdwenen (ongeveer 3 eliminatiehalfwaardetijden van de remmers). Wanneer gelijktijdig een sterke CYP3A4-remmer wordt toegediend en de behandeling met trastuzumab-emtansine niet kan worden uitgesteld, dan dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met trastuzumab-emtansine en tot 7 maanden na de laatste dosis trastuzumab-emtansine. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners dienen ook effectieve anticonceptie te gebruiken.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van trastuzumab-emtansine bij zwangere vrouwen. Trastuzumab, een component van trastuzumab-emtansine, kan foetale schade of foetale sterfte veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. In de postmarketing-setting zijn gevallen van oligohydramnion gemeld bij zwangere vrouwen die behandeld werden met trastuzumab, waarvan sommige waren geassocieerd met fatale pulmonale hypoplasie. Dieronderzoeken met maytansine, een nauw verwante chemische entiteit van dezelfde maytansinoïdengroep als DM1, suggereren dat verwacht kan worden dat DM1, de microtubulineremmende, cytotoxische component van trastuzumab-emtansine, teratogeen en mogelijk embryotoxisch is (zie rubriek 5.3).

Toediening van trastuzumab-emtansine aan zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen en vrouwen dienen voordat zij zwanger worden op de hoogte te worden gebracht van de mogelijke schade aan de foetus. Vrouwen die zwanger worden moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts. Als een zwangere vrouw wordt behandeld met trastuzumab-emtansine wordt het aanbevolen om haar zorgvuldig te laten controleren door een multidisciplinair team.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of trastuzumab-emtansine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding voordat ze starten met de behandeling met trastuzumab-emtansine. Vrouwen mogen 7 maanden na het beëindigen van de behandeling beginnen met het geven van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen toxicologische onderzoeken ten aanzien van voortplanting en ontwikkeling uitgevoerd met trastuzumab-emtansine.

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

Trastuzumab-emtansine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De betekenis van gemelde bijwerkingen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid en wazig zien voor de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is onbekend. Patiënten met infusiegerelateerde reacties dient te worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn afgenomen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van trastuzumab-emtansine is in klinische onderzoeken geëvalueerd bij 1.871 borstkankerpatiënten. In deze patiëntenpopulatie waren:

- de meest voorkomende ernstige bijwerkingen (> 0,5% van de patiënten) bloedingen, pyrexie, dyspneu, musculoskeletale pijn, trombocytopenie, buikpijn en braken.
- de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 25%) van trastuzumab-emtansine misselijkheid, vermoeidheid en hoofdpijn. De meerderheid van de gemelde bijwerkingen waren graad 1 of 2 in ernst.
- de meest voorkomende graad ≥ 3 bijwerkingen volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (> 2%) trombocytopenie, verhoogde transaminasespiegels, anemie, neutropenie, vermoeidheid, hypokaliëmie, musculoskeletale pijn en bloedingen.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van 1.871 patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine staan vermeld in Tabel 6. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorieën volgens MedDRA. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie en SOC worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Bijwerkingen werden gemeld met behulp van NCI-CTCAE voor de beoordeling van de toxiciteit.

### **Tabel 6 Lijst van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, Anemie	Neutropenie, Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Geneesmiddel-overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie		
Psychische stoornissen	Slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie, Hoofdpijn	Duizeligheid, Dysgeusie, Geheugenstoornis	
Oogaandoeningen		Droge ogen, Conjunctivitis, Wazig zien, Toegenomen traanproductie	
Hartaandoeningen		Linkerventrikeldisfunctie	
Bloedvataandoeningen	Bloedingen	Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis, Hoesten, Dyspneu		Pneumonitis (ILD)
Maagdarmstelselaandoeningen	Stomatitis, Diarree, Braken, Misselijkheid, Constipatie, Droge mond, Buikpijn	Dyspepsie, Tandvleesbloeding	
Lever- en galaandoeningen			Levertoxiciteit, Leverfalen, Nodulaire regeneratieve hyperplasie, Portale hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Pruritus, Alopecia, Nagelaandoening, Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Musculoskeletale pijn, Artralgie, Myalgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, Pyrexie, Asthenie, Rillingen	Perifeer oedeem	Extravasatie op de injectieplaats
Onderzoeken	Verhoogde transaminasespiegels	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reacties	

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Verhoogde transaminasespiegels (ASAT/ALAT)



In klinische onderzoeken is een toename van de concentraties serumtransaminasen (graad 1-4) waargenomen tijdens behandeling met trastuzumab-emtansine (zie rubriek 4.4). De verhogingen in transaminasespiegels waren in het algemeen van voorbijgaande aard. Een cumulatief effect van trastuzumab-emtansine op transaminasespiegels is waargenomen en over het algemeen trad herstel op als de behandeling werd gestaakt. Verhoogde transaminasespiegels werden gemeld bij 24,2% van de patiënten in klinische onderzoeken. Verhoogde ASAT en ALAT van graad 3 of 4 werden gemeld bij respectievelijk 4,2% en 2,7% van de patiënten en kwamen meestal voor tijdens de vroege behandelingscycli (1-6). De hepatische voorvallen van graad  $\geq 3$  waren over het algemeen niet geassocieerd met een slechte klinische uitkomst; daaropvolgende follow-upwaarden hadden de neiging verbetering te vertonen naar een bereik waardoor de patiënt in het onderzoek kon blijven en studiemedicatie kon blijven ontvangen met dezelfde of een verlaagde dosis. Er werd geen relatie waargenomen tussen de blootstelling aan trastuzumab-emtansine (AUC), de maximale serumconcentratie van trastuzumab-emtansine ( $C_{max}$ ), de totale blootstelling aan trastuzumab (AUC) of de  $C_{max}$  van DM1 en verhogingen in transaminasespiegels. Voor dosisaanpassingen in het geval van verhoogde transaminasespiegels, zie rubriek 4.2 en 4.4.

#### *Linkerventrikeldisfunctie*

Linkerventrikeldisfunctie werd gemeld bij 2,2% van de patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. De meeste voorvallen betroffen een asymptomatische LVEF-daling van graad 1 of 2. Voorvallen van graad 3 of 4 werden gemeld bij 0,4% van de patiënten. Aanvullende LVEF-controle wordt aanbevolen voor patiënten met een LVEF  $\leq 45\%$  (zie Tabel 5 in rubriek 4.2 voor specifieke dosisaanpassingen).

#### *Infusiegerelateerde reacties*

Infusiegerelateerde reacties worden gekenmerkt door één of meer van de volgende symptomen: blozen, rillingen, pyrexie, dyspneu, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasme en tachycardie. Infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij 4,0% van de patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine, waarbij zes voorvallen van graad 3 en geen voorvallen van graad 4 werden gemeld. Infusiegerelateerde reacties verdwenen in de loop van enkele uren tot een dag na het beëindigen van de infusie. Er werd in klinische onderzoeken geen dosisrelatie waargenomen. Voor dosisaanpassingen in het geval van infusiegerelateerde reacties, zie rubriek 4.2 en 4.4.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Overgevoeligheid werd gemeld bij 2,6% van de patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine, waarbij één voorval van graad 3 en één van graad 4 werden gemeld. In het algemeen waren de meeste overgevoeligheidsreacties licht of matig van ernst en verdwenen ze na behandeling. Voor dosisaanpassingen in het geval van overgevoeligheidsreacties, zie rubriek 4.2 en 4.4.

#### *Bloedingen*

Ernstige hemorrhagische voorvallen (graad  $\geq 3$ ) kwamen voor bij 2,2% van het totale aantal in klinische studies met trastuzumab-emtansine behandelde patiënten. In sommige van de waargenomen gevallen hadden de patiënten trombocytopenie of kregen de patiënten ook anti-coagulatiebehandeling of antitrombocytenbehandeling; in andere gevallen waren er geen andere bekende risicofactoren. Gevallen van bloedingen met fatale afloop zijn waargenomen.

#### *Trombocytopenie*

Trombocytopenie, of verlaagd aantal trombocyten, werd gemeld bij 24,9% van de patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine en was de meest voorkomende bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling (2,6%). De meeste patiënten hadden voorvallen van graad 1 of 2 ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ), met het dieptepunt op dag 8. In het algemeen verbeterde dit naar graad 0 of 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) ten tijde van de volgende geplande dosis. In klinische onderzoeken waren de incidentie en ernst van trombocytopenie hoger bij Aziatische patiënten. Onafhankelijk van het ras was de incidentie van voorvallen van graad 3 of 4 ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) 8,7% bij patiënten die werden behandeld met trastuzumab-emtansine. Voor dosisaanpassingen voor trombocytopenie, zie rubriek 4.2 en 4.4.

#### *Immunogeniciteit*

Zoals met alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op een immuunrespons tegen trastuzumab-emtansine. Een totaal van 836 patiënten uit zes klinische onderzoeken werd op meerdere tijdpunten getest op anti-therapeutische antilichaamreacties (ATA) tegen trastuzumab-emtansine. Na toediening was 5,3% (44/836) van de patiënten positief op anti-trastuzumab-emtansineantilichamen op één of meer tijdpunten na de toediening. De klinische betekenis van anti-trastuzumab-emtansineantilichamen is nog niet bekend.

#### *Extravasatie*

Reacties die secundair zijn aan extravasatie zijn waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine. Deze reacties waren meestal licht of matig ernstig en omvatten erytheem, gevoeligheid, huidirritatie, pijn of zwelling op de infusieplaats. Deze reacties zijn vaker waargenomen binnen 24 uur na de infusie. Een specifieke behandeling van trastuzumab-emtansine-extravasatie is op dit moment onbekend.

#### Laboratoriumafwijkingen

Tabel 7 toont de laboratoriumafwijkingen die werden waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld in het klinische onderzoek TDM4370g/BO21977.

#### **Tabel 7    Laboratoriumafwijkingen waargenomen bij patiënten die met trastuzumab-emtansine werden behandeld in onderzoek TDM4370g/BO21977**

Parameter	Trastuzumab-emtansine		
	Alle graden (%)	Graad 3 (%)	Graad 4 (%)
<b>Lever</b>			
Verhoogd bilirubine	21	< 1	0
Verhoogd ASAT	98	8	< 1
Verhoogd ALAT	82	5	< 1
<b>Hematologie</b>			
Verlaagd aantal trombocyten	85	14	3
Verlaagd hemoglobine	63	5	1
Verlaagd aantal neutrofielen	41	4	< 1
<b>Kalium</b>			
Verlaagd kalium	35	3	< 1

#### 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  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor een overdosis trastuzumab-emtansine. In geval van overdosering dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en dient een gepaste symptomatische behandeling te worden gestart. Er zijn gevallen van overdosering met trastuzumab-emtansine gemeld, de meeste geassocieerd met trombocytopenie, en er was één sterfgeval. In het fatale geval kreeg de patiënt foutief 6 mg/kg trastuzumab-emtansine en stierf de patiënt ongeveer 3 weken na de overdosis; een causaal verband met trastuzumab-emtansine werd niet vastgesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

### Werkingsmechanisme

Kadcyla, trastuzumab-emtansine, is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Dit conjugaat bevat het gehumaniseerde anti-HER2-IgG1, trastuzumab, covalent gebonden aan de microtubulineremmer DM1 (een maytansinderivaat) middels de stabiele thio-etherkoppeling MCC (4-[N-maleimidomethyl]-cyclohexaan-1-carboxylaat). Emantansine verwijst naar het MCC-DM1-complex. Met ieder molecuul trastuzumab zijn gemiddeld 3,5 DM1-moleculen geconjugerd.

Conjugatie van DM1 met trastuzumab verleent het cytotoxische middel selectiviteit voor tumorcellen die HER2 tot overexpressie brengen waardoor de directe intracellulaire afgifte van DM1 aan kwaadaardige cellen wordt verhoogd. Na binding aan HER2 ondergaat trastuzumab-emtansine receptorgemedieerde internalisatie en daaropvolgend lysosomale afbraak, hetgeen leidt tot afgifte van DM1-bevattende cytotoxische katabolieten (voornamelijk lysine-MCC-DM1).

Trastuzumab-emtansine heeft de werkingsmechanismen van zowel trastuzumab als DM1:

- Trastuzumab-emtansine bindt, net als trastuzumab, aan domein IV van het extracellulaire domein (ECD) van HER2, alsook aan Fcγ-receptoren en complement C1q. Bovendien remt trastuzumab-emtansine, net als trastuzumab, het afwerpen van het HER2-ECD en de signalering via de fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K)-route en medieert het de antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen.
- DM1, de cytotoxische component van trastuzumab-emtansine, bindt aan tubuline. Door tubulinepolymerisatie te remmen zorgen zowel DM1 als trastuzumab-emtansine ervoor dat cellen worden stopgezet in de G2/M-fase van de celcyclus, wat uiteindelijk leidt tot apoptotische celdood. Resultaten uit in-vitrocytotoxiciteitstesten tonen aan dat DM1 20-200 keer zo krachtig is als taxanen en vinca-alkaloïden.
- De MCC-koppeling is zodanig ontworpen dat systemische afgifte wordt beperkt en de gerichte afgifte van DM1 wordt verhoogd. Dit is aangetoond middels de detectie van zeer lage niveaus van vrij DM1 in plasma.

### Klinische werkzaamheid

#### TDM4370g/BO21977

Een gerandomiseerd, multicenter, internationaal, open-label klinisch fase III-onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde borstkanker (LABC) of MBC die eerder een op taxaan en trastuzumab gebaseerde behandeling hadden gekregen, inclusief patiënten die eerdere adjuvante behandeling hadden gekregen met trastuzumab en een taxaan maar bij wie de ziekte tijdens of binnen zes maanden na het voltooien van de adjuvante behandeling is teruggekeerd. Alleen patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status van 0 of 1 kwamen in aanmerking. Voorafgaand aan inclusie moest centraal worden bevestigd dat borsttumormonsters HER2-positief waren, gedefinieerd als een ICH-score van 3+ of genamplificatie met behulp van ISH. Patiënt- en tumorkenmerken bij aanvang van de studie waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen. Patiënten met behandelde hersenmetastasen kwamen in aanmerking voor deelname als ze geen behandeling nodig hadden voor het beheersen van de symptomen. Bij patiënten die waren gerandomiseerd naar trastuzumab-emtansine was de mediane leeftijd 53 jaar, waren de meeste patiënten vrouwelijk (99,8%), waren de meesten blank (72%) en had 57% oestrogenreceptor- en/of progesteronreceptorpositieve ziekte. In het onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van trastuzumab-emtansine vergeleken met die van lapatinib plus capecitabine. Een totaal van 991 patiënten werd als volgt gerandomiseerd naar trastuzumab-emtansine of lapatinib plus capecitabine:

- Trastuzumab-emtansinearm: trastuzumab-emtansine 3,6 mg/kg, intraveneus gedurende 30-90 minuten op dag 1 van een cyclus van 21 dagen
- Controlearm (lapatinib plus capecitabine): lapatinib 1250 mg/dag, oraal, eenmaal per dag in een cyclus van 21 dagen plus capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> oraal, tweemaal per dag op dag 1-14 van een cyclus van 21 dagen

De co-primaire werkzaamheidseindpunten van de studie waren progressievrije overleving (PFS), zoals vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) en totale overleving (OS) (zie Tabel 8 en Figuur 1 en 2).

De tijd tot symptoomprogressie, zoals gedefinieerd aan de hand van een verlaging van 5 punten in de score die is afgeleid van de Trials Outcome Index-Breast (TOI-B)-subschaal van de Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL)-vragenlijst, werd ook bepaald tijdens het klinische onderzoek. Een verandering van 5 punten in de TOI-B wordt beschouwd als klinisch significant. Kadcyla verlengde de door de patiënt gerapporteerde tijd tot symptoomprogressie tot 7,1 maanden vergeleken met 4,6 maanden voor de controlearm (Hazard ratio 0,796 (0,667; 0,951); p-waarde 0,0121). De gegevens komen uit een open-label onderzoek en er kunnen geen harde conclusies uit worden getrokken.

#### **Tabel 8 Samenvatting van de werkzaamheid in studie TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

	Lapatinib + capecitabine n = 496	Trastuzumab-emtansine n = 495
<b>Primaire eindpunten</b>		
<b>Door een IRC vastgestelde progressievrije overleving (PFS)</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediane duur van de PFS (maanden)	6,4	9,6
Hazard ratio (gestratificeerd*)	0,650	
95% BI voor hazard ratio	(0,549; 0,771)	
p-waarde (log-ranktest, gestratificeerd*)	< 0,0001	
<b>Totale overleving (OS)**</b>		
Aantal (%) patiënten overleden	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediane duur van de overleving (maanden)	25,1	30,9
Hazard ratio (gestratificeerd*)	0,682	
95% BI voor hazard ratio	(0,548; 0,849)	
p-waarde (log-ranktest*)	0,0006	
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten</b>		
<b>Door de onderzoeker vastgestelde PFS</b>		
Aantal (%) patiënten met voorval	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediane duur van de PFS (maanden)	5,8	9,4
Hazard ratio (95% BI)	0,658 (0,560; 0,774)	
p-waarde (log-ranktest*)	< 0,0001	
<b>Objectieve-responspercentage (ORR)</b>		
Patiënten met meetbare ziekte	389	397
Aantal patiënten met OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Vershil (95% BI)	12,7% (6,0; 19,4)	
p-waarde (Mantel-Haenszel-chi-kwadraattoets*)	0,0002	
<b>Duur van de objectieve respons (maanden)</b>		
Aantal patiënten met OR	120	173
Mediaan (95% BI)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

OS: totale overleving; PFS: progressievrije overleving; ORR: objectieve-responspercentage; OR: objectieve respons; IRC: onafhankelijke

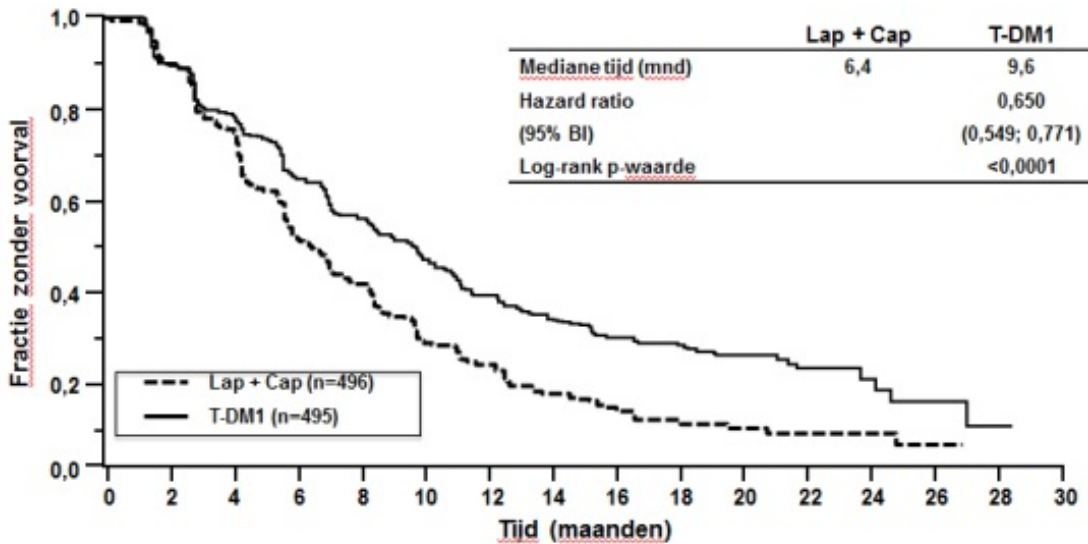
beoordelingscommissie; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

\* Gestratificeerd aan de hand van: wereldregio (Verenigde Staten, West-Europa, overig), aantal eerdere chemotherapeutische regimes voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (0-1 vs. > 1), en viscerale vs. niet-viscerale ziekte.

\*\* De tussentijdse analyse voor OS werd uitgevoerd toen 331 voorvallen waren waargenomen. Omdat bij deze analyse de werkzaamheidsgrens werd overschreden, wordt deze beschouwd als de definitieve analyse.

In de subgroep van patiënten bij wie de ziekten binnen 6 maanden na het voltooien van de adjuvante behandeling terugviel en die geen eerdere systemische antineoplasie therapie voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen (n = 118) werd een behandelvoordeel gezien; hazard ratio's voor PFS en OS waren respectievelijk 0,51 (95% BI: 0,30; 0,85) en 0,61 (95% BI: 0,32; 1,16). De mediane PFS en OS voor de trastuzumab-emptansinegroep waren respectievelijk 10,8 maanden en niet bereikt, vergeleken met respectievelijk 5,7 maanden en 27,9 maanden voor de lapatinib-plus-capecitabinegroep.

Figuur 1 Kaplan-Meiercurve van door een IRC vastgestelde progressievrije overleving



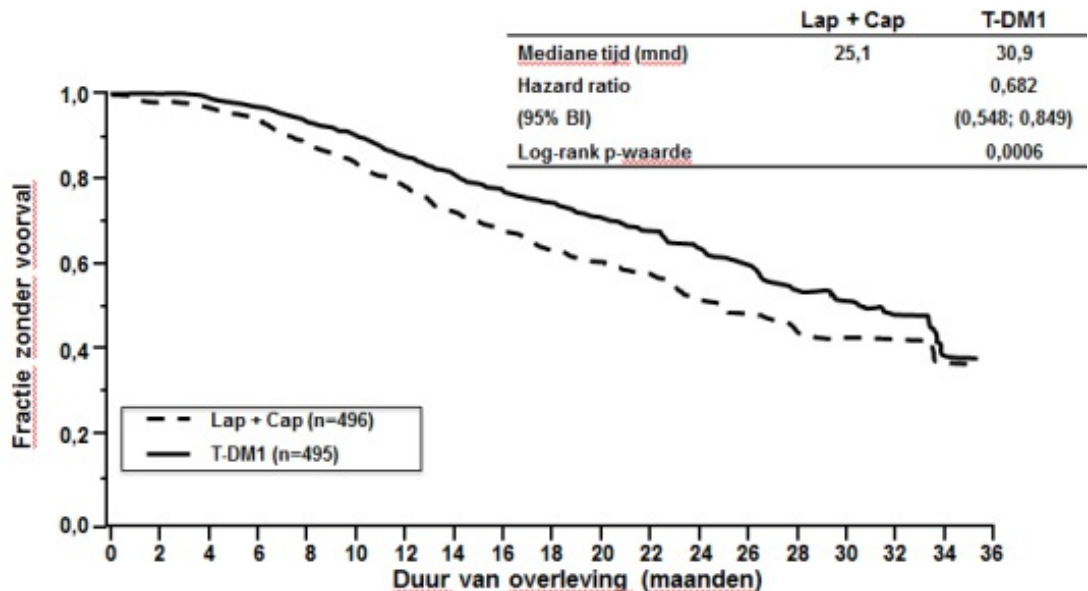
Aantal patiënten 'at risk':

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab-emptansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: onafhankelijke beoordelingscommissie.

Hazard ratio is vastgesteld gebaseerd op een gestratificeerd Cox-model; p-waarde is vastgesteld op basis van een gestratificeerde log-ranktest.

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve van de totale overleving



Aantal patiënten 'at risk':

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: trastuzumab-emptansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine

Hazard ratio is vastgesteld op basis van een gestratificeerd Cox-model; p-waarde is vastgesteld op basis van een gestratificeerde log-ranktest.

In onderzoek TDM4370g/BO21977 werd een consistent behandelvoordeel van trastuzumab-emptansine gezien bij de meerderheid van de onderzochte, vooraf gespecificeerde subgroepen, hetgeen de robuustheid van het totale resultaat ondersteunt. In de subgroep van patiënten met hormoonreceptor-negatieve ziekte (n = 426) waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,56 (95% BI: 0,44; 0,72) en 0,75 (95% BI: 0,54; 1,03). In de subgroep van patiënten met hormoonreceptor-positieve ziekte (n = 545) waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,72

(95% BI: 0,58; 0,91) en 0,62 (95% BI: 0,46; 0,85).

In de subgroep van patiënten met niet-meetbare ziekte (n = 205), gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,91 (95% BI: 0,59; 1,42) en 0,96 (95% BI: 0,54; 1,68). Bij patiënten van  $\geq$  65 jaar oud (n = 138 in beide behandelarmen samen) waren de hazard ratio's voor progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) respectievelijk 1,06 (95% BI: 0,68; 1,66) en 1,05 (95% BI: 0,58; 1,91). Bij patiënten van 65 tot en met 74 jaar (n = 113), gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 0,88 (95% BI: 0,53; 1,45) en 0,74 (95% BI: 0,37; 1,47). Voor patiënten van 75 jaar en ouder, gebaseerd op beoordelingen door een IRC, waren de hazard ratio's voor PFS en OS respectievelijk 3,51 (95% BI: 1,22; 10,13) en 3,45 (95% BI: 0,94; 12,65). In de subgroep van patiënten van 75 jaar en ouder werd geen voordeel voor PFS of OS aangetoond, maar de groep was te klein (n = 25) om definitieve conclusies te kunnen trekken.

In de beschrijvende follow-up totale overlevingsanalyse was de hazard-ratio 0,75% (95% BI: 0,64; 0,88). De mediane duur van de totale overleving was 29,9 maanden in de trastuzumab-emtansinearm vergeleken met 25,9 maanden in de lapatinib plus capecitabinearm. Op het moment van de beschrijvende follow-up totale overlevingsanalyse was in totaal 27,4% van de patiënten overgestapt van de lapatinib plus capecitabinearm naar de trastuzumab-emtansinearm. In een gevoeligheidsanalyse waarbij patiënten op het moment van overstappen werden gecensureerd was de hazard ratio 0,69 (95% BI: 0,59; 0,82). De resultaten van deze beschrijvende follow-up analyse zijn consistent met de bevestigende totale overlevingsanalyse.

#### TDM4450g

In een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase II-studie werden de effecten geëvalueerd van trastuzumab-emtansine versus trastuzumab plus docetaxel bij patiënten met HER2-positieve MBC die geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hadden gekregen. Patiënten werden gerandomiseerd naar 3-wekelijks intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine (n = 67), of naar een intraveneuze oplaaddosis van 8 mg/kg trastuzumab, gevolgd door 3-wekelijks intraveneus 6 mg/kg plus 75-100 mg/m<sup>2</sup> intraveneus docetaxel elke 3 weken (n = 70).

Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS). De mediane PFS was 9,2 maanden in de trastuzumab-plus-docetaxelarm en 14,2 maanden in de trastuzumab-emtansinearm (hazard ratio 0,59; p = 0,035), met een mediane follow-up van ongeveer 14 maanden in beide armen. Het objectieve-responspercentage (ORR) bedroeg 58,0% met trastuzumab plus docetaxel en 64,2% met trastuzumab-emtansine. De mediane duur van de respons werd niet bereikt met trastuzumab-emtansine en bedroeg 9,5 maanden in de controlearm.

#### TDM4374g

In een eenarmige open-label fase II-studie werden de effecten geëvalueerd van trastuzumab-emtansine bij patiënten met HER2-positieve ongeneeslijke LABC of MBC. Alle patiënten waren eerder behandeld met op HER2 gerichte therapieën (trastuzumab en lapatinib), en chemotherapie (antracycline, taxaan en capecitabine) in een neoadjuvante, adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting. Het mediane aantal antikankermiddelen dat patiënten hadden gekregen in alle settings bedroeg 8,5 (spreiding 5-19), en in het kader van gemetastaseerde ziekte was dit aantal 7,0 (spreiding 3-17), inclusief alle middelen die waren bedoeld voor de behandeling van borstkanker.

Patiënten (n = 110) kregen elke 3 weken intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine totdat ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad.

De belangrijkste werkzaamheidsanalyses bestonden uit ORR, gebaseerd op een onafhankelijke radiologische beoordeling, en duur van de objectieve respons. De ORR was 32,7% (95% BI: 24,1; 42,1), n = 36 responders, aan de hand van zowel beoordeling door een IRC als de onderzoeker. De mediane duur van de respons aan de hand van beoordeling door een IRC werd niet bereikt (95% BI: 4,6 maanden tot niet te bepalen).

#### Pediatrische patiënten

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Trastuzumab-emtansine wordt intraveneus toegediend. Er is geen onderzoek uitgevoerd met andere toedieningswegen.

### Distributie

Patiënten in TDM4370g/BO21977 die elke 3 weken intraveneus 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine kregen, hadden een gemiddelde maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) van 83,4 ( $\pm$  16,5)  $\mu$ g/ml trastuzumab-emtansine. Gebaseerd op de FK-populatieanalyse was het centrale verdelingsvolume van trastuzumab-emtansine na intraveneuze toediening 3,13 l en benaderde dit het plasmavolume.

### Biotransformatie (trastuzumab-emtansine en DM1)

Verwacht wordt dat trastuzumab-emtansine deconjugatie en katabolisme ondergaat door middel van proteolyse in cellulaire lysosomen.

*In-vitro*metabolismestudies met humane levermicrosomen suggereren dat DM1, een klein molecuulcomponent van trastuzumab-emtansine, hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP3A5. DM1 remde *in vitro* geen belangrijke CYP450-enzymen. In humaan plasma werden de trastuzumab-emtansinekatabolieten MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 en DM1 op lage niveaus gedetecteerd. *In vitro* was DM1 een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

### Eliminatie

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyse (FK-populatieanalyse) was, na intraveneuze toediening van trastuzumab-emtansine bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker, de klaring van trastuzumab-emtansine 0,68 l/dag en de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) ongeveer 4 dagen. Er werd geen accumulatie van trastuzumab-emtansine waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening om de 3 weken.

Gebaseerd op FK-populatieanalyse werden lichaamsgewicht, albumine, som van de langste diameter van de doelwitlaesies aan de hand van Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), afgestoten extracellulaire domein (ECD) van HER2, concentraties van trastuzumab bij aanvang van de studie, en aspartaataminotransferase (ASAT), geïdentificeerd als statistisch significante covariaten voor de FK-parameters van trastuzumab-emtansine. De grootte van het effect van deze covariaten op de blootstelling aan trastuzumab-emtansine suggereert echter dat deze covariaten waarschijnlijk geen klinisch betekenisvol effect op de trastuzumab-emtansineblootstelling hebben. Bovendien toonde verkennende analyse aan dat de invloed van covariaten (d.w.z. nierfunctie, ras en leeftijd) op de farmacokinetiek van totaal trastuzumab en DM1 beperkt was en niet klinisch relevant. In niet-klinische onderzoeken worden trastuzumab-emtansinekatabolieten, waaronder DM1, Lys-MCC-DM1 en MCC-DM1, hoofdzakelijk uitgescheiden in de gal, met een minimale eliminatie in de urine.

### Lineariteit/non-lineariteit

Trastuzumab-emtansine vertoonde, bij intraveneuze toediening elke 3 weken, een lineaire FK voor doses die varieerden van 2,4 tot 4,8 mg/kg; patiënten die doses lager dan of gelijk aan 1,2 mg/kg kregen, hadden een hogere klaring.

### Ouderen

De FK-populatieanalyse toonde aan dat leeftijd geen invloed had op de FK van trastuzumab-emtansine. Er werd geen significant verschil waargenomen in de FK van trastuzumab-emtansine bij patiënten < 65 jaar (n = 577), patiënten van 65-75 jaar (n = 78) en patiënten > 75 jaar (n = 16).

### Verminderde nierfunctie

Er is geen formeel FK-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De FK-populatieanalyse toonde aan dat creatinineklaring geen invloed heeft op de FK van trastuzumab-emtansine. De farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine bij patiënten met een licht (creatinineklaring CL<sub>Cr</sub> 60 t/m 89 ml/min, n = 254) of matig (CL<sub>Cr</sub> 30 t/m 59 ml/min, n = 53) verminderde nierfunctie was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie (CL<sub>Cr</sub>  $\geq$  90 ml/min, n = 361). Farmacokinetische gegevens bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CL<sub>Cr</sub> 15 t/m 29 ml/min) zijn beperkt (n = 1), en daarom kunnen geen aanbevelingen ten aanzien van de dosering worden gedaan.

### Verminderde leverfunctie

Eliminatie van DM1 en DM1-bevattende katabolieten vindt met name plaats in de lever. Farmacokinetiek van trastuzumab-emtansine en DM1-bevattende katabolieten is beoordeeld na de toediening van 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine bij patiënten met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker met een normale leverfunctie (n=10), een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse A; n=10) en een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse B; n=8).

- Plasmaconcentraties van DM1 en DM1-bevattende katabolieten (Lys-MCC-DM1 en MCC-DM1) waren laag en vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder een verminderde leverfunctie.
- Bij patiënten met een licht en matig verminderde leverfunctie was systemische blootstelling (AUC) aan trastuzumab-emtansine tijdens cyclus 1 respectievelijk ongeveer 38% en 67% lager dan bij patiënten met een normale leverfunctie. Blootstelling (AUC) aan trastuzumab-emtansine tijdens cyclus 3 na herhaalde toediening bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie viel binnen de waarden die bij patiënten met een normale leverfunctie werden geobserveerd.

Trastuzumab-emtansine werd niet onderzocht in patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse C).

### Andere speciale populaties

De FK-populatieanalyse toonde aan dat ras geen invloed bleek te hebben op de FK van trastuzumab-emtansine. Omdat de meeste patiënten in klinische onderzoeken met trastuzumab-emtansine vrouwen waren, werd het effect van geslacht op de FK van trastuzumab-emtansine niet formeel geëvalueerd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

Toediening van trastuzumab-emtansine werd goed verdragen door ratten en apen bij doses tot respectievelijk maximaal 20 en 10 mg/kg, corresponderend met 2040 µg DM1/m<sup>2</sup> bij beide soorten, wat ongeveer gelijk is aan de klinische dosis trastuzumab-emtansine bij patiënten. In de GLP-toxiciteitsonderzoeken werden, met uitzondering van onomkeerbare perifere axonale toxiciteit (alleen waargenomen bij apen bij ≥ 10 mg/kg) en toxiciteit voor de geslachtsorganen (alleen waargenomen bij ratten bij 60 mg/kg), gedeeltelijk of volledig omkeerbare, dosisafhankelijke toxiciteiten vastgesteld in beide diersmodellen. De voornaamste toxiciteiten betroffen de lever (leverenzymverhogingen) bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 10 mg/kg, het beenmerg (verminderd aantal trombocyten en witte bloedcellen)/hematologie bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 10 mg/kg, en lymfoïde organen bij ≥ 20 mg/kg en ≥ 3 mg/kg, bij respectievelijk ratten en apen.

### Mutageniciteit

DM1 was aneugeen of clastogeen in een *in-vivomicronucleustest* bij gebruik van een enkelvoudige dosis en rattenbeenmerg. Deze test was uitgevoerd met blootstellingen die vergelijkbaar waren met de gemiddelde maximale concentraties van DM1 die werden gemeten bij mensen die trastuzumab-emtansine toegediend kregen. DM1 was niet mutageen in een bacteriële omgekeerde mutatie test *in vitro* (Ames-test).

### Verminderde vruchtbaarheid en teratogeniciteit

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met trastuzumab-emtansine. Op basis van resultaten uit onderzoeken ten aanzien van algemene toxiciteit bij dieren kunnen echter nadelige effecten op de vruchtbaarheid worden verwacht.

Er zijn geen specifieke embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd bij dieren met trastuzumab-emtansine. In het klinische kader is ontwikkelingstoxiciteit van trastuzumab geïdentificeerd, hoewel deze niet werd voorspeld in het niet-klinische programma. Bovendien is ontwikkelingstoxiciteit van maytansine geïdentificeerd in niet-klinische onderzoeken, wat suggereert dat DM1, de microtubulineremmende, cytotoxische, maytansinoïdecomponent van trastuzumab-emtansine, op een vergelijkbare manier teratogeen en mogelijk embryotoxisch zal zijn.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Barnsteenzuur  
Natriumhydroxide  
Sucrose  
Polysorbaat 20

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Glucose (5%)-oplossing dient niet worden gebruikt voor reconstitutie of verdunding, omdat deze aggregatie van het eiwit veroorzaakt.



## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

### Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, kunnen de gereconstitueerde injectieflacons maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C worden bewaard, mits gereconstitueerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, en moeten daarna worden weggegooid.

### Verdunde oplossing

De gereconstitueerde Kadcyła-oplossing, verdund in infuuszakken met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie is maximaal 24 uur stabiel bij 2°C tot 8°C, mits bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Er kunnen bij bewaring deeltjes worden waargenomen indien verdund in 0,9% natriumchloride (zie rubriek 6.6).

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Kadcyła 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Kadcyła wordt geleverd in glazen type I-injectieflacons van 15 ml (100 mg) met een grijze stop van butylrubber die is gecoat met fluorharslaminaat en verzegeld met een aluminiumsluiting met een wit plastic flip-off-kapje.

Verpakking met 1 injectieflacon.

### Kadcyła 160 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Kadcyła wordt geleverd in glazen type I-injectieflacons van 20 ml (160 mg) met een grijze stop van butylrubber die is gecoat met fluorharslaminaat en verzegeld met een aluminiumsluiting met een paars plastic flip-off-kapje.

Verpakking met 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geschikte aseptische technieken dienen te worden gebruikt. Geschikte procedures voor de bereiding van chemotherapeutische geneesmiddelen dienen te worden gebruikt.

De gereconstitueerde Kadcyła-oplossing dient te worden verdund in polyvinylchloride (PVC)- of latex- en PVC-vrije polyolefine-infuuszakken.

Het gebruik van een 'in-line' polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron is vereist voor de infusie wanneer het concentraat voor infusie wordt verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie.

Om medicatiefouten te voorkomen is het belangrijk om de injectieflaconetiketten te controleren, om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel dat bereid wordt Kadcyła (trastuzumab-emtansine) is en niet Herceptin (trastuzumab).

### Instructies voor reconstitutie

- Injectieflacon met 100 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 5 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.
- Injectieflacon met 160 mg trastuzumab-emtansine: injecteer met een steriele injectiespuit langzaam 8 ml steriel water voor injectie in de injectieflacon.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.

De gereconstitueerde oplossing dient voorafgaand aan toediening visueel te worden onderzocht op deeltjesmateriaal en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient vrij te zijn van zichtbare deeltjes en helder tot enigszins opaalachtig. De kleur van de gereconstitueerde oplossing dient kleurloos tot bleekbruin te zijn. Niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing zichtbare deeltjes bevat, of troebel of verkleurd is.

### Instructies voor verdunning

Bepaal het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van een dosis van 3,6 mg trastuzumab-emtansine/kg lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2):

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Totale toe te dienen dosis (lichaamsgewicht (kg) x dosis (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/ml, concentratie van gereconstitueerde oplossing)}}$$

De gepaste hoeveelheid oplossing dient uit de injectieflacon te worden opgezogen en te worden toegevoegd aan een infuuszak die 250 ml natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie bevat. Glucose (5%)-oplossing mag niet worden gebruikt (zie rubriek 6.2). Natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%)-oplossing voor infusie kan worden gebruikt zonder een 'in-line' polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron. Als natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing voor infusie wordt gebruikt voor de infusie, dan is een 'in-line' polyethersulfon (PES)-filter van 0,20 of 0,22 micron vereist. Zodra het infuus is bereid dient het onmiddellijk te worden toegediend. Het infuus tijdens bewaring niet invriezen of schudden.

### Verwijdering

Het gereconstitueerde product bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Voer alle ongebruikte oplossing af.

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

## 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/1/13/885/001  
EU/1/13/885/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2013  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 17 september 2018

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 september 2018

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