

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań  
Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka z 10 ml roztworu zawiera 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.  
Każdy ml roztworu zawiera 60 mg pertuzumabu i 60 mg trastuzumabu.

Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań

Jedna fiolka z 15 ml roztworu zawiera 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.  
Każdy ml roztworu zawiera 80 mg pertuzumabu i 40 mg trastuzumabu.

Pertuzumab i trastuzumab są humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi o charakterze immunoglobulin (Ig)G1 wytwarzanymi w komórkach ssaczych (jajnika chomika chińskiego) w technologii rekombinacji kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór klarowny do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do lekko brązowego, o pH 5,2-5,8, osmolalności 270-370 i 275-375 mOsmol/kg odpowiednio w przypadku roztworu 1200 mg/600 mg i 600 mg/600 mg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium (ang. *early breast cancer*, EBC)

Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w:

- leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (patrz punkt 5.1)
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (patrz punkt 5.1)

## Rak piersi z przerzutami (ang. *metastatic breast cancer*, MBC)

Produkt leczniczy Phesgo jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Phesgo powinno być rozpoczynane wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Phesgo powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego przygotowaną do leczenia anafilaksji oraz w warunkach pełnej i natychmiastowej dostępności urządzeń niezbędnych przy resuscytacji (patrz punkt 4.4).

Aby zapobiec błędom w podawaniu leku ważne jest, by sprawdzić etykietę fiolki upewniając się, że produktem leczniczym przygotowanym i podawanym pacjentowi jest produkt leczniczy Phesgo.

Pacjenci obecnie przyjmujący dożylnie pertuzumab i trastuzumab mogą zmienić leczenie na produkt leczniczy Phesgo. Zmiana leczenia z dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo (lub odwrotnie) była przedmiotem badania MO40628 (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### Dawkowanie

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo muszą mieć guz wykazujący ekspresję HER2, definiowaną jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) i (lub) współczynnik  $\geq 2.0$  w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH), oceniane za pomocą zwalidowanego testu.

Aby zapewnić dokładność i odtwarzalność wyników, badanie musi zostać przeprowadzone w wyspecjalizowanym laboratorium, mogącym zapewnić walidację procedur badania. Pełna instrukcja przeprowadzenia badania i interpretacji wyników, patrz ulotki dołączone do opakowań ze zwalidowanymi testami HER2.

W Tabeli 1 zamieszczono zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Phesgo we wczesnym lub przerzutowym raku piersi.

**Tabela 1: Zalecane dawkowanie i podawanie produktu leczniczego Phesgo**

	Dawka (niezależnie od masy ciała)	Przybliżony czas trwania wstrzyknięcia podskórnego	Czas obserwacji <sup>ab</sup>
Dawka nasycająca	1200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut
Dawka podtrzymująca (co 3 tygodnie)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut

<sup>a</sup>Należy obserwować pacjentów pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku i reakcji nadwrażliwości

<sup>b</sup>Okres obserwacji powinien rozpocząć się po podaniu produktu leczniczego Phesgo i zakończyć się przed jakimkolwiek następnym podaniem chemioterapii

U pacjentów otrzymujących taksan podanie produktu leczniczego Phesgo powinno poprzedzać podanie taksanu.

Podczas stosowania docetakselu jednocześnie z produktem leczniczym Phesgo zalecana dawka początkowa docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie może zostać zwiększona do 100 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerancji dawki początkowej. Docetaksel można także podawać w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 3-tygodniowym schemacie dawkowania od początku leczenia, także w zależności od wybranego schematu dawkowania. W przypadku stosowania schematu opartego na karboplatynie, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez cały czas leczenia (bez zwiększania dawki). W przypadku paklitakselu podawanego z produktem leczniczym Phesgo w leczeniu adjuwantowym, zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na tydzień przez 12 cotygodniowych cykli.

U pacjentów otrzymujących schematy oparte na antracyklinach, produkt leczniczy Phesgo należy podawać po ukończeniu całego schematu leczenia antracykliną (patrz punkt 4.4).

#### Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Phesgo należy podawać w skojarzeniu z docetakselem. Leczenie produktem leczniczym Phesgo można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane (patrz punkt 4.4).

#### Rak piersi we wczesnym stadium

W leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać przez 3 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią, w ramach pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1).

W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Phesgo należy podawać łącznie przez jeden rok (maksymalnie przez 18 cykli bądź do wystąpienia nawrotu choroby lub niemożliwych do opanowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej), w ramach pełnego cyklu leczenia wczesnego raka piersi i niezależnie od czasu przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu leczniczego Phesgo powinno rozpoczynać się w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego podanie taksanu i powinno być kontynuowane nawet po zakończeniu chemioterapii.

#### Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli czas pomiędzy dwoma kolejnymi wstrzyknięciami wynosi:

- mniej niż 6 tygodni, należy jak najszybciej podać dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg. Później należy kontynuować stosowanie schematu podawania co 3 tygodnie.
- 6 tygodni lub więcej, należy ponownie podać dawkę nasycającą produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg, a następnie dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg podawaną co 3 tygodnie.

#### Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Phesgo. Może zajść potrzeba zakończenia leczenia produktem leczniczym Phesgo, według uznania lekarza.

Pacjenci mogą kontynuować leczenie w okresach odwracalnej mielosupresji wywołanej chemioterapią, jednak w tym czasie należy ich uważnie monitorować pod kątem powikłań neutropenii.

Modyfikacja dawki docetakselu i innych chemioterapeutyków, patrz właściwa Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

### Zmiana z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo

- U pacjentów otrzymujących dożylnie pertuzumab i trastuzumab, u których od ostatniej dawki minęło mniej niż 6 tygodni, produkt leczniczy Phesgo należy podawać w dawce podtrzymującej wynoszącej 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu w kolejnych podaniach co 3 tygodnie.
- U pacjentów otrzymujących dożylnie pertuzumab i trastuzumab, u których od podania ostatniej dawki minęło co najmniej 6 tygodni, produkt leczniczy Phesgo należy podać w dawce nasycającej wynoszącej 1200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu, a w kolejnych podaniach w dawce podtrzymującej wynoszącej 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu co 3 tygodnie.

### Zaburzenia czynności lewej komory

Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zastoinową niewydolność serca. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Phesgo po potwierdzeniu objawów niewydolności serca (więcej informacji, patrz punkt 4.4).

### *Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi*

Przed leczeniem frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) powinna wynosić  $\geq 50\%$ . Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w następujących przypadkach:

- zmniejszenie LVEF do wartości mniejszej niż 40%
- wartość LVEF wynosząca 40%-45% w wyniku zmniejszenia o  $\geq 10$  punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Podawanie produktu leczniczego Phesgo można wznowić, jeśli LVEF powróci do wartości  $> 45\%$  lub do wartości 40-45% przy różnicy wynoszącej  $< 10$  punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

### *Pacjenci z wczesnym rakiem piersi*

Przed leczeniem wartość LVEF u pacjentów powinna wynosić  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  po zakończeniu leczenia antracykliną wchodzącą w skład schematu chemioterapii, jeśli jest podawana).

Podawanie produktu leczniczego Phesgo należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku zmniejszenia LVEF do wartości mniejszej niż 50% w wyniku spadku o  $\geq 10$  punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Podawanie produktu leczniczego Phesgo można wznowić, jeśli LVEF powróciła do wartości  $\geq 50\%$  lub do wartości, dla której różnica pomiędzy stanem sprzed leczenia wynosi  $< 10$  punktów procentowych.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Phesgo u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat i  $< 65$  lat. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku  $> 75$  lat są ograniczone.

Ocena bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkt 4.8.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na ograniczone dane farmakokinetyczne (PK) (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Phesgo nie były badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby wymagali dostosowania dawki produktu leczniczego Phesgo. Specyficzne dostosowanie dawki nie jest zalecane (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Phesgo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Phesgo u dzieci i młodzieży we wskazaniu rak piersi nie jest właściwe.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Phesgo należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy Phesgo nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia tylko z lewego uda na prawe i odwrotnie. Nowe wstrzyknięcie należy podawać w odległości co najmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca podania, wstrzykując lek w zdrową skórę, nigdy zaś w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa dotykowo lub stwardniała. Dawki nie należy dzielić na dwie strzykawki lub dwa miejsca podania. Podczas leczenia produktem leczniczym Phesgo inne produkty lecznicze do podskórnego podawania należy w miarę możliwości wstrzykiwać w inne miejsca.

Dawkę nasycającą i dawkę podtrzymującą należy podawać odpowiednio przez 8 i 5 minut.

Zaleca się obserwację przez 30 minut po zakończeniu podawania dawki nasycającej produktu leczniczego Phesgo i przez 15 minut po zakończeniu podawania dawki podtrzymującej, pod kątem reakcji związanych z wstrzyknięciem leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### Reakcje związane z wstrzyknięciem leku

Wstrzyknięcie leku można spowolnić lub przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wstrzyknięciem (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8). W łagodzeniu objawów układowych pomocne może być także takie leczenie, jak podanie tlenu, agonistów receptorów beta, leków przeciwhistaminowych, szybkie dożylnie podanie płynów oraz leki przeciwgorączkowe.

### Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać i nie wznowiać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja w 4. stopniu nasilenia według NCI CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8).

Instrukcja dotycząca stosowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zaburzenia czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Po zastosowaniu produktów leczniczych hamujących aktywność HER2, w tym pertuzumabu i trastuzumabu zgłaszano zmniejszenie LVEF. Częstość występowania objawów zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD [zastoinowa niewydolność serca]) była większa u pacjentów leczonych pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z pacjentami leczonymi trastuzumabem i chemioterapią. W leczeniu adjuwantowym większość zgłoszonych przypadków objawowej niewydolności serca dotyczyło pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na antracyklinach (patrz punkt 4.8). Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej mogą podlegać większemu ryzyku zmniejszenia LVEF na podstawie badań z dożylnym podaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią.

Pacjenci z ciężką chorobą serca lub schorzeniami medycznymi dotyczącymi serca w wywiadzie, zaburzeniami komorowego rytmu serca w wywiadzie lub czynnikami ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca zostali wykluczeni z badania rejestracyjnego FEDERICA w (neo-)adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi z zastosowaniem produktu leczniczego Phesgo.

Produkt leczniczy Phesgo nie był badany u pacjentów z: wartością LVEF < 55% przed rozpoczęciem leczenia (wczesny rak piersi) lub < 50% (przerzutowy rak piersi); występowaniem w wywiadzie zastoinowej niewydolności serca (ang. *congestive heart failure*, CHF); stanami mogącymi zaburzać czynność lewej komory, takimi jak niewyrównane nadciśnienie, ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego, poważne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub skumulowana wcześniejsza ekspozycja na antracykliny wynosząca >360 mg/m<sup>2</sup> pc. doksorubicyny lub jej równoważnika. Ponadto, leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią nie było badane u pacjentów ze zmniejszeniem LVEF < 50% podczas wcześniejszej terapii adjuwantowej trastuzumabem.

Należy oznaczyć wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Phesgo, a następnie wykonywać oznaczenia w regularnych odstępach podczas leczenia (np. raz podczas terapii neoadjuwantowej i co 12 tygodni w leczeniu adjuwantowym i w leczeniu choroby przerzutowej), aby upewnić się, że wartość LVEF mieści się w granicach normy. Jeśli wartość LVEF zmniejszy się, jak opisano w punkcie 4.2 i nie nastąpi poprawa, lub jeśli dalej zmniejszy się w kolejnym oznaczeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Phesgo, chyba, że uzna się, iż korzyści dla danego pacjenta przeważają nad zagrożeniami.

Ryzyko kardiologiczne powinno być dokładnie rozważone i wyważone w stosunku do potrzeb medycznych danego pacjenta przed zastosowaniem produktu leczniczego Phesgo z antracykliną. Działanie farmakologiczne leków ukierunkowanych na HER2 i antracyklin wskazuje, że można spodziewać się większego ryzyka toksycznych działań na serce podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Phesgo i antracyklin w porównaniu z ich sekwencyjnym stosowaniem.

Sekwencyjne stosowanie produktu leczniczego Phesgo (w skojarzeniu z taksanem) oceniano po podaniu doksorubicyny wchodzącej w skład dwóch schematów opartych na antracyklinach w badaniu FEDERICA, natomiast sekwencyjne stosowanie dożylnego pertuzumabu (w skojarzeniu z

trastuzumabem i taksanem) oceniano po podaniu epirubicyny lub dokсорubicyny jako elementów wielu schematów opartych na antracyklinach w badaniach APHINITY i BERENICE. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i antracykliną. W badaniu TRYPHAENA dożylny pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawano jednocześnie z epirubicyną w ramach schematu FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkty 4.8 i 5.1). Leczenie zastosowano wyłącznie u pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, którzy otrzymali małe skumulowane dawki epirubicyny (do 300 mg/m<sup>2</sup> pc.). W tym badaniu bezpieczeństwo kardiologiczne było podobne do bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów otrzymujących ten sam schemat, ale z pertuzumabem podawanym sekwencyjnie (po chemioterapii FEC).

#### Reakcje związane z wstrzyknięciem/reakcje związane z infuzją (ang. *injection-related reactions/infusion-related reactions, IRR*)

Stosowanie produktu leczniczego Phesgo wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wstrzyknięciem (patrz punkt 4.8). Reakcje związane z wstrzyknięciem były definiowane jako każda reakcja układowa przebiegająca z takimi objawami, jak gorączka, dreszcze, ból głowy, prawdopodobnie z powodu uwalniania cytokin występująca w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta podczas i przez 30 minut po podaniu dawki nasycającej oraz podczas i przez 15 minut po podaniu dawki podtrzymującej produktu leczniczego Phesgo. W przypadku wystąpienia istotnej reakcji związanej z wstrzyknięciem, należy zmniejszyć prędkość wstrzykiwania lub je przerwać oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy ocenić stan pacjentów i starannie ich monitorować aż do całkowitego ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych. Należy rozważyć trwałe zakończenie leczenia u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wstrzyknięciem. Tę ocenę kliniczną należy oprzeć na nasileniu wcześniejszej reakcji oraz odpowiedzi na leczenie zastosowane z powodu wystąpienia działania niepożądanego (patrz punkt 4.2). Chociaż po zastosowaniu produktu leczniczego Phesgo nie obserwowano zgonów w wyniku reakcji związanych z wstrzyknięciem, należy zachować ostrożność, ponieważ śmiertelne reakcje związane z infuzją występowały w przebiegu leczenia dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z dożylnym trastuzumabem i chemioterapią.

#### Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję i zdarzenia powodujące zgon były obserwowane po podaniu pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (patrz punkt 4.8). Większość reakcji anafilaktycznych wystąpiła w ciągu pierwszych 6-8 cykli leczenia, gdy pertuzumab i trastuzumab były podawane w skojarzeniu z chemioterapią. Produkty lecznicze do leczenia takich reakcji, a także sprzęt stosowany w nagłych wypadkach, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Produkt leczniczy Phesgo należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości stopnia 4. według NCI-CTCAE (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Phesgo jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab, trastuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.3).

#### Gorączka neutropeniczna

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Phesgo w skojarzeniu z taksanem podlegają większemu ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej.

Pacjenci leczeni dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem podlegają zwiększonemu ryzyku gorączki neutropenicznej w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo, trastuzumabem i docetakselem, zwłaszcza podczas 3 pierwszych cykli leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi nadir liczby granulocytów obojętnochłonnych był podobny u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo. Większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych pertuzumabem wiązała się z większą częstością występowania zapalenia błony śluzowej i biegunki u tych pacjentów. Należy

rozważyć leczenie objawowe zapalenia błony śluzowej i biegunki. Po zakończeniu podawania docetakselu nie zgłaszano żadnych zdarzeń gorączki neutropenicznej.

### Biegunka

Phesgo może wywoływać ciężką biegunkę. Biegunka występuje najczęściej podczas jednoczesnego podawania z taksanami. Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) podlegają większemu ryzyku biegunki w porównaniu z pacjentami młodszymi ( $< 65$  lat). Biegunkę należy leczyć zgodnie ze standardowymi praktykami i wytycznymi. Należy rozważyć wczesną interwencję polegającą na podaniu loperamid, płynów i uzupełnieniu elektrolitów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz w przypadku ciężkiej lub przedłużającej się biegunki. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Phesgo, jeśli nie uzyska się poprawy stanu pacjenta. Po opanowaniu biegunki leczenie produktem leczniczym Phesgo można wznowić.

### Zdarzenia dotyczące płuc

Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu zgłaszano poważne zdarzenia dotyczące płuc. W sporadycznych przypadkach zdarzenia te były śmiertelne. Ponadto, zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane przez czynniki niezakaźne, wysięk opłucnowy, zespół zaburzeń oddechowych, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechową. Czynniki ryzyka związane ze śródmiąższową chorobą płuc obejmują wcześniejsze lub równoczesne leczenie innymi lekami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wywoływaniem śródmiąższowej choroby płuc, takimi jak taksany, gemcytabina, winorelbina i radioterapia. Zdarzenia te mogą wystąpić w ramach reakcji związanej z infuzją lub mieć odroczonego początek. Pacjenci z dusznością spoczynkową z powodu powikłań zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób współistniejących mogą podlegać zwiększonemu ryzyku zdarzeń dotyczących płuc. Z tego względu tych pacjentów nie należy leczyć produktem leczniczym Phesgo. Należy zachować ostrożność w odniesieniu do zapalenia płuc o etiologii niezakaźnej, szczególnie u pacjentów jednocześnie przyjmujących taksany.

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między lekami.

### Pertuzumab

Nie obserwowano interakcji PK pomiędzy pertuzumabem a trastuzumabem lub pomiędzy pertuzumabem a docetakselem w badaniu dodatkowym z udziałem 37 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi. Ponadto, w analizie farmakokinetyki populacyjnej nie wykazano dowodów na występowanie interakcji lekowych pomiędzy pertuzumabem a trastuzumabem lub pomiędzy pertuzumabem a docetakselem. Ten brak interakcji lekowych został potwierdzony w danych PK z badań NEOSPHERE i APHINITY.

W pięciu badaniach oceniano wpływ pertuzumabu na PK podawanych jednocześnie leków cytotoksycznych, docetakselu, paklitakselu, gemcytabiny, kapecytabiny, karboplatyny i erlotynibu. Nie stwierdzono dowodów na interakcje PK pomiędzy pertuzumabem a którymkolwiek z tych leków. PK pertuzumabu w tych badaniach była porównywalna, jak w badaniach z pojedynczym lekiem.



## Trastuzumab

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji lekowych. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy trastuzumabem a jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi stosowanymi w badaniach klinicznych.

### Wpływ trastuzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych

Dane PK z badań BO15935 i M77004 z udziałem kobiet z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi sugerowały, że ekspozycja na paklitaksel i doksorubicynę (oraz ich główne metabolity 6- $\alpha$ -hydroksypaklitaksel, POH i doksorubicynol, DOL) nie ulegała zmianie w obecności trastuzumabu (8 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. dożylna dawka nasycająca, a następnie odpowiednio 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 2 mg/kg co tydzień dożylnie). Jednak trastuzumab może zwiększać całkowitą ekspozycję na jeden z metabolitów doksorubicyny (7-deoksy-13-dihydro-doksorubicynon, D7D). Aktywność biologiczna D7D i wpływ kliniczny zwiększenia stężenia tego metabolitu były niejasne.

Dane z badania JP16003, będącego badaniem z jedną grupą terapeutyczną, w którym trastuzumab (4 mg/kg mc. dożylna dawka nasycająca i 2 mg/kg mc. dożylnie co tydzień) i docetaksel (60 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie) podawano Japonkom z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi sugerowały, że jednoczesne podawanie trastuzumabu nie miało wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki docetakselu. Badanie JP19959 było badaniem dodatkowym do badania BO18255 (ToGA) przeprowadzonego z udziałem mężczyzn i kobiet narodowości japońskiej z zaawansowanym rakiem żołądka w celu zbadania farmakokinetyki kapecytabiny i cisplatyny podawanych z trastuzumabem lub bez. Wyniki tego dodatkowego badania sugerowały, że ekspozycja na bioaktywne metabolity (np. 5-FU) kapecytabiny nie ulegała zmianie pod wpływem jednoczesnego stosowania cisplatyny lub jednoczesnego stosowania cisplatyny w skojarzeniu z trastuzumabem. Jednak sama kapecytabina osiągała większe stężenia i miała dłuższy okres półtrwania, gdy podawano ją w skojarzeniu z trastuzumabem. Ta dane sugerują również, że jednoczesne stosowanie kapecytabiny lub jednoczesne stosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z trastuzumabem nie miały wpływu na farmakokinetykę cisplatyny.

Dane PK z badania H4613g/GO01305 z udziałem pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym HER2-dodatnim nowotworem złośliwym sugerowały, że trastuzumab nie miał wpływu na PK karboplatyny.

### Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę trastuzumabu

Po dokonaniu porównania symulowanych stężeń trastuzumabu w surowicy po zastosowaniu trastuzumabu w monoterapii (4 mg/kg mc. dawka nasycająca/2 mg/kg co tydzień dożylnie) i stężeń w surowicy obserwowanych u Japonek z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi (badanie JP16003), nie stwierdzono dowodów na wpływ jednoczesnego podawania docetakselu na farmakokinetykę trastuzumabu. Porównanie wyników PK z dwóch badań II fazy (BO15935 i M77004) oraz jednego badania III fazy (H0648g), w których pacjenci byli jednocześnie leczeni trastuzumabem i paklitakselem, a także dwóch badań II fazy, w których trastuzumab podawano w monoterapii (W016229 i MO16982) u kobiet z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi wskazuje, że poszczególne i średnie najmniejsze stężenia trastuzumabu w surowicy różniły się w ramach tego samego badania i między badaniami, ale nie stwierdzono wyraźnego wpływu jednocześnie podawanego paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Porównanie danych PK trastuzumabu pochodzących z badania M77004, w którym kobiety z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi były jednocześnie leczone trastuzumabem, paklitakselem i doksorubicyną z danymi PK trastuzumabu w badaniach, w których trastuzumab był podawany w monoterapii (H0649g) lub w skojarzeniu z antracykliną plus cyklofosfamidem lub paklitakselem (badanie H0648g) sugerowały brak wpływu doksorubicyny i paklitakselu na farmakokinetykę trastuzumabu.

Dane farmakokinetyczne z badania H4613g/GO01305 sugerowały, że karboplatyna nie miała wpływu na PK trastuzumabu.

Jednoczesne podanie anastrozolu wydawało się nie mieć wpływu na farmakokinetykę trastuzumabu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas otrzymywania produktu leczniczego Phesgo i przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

##### Ciąża

W badaniach na zwierzętach pertuzumab wykazywał toksyczny wpływ na reprodukcję. Istnieją tylko ograniczone dane ze stosowania pertuzumabu u kobiet w ciąży.

Z badań na zwierzętach nie wiadomo, czy trastuzumab może wpływać na zdolność rozrodczą (patrz punkt 5.3). Jednak w okresie po wprowadzeniu do obrotu u kobiet w ciąży otrzymujących trastuzumab zgłaszano przypadki zaburzeń wzrostu i (lub) czynności nerek płodu w połączeniu z małowodziami, z których część spowodowała śmiertelną hipoplazję płuc płodu.

Na podstawie powyższych badań na zwierzętach i danych z okresu po prowadzeniu leku do obrotu należy unikać stosowania produktu leczniczego Phesgo podczas ciąży chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety, które zajądą w ciążę należy poinformować o możliwości uszkodzenia płodu. Jeśli kobieta w ciąży jest leczona produktem leczniczym Phesgo lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Phesgo bądź w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Phesgo, pożądane postępowanie obejmuje ściśle monitorowanie pacjentki przez zespół wielospecjalistyczny.

##### Karmienie piersią

Ludzka immunoglobulina IgG jest wydzielana do mleka kobiecego, a możliwość wchłonięcia jej i szkodliwego działania na niemowlę jest nieznana; kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Phesgo i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

##### Płodność

###### *Pertuzumab*

Nie przeprowadzono swoistych badań płodności na zwierzętach, aby ocenić wpływ pertuzumabu na płodność. Nie obserwowano działań niepożądanych na męskie i żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu pertuzumabu małpom *Cynomolgus*, trwających do sześciu miesięcy (patrz punkt 5.3).

###### *Trastuzumab*

Badania wpływu trastuzumabu na reprodukcję przeprowadzone na małpach *Cynomolgus* nie dostarczyły dowodów na zaburzenia płodności u samic małp *Cynomolgus* (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Phesgo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom, u których wystąpią reakcje związane z wstrzyknięciem lub zawroty głowy (patrz punkt 4.4), by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn aż do czasu złagodzenia objawów.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADRs) ( $\geq 30\%$ ) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią były: łysienie, biegunka, nudności, niedokrwistość, astenia i bóle stawów.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) ( $\geq 1\%$ ) zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem były: gorączka neutropeniczna, niewydolność serca, gorączka, neutropenia, posocznica w przebiegu neutropenii, zmniejszenie liczby granulocytów i zapalenie płuc.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo był na ogół spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, z występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia jako dodatkowego działania niepożądanego (ADR) (14,9% w por. z 0,4%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oceniano u 3834 pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w badaniach rejestracyjnych CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY i FEDERICA. Bezpieczeństwo było na ogół spójne w tych badaniach, chociaż częstość występowania i najczęstsze działania niepożądane (ADRs) różniły się w zależności od tego, czy pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawano równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi, czy bez.

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane (ADRs) zgłaszane w związku ze stosowaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią we wspomnianych niżej rejestracyjnych badaniach klinicznych (n= 3834) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

- CLEOPATRA, w którym pertuzumab był podawany w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem pacjentom z przerzutowym rakiem piersi (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) i TRYPHAENA (n= 218), w których neoadjuwantową terapię pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym zapalnym lub wczesnym rakiem piersi
- APHINITY, w którym terapię adjuwantową pertuzumabem stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą taksany opartą na antracyklinach lub bez antracyklin u pacjentów z wczesnym rakiem piersi (n= 2364)
- FEDERICA, w którym produkt leczniczy Phesgo (n= 243) lub dożylny pertuzumab i trastuzumab (n= 247) był podawany w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z wczesnym rakiem piersi

Ponieważ pertuzumab jest stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest potwierdzić związek przyczynowy działania niepożądanego z konkretnym produktem leczniczym.

Poniższe działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej z grup o określonej częstości występowania i klasie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione począwszy od najczęstszych.

**Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem w rejestracyjnych badaniach klinicznych <sup>^</sup> oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu <sup>†</sup>**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b><i><u>Bardzo często</u></i></b>	<b><i><u>Często</u></i></b>	<b><i><u>Niezbyt często</u></i></b>	<b><i><u>Rzadko</u></i></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Zanokcica Zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna* Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja na wlew <sup>oo</sup> , *	Nadwrażliwość <sup>o</sup> , * Nadwrażliwość na lek <sup>o</sup> , *	Reakcja anafilaktyczna <sup>o</sup> , *	Zespół uwalniania cytokin <sup>oo</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie			Zespół rozpadu guza <sup>†</sup>
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Ból głowy Zaburzenia smaku Obwodowa neuropatia czuciowa Zawroty głowy Parestezje			
Zaburzenia oka	Nasilone łzawienie			
Zaburzenia serca		Dysfunkcja lewej komory**	Zastoinowa niewydolność serca**	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Krwawienie z nosa Duszność		Śródmiąższowa choroba płuc Wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej Nudności Zaparcie Niestrawność Ból brzucha			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Wysypka Zaburzenia paznokci Świąd Suchość skóry			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Ból stawów Ból kończyny			

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b><i>Bardzo często</i></b>	<b><i>Często</i></b>	<b><i>Niezbym często</i></b>	<b><i>Rzadko</i></b>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej Obrzęki obwodowe Gorączka Uczucie zmęczenia Astenia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>ooo</sup>	Dreszcze Ból Obrzęk		

<sup>^</sup> Tabela 2 przedstawia dane zbiorcze z całego okresu leczenia w badaniu CLEOPATRA (data zakończenia zbierania danych 11 lutego 2014 r.; mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 24); oraz z okresu leczenia neoadjuwantowego w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 4, we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 3 – 6 w poszczególnych grupach terapeutycznych); z okresu leczenia w badaniu APHINITY (mediana liczby cykli leczenia pertuzumabem wyniosła 18); a także z okresu leczenia w badaniu FEDERICA. (mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Phesgo wyniosła 7).

\* W tym zgłaszano działania niepożądane zakończone zgonem.

\*\* Dla całego okresu leczenia w 4 badaniach (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Częstość występowania dysfunkcji lewej komory i zastoinowej niewydolności serca odzwierciedlają preferowane terminy MedDRA zgłaszane w poszczególnych badaniach.

<sup>o</sup> Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna w oparciu o termin zbiorczy.

<sup>oo</sup> Reakcja na wlew obejmuje szereg różnych terminów w obrębie okienka czasowego, definiowanych jako dowolne zdarzenia układowe zgłaszane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin występujące podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji.

<sup>ooo</sup> Obserwowane tylko po podaniu produktu leczniczego Phesgo (związane z podaniem podskórnym)

<sup>†</sup> Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Dysfunkcja lewej komory

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV według NYHA) ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych oraz do wartości <50% wyniosła 1,2% wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w porównaniu z 0,8% wśród pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Spośród pacjentów, u których wystąpiła objawowa niewydolność serca żaden pacjent leczony produktem leczniczym Phesgo nie odzyskał czynności serca sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych, a u jednego pacjenta zakończono leczenie produktem Phesgo z powodu zdarzenia objawowej niewydolności serca. Bezobjawowe lub łagodnie objawowe (klasy II według NYHA) zmniejszenie wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od stanu wyjściowego i do wartości <50% (potwierdzone wtórną LVEF) zgłaszano u 0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 4% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem, przy czym u jednego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo nastąpił powrót do stanu sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych, a u dwóch pacjentów zakończono leczenie produktem leczniczym Phesgo (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA częstość występowania dysfunkcji lewej komory (ang. *left ventricular dysfunction*, LVD) podczas badanego leczenia była większa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej pertuzumabem (odpowiednio 8,6% i 6,6%). Częstość występowania objawowej LVD była także mniejsza w grupie leczonej pertuzumabem (1,8% w grupie otrzymującej placebo w por. z 1,5% w grupie leczonej pertuzumabem) (patrz punkt 4.4).

W badaniu NEOSPHERE z leczeniem neoadjuwantowym, w którym pacjenci otrzymali cztery cykle pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej częstość występowania LVD (w całym okresie leczenia) była większa w grupie leczonej pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem (7,5%) w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem i docetakselem (1,9%). Odnotowano jeden przypadek objawowej LVD w grupie leczonej pertuzumabem i trastuzumabem.

W badaniu TRYPHAENA z leczeniem neoadjuwantowym częstość występowania LVD (w całym okresie leczenia) wyniosła 8,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; 9,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem po leczeniu FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna i trastuzumab). Częstość występowania objawowej LVD (zastoinowa niewydolność serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem po leczeniu FEC (z tej liczby wykluczono jednego pacjenta, u którego wystąpiła objawowa LVD w okresie leczenia FEC poprzedzającym otrzymanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem), a także 1,3% w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH. U żadnego z pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i FEC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie wystąpiła objawowa LVD.

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowej LVD klasy III/IV według NYHA (zastoinowa niewydolność serca według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej schematem o podwyższonej gęstości dawki (ang. *dose dense*) doksorubicyny i cyklofosfamidu (AC), po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem, natomiast w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem objawowa LVD nie wystąpiła u żadnego pacjenta (0%). Częstość występowania bezobjawowej LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej według NCI-CTCAE w.4) wyniosła 7% w grupie leczonej schematem „dose dense” AC, po którym następowało leczenie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie leczonej FEC, a następnie pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W badaniu APHINITY częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV według NYHA) ze zmniejszeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od wartości początkowych i do wartości <50% wyniosła <1% (0,6% wśród pacjentów leczonych pertuzumabem w por. z 0,3% pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów z objawową niewydolnością serca u 46,7% pacjentów leczonych pertuzumabem i 57,1% pacjentów otrzymujących placebo czynność serca powróciła do stanu sprzed leczenia (co definiowano jako 2 kolejne pomiary LVEF przekraczające 50%) w dniu zakończenia zbierania danych. Większość zdarzeń zgłaszano u pacjentów leczonych antracykliną. Bezobjawowe lub łagodnie objawowe (klasy II według NYHA) zmniejszenie wartości LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych od stanu wyjściowego i do wartości <50% zgłoszono u 2,7% pacjentów leczonych pertuzumabem oraz u 2,8% pacjentów otrzymujących placebo, przy czym u 79,7% pacjentów leczonych pertuzumabem i 80,6% pacjentów otrzymujących placebo nastąpił powrót do stanu sprzed leczenia w dniu zakończenia zbierania danych.

### Reakcje związane z wstrzyknięciem/infuzją

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA reakcję związaną z wstrzyknięciem/infuzją definiowano jako każdą reakcję układową zgłaszaną w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Reakcje związane z wstrzyknięciem były zgłaszane u 0,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a reakcje związane z infuzją były zgłaszane u 10,7% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem. Większość układowych reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu stanowiły dreszcze, gorączka lub wymioty.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia definiowano jako każdą reakcję miejscową występującą w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Phesgo i były one zgłaszane u 14,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo, a wszystkie były zdarzeniami o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Większość miejscowych reakcji związanych z wstrzyknięciem obserwowanych po podaniu produktu leczniczego Phesgo to ból w miejscu wstrzyknięcia lub rumień w miejscu wstrzyknięcia.

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

Reakcją związaną z podaniem leku określano w badaniach rejestracyjnych każde zdarzenie zgłaszane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin występujące podczas infuzji lub w dniu infuzji. W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA początkową dawkę pertuzumabu podawano dzień przed podaniem trastuzumabu i docetakselu, co miało umożliwić zbadanie reakcji związanych z pertuzumabem. Pierwszego dnia, gdy podawano tylko pertuzumab, całkowita częstość występowania reakcji związanych z infuzją wyniosła 9,8% w grupie otrzymującej placebo i 13,2% w grupie leczonej pertuzumabem, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją ( $\geq 1,0\%$ ) w grupie leczonej pertuzumabem były: gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, ból głowy, astenia, nadwrażliwość i wymioty.

Podczas drugiego cyklu, gdy wszystkie produkty lecznicze były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami związanymi z infuzją ( $\geq 1,0\%$ ) w grupie leczonej pertuzumabem były: uczucie zmęczenia, nadwrażliwość na lek, zaburzenia smaku, nadwrażliwość, ból mięśni i wymioty (patrz punkt 4.4).

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym pertuzumab podawano w tym samym dniu, co inne leczenie badane. Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18,6% - 25,0% pacjentów pierwszego dnia po podaniu pertuzumabu (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). Rodzaj i nasilenie zdarzeń były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

### Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych w związku z terapią ukierunkowaną na HER2 wyniosła 1,6% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo w por. z 1,2% u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem, przy czym żadne z tych zdarzeń nie miało nasilenia w stopniu 3.-4.

według NCI-CTCAE (wersja 4.0) (patrz punkt 4.4). U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie nadwrażliwości/anafilaksji podczas lub bezpośrednio po podaniu produktu leczniczego Phesgo; w pierwszym cyklu, co doprowadziło do zakończenia leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA dotyczącym przerzutowego raka piersi całkowita częstość występowania zdarzeń nadwrażliwości/anafilaksji zgłaszanych przez badacza w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie otrzymującej placebo i 11,3% w grupie leczonej pertuzumabem, z czego odpowiednio 2,5% i 2,0% stanowiły zdarzenia w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE. Łącznie 2 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem doświadczyło zdarzeń opisanych przez badacza jako anafilaksja (patrz punkt 4.4).

Ogółem, większość reakcji nadwrażliwości miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała w wyniku leczenia. Na podstawie modyfikacji wprowadzonych do schematu leczenia większość reakcji oceniono jako wtórne do infuzji docetakselu.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym zdarzenia nadwrażliwości/anafilaksji były spójne ze zdarzeniami obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem i docetakselem. Zarówno w badaniu TRYPHAENA, jak i w badaniu APHINITY całkowita częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była największa w grupie leczonej pertuzumabem i TCH (odpowiednio 13,2% i 7,6%), przy czym odpowiednio 2,6% i 1,3% zdarzeń było zdarzeniami stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE.

#### *Gorączka neutropeniczna*

##### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 6,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 5,6% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem.

Podobnie jak w badaniach rejestracyjnych z dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem większą częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem (13,0%), podobnie, częstość występowania gorączki neutropenicznej wśród pacjentów rasy żółtej leczonych produktem leczniczym Phesgo była także większa (13,7%).

##### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA u większości pacjentów z obu grup leczenia wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie leukopenii (63,0% pacjentów w grupie leczonej pertuzumabem i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z czego większość stanowiły zdarzenia neutropenii (patrz punkt 4.4). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych pertuzumabem oraz u 7,6% pacjentów otrzymujących placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna był największy w pierwszym cyklu leczenia, a następnie równomiernie się zmniejszał. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej w obu grupach terapeutycznych w porównaniu z pacjentami innych ras i z innych regionów geograficznych. Wśród pacjentów rasy żółtej częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa w grupie leczonej pertuzumabem (25,8%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (11,3%).



W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,4% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w ramach terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 7,5% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,1% pacjentów leczonych pertuzumabem + TCH w terapii neoadjuwantowej oraz u 9,3% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa u pacjentów, którzy otrzymali sześć cykli pertuzumabu w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali trzy cykle pertuzumabu, niezależnie od podawanej chemioterapii. Podobnie, jak w badaniu CLEOPATRA większą częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej w porównaniu z innymi pacjentami w obu badaniach z terapią neoadjuwantową. W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,3% pacjentów rasy żółtej leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 4,0% pacjentów rasy żółtej leczonych trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej.

W badaniu APHINITY gorączka neutropeniczna wystąpiła u 12,1% pacjentów leczonych pertuzumabem i u 11,1% pacjentów otrzymujących placebo. Podobnie, jak w badaniach CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE większą częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów rasy żółtej leczonych pertuzumabem w porównaniu z pacjentami innych ras w badaniu APHINITY (15,9% pacjentów leczonych pertuzumabem i 9,9% pacjentów otrzymujących placebo).

### Biegunka

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA biegunka występowała u 61,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 59,1% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Biegunkę stopnia  $\geq 3$ . zgłoszono u 7,3% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Phesgo w por. z 5,2% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość zgłoszonych zdarzeń miał nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkie stopnie nasilenia) zgłaszano w okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie i podczas chemioterapii taksanem (57,7% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Phesgo w por. z 53,6% pacjentów z grupy leczonej dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem) (patrz punkt 4.4).

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów leczonych pertuzumabem i 48,7% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowała w kilku pierwszych cyklach leczenia. Częstość występowania biegunki w stopniu 3.-4. według NCI-CTCAE wyniosła 9,3% w grupie leczonej pertuzumabem w porównaniu z 5,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu trwania najdłuższego epizodu wyniosła 18 dni u pacjentów leczonych pertuzumabem i 8 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia biegunki dobrze reagowały na postępowanie proaktywne polegające na podaniu leków przeciwbiegunkowych.

W badaniu NEOSPHERE biegunka wystąpiła u 45,8% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 33,6% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA biegunka wystąpiła u 72,3% pacjentów leczonych pertuzumabem+TCH w terapii neoadjuwantowej oraz u 61,4% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC. W obu badaniach większość zdarzeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniu APHINITY większą częstość występowania biegunki zgłaszano w grupie leczonej pertuzumabem (71,2%) niż w grupie placebo (45,2%). Biegunkę stopnia  $\geq 3$ . zgłoszono u 9,8% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 3,7% z grupy otrzymującej placebo. Większość

zgłoszonych zdarzeń miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkich stopni nasilenia) zgłoszono w okresie leczenia ukierunkowanego molekularnie w skojarzeniu z chemioterapią taksanami (61,4% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 33,8% pacjentów z grupy placebo). Częstość występowania biegunki była dużo mniejsza po zakończeniu chemioterapii – biegunka występowała u 18,1% pacjentów z grupy leczonej pertuzumabem w por. z 9,2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w okresie po chemioterapii i terapii ukierunkowanej molekularnie.

### Wysypka

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA wysypka wystąpiła u 18,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 21,8% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi wysypka wystąpiła u 51,7% pacjentów leczonych pertuzumabem w porównaniu z 38,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2., występowała w pierwszych dwóch cyklach i reagowała na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leczenie trądziku.

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej w porównaniu z 29,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wstąpiła u 36,8% pacjentów leczonych pertuzumabem + TCH w terapii neoadjuwantowej i u 20,0% pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC. Częstość występowania wysypki była większa wśród pacjentów, którzy otrzymali sześć cykli pertuzumabu w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali trzy cykle pertuzumabu, niezależnie od podanej chemioterapii.

W badaniu APHINITY wysypka jako działanie niepożądane wystąpiła u 25,8% pacjentów w grupie leczonej pertuzumabem w por. z 20,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

### Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

#### *Produkt leczniczy Phesgo w skojarzeniu z chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym FEDERICA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.4 była wyważona w dwóch grupach terapeutycznych (14,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo i 13,9% pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem).

#### *Pertuzumab podawany dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią*

W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 była wyważona w dwóch grupach terapeutycznych (86,3% pacjentów leczonych pertuzumabem i 86,6% pacjentów otrzymujących placebo, w tym odpowiednio 60,7% i 64,8% stanowiła neutropenia stopnia 4.).

W badaniu NEOSPHERE częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 wyniosła 74,5% u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii

neoadjuwantowej w porównaniu z 84,5% u pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem, w tym odpowiednio 50,9% i 60,2% stanowiła neutropenia stopnia 4. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.3 wyniosła 85,3% u pacjentów leczonych pertuzumabem+ TCH w terapii neoadjuwantowej oraz 77,0% u pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem w terapii neoadjuwantowej po leczeniu FEC, w tym odpowiednio 66,7% i 59,5% stanowiła neutropenia stopnia 4.

W badaniu APHINITY częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE w.4 wyniosła 40,6% wśród pacjentów leczonych pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z 39,1% wśród pacjentów leczonych placebo, trastuzumabem i chemioterapią, w tym odpowiednio 28,3% i 26,5% stanowiła neutropenia stopnia 4.

### Immunogenność

Podobnie, jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej na pertuzumab i trastuzumab u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo.

W badaniu FEDERICA częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi i przeciwciał przeciwko trastuzumabowi powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 6,1% (15/245) i 0,4% (1/245) u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi wykryto u dwóch pacjentów spośród tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko pertuzumabowi.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi i przeciwko trastuzumabowi wykrywanych w dowolnym punkcie czasowym (w tym w punkcie początkowym badania) wyniosła odpowiednio 10,3% (26/252) i 1,2% (3/252) u pacjentów leczonych dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem. Wśród tych pacjentów, wykryto przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi u trzech pacjentów.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi i przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie powstałych podczas leczenia wyniosła odpowiednio 8,3% (20/241), 1,7% (4/241) i 3,8% (9/238) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Wśród tych pacjentów, przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi wykryto u dwóch pacjentów oraz przeciwciała neutralizujące przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta.

Częstość występowania przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi i przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie wykrywanych w dowolnym punkcie czasowym (w tym w początkowym punkcie badania) wyniosła odpowiednio 12,1% (30/248), 3,2% (8/248) i 9% (22/245) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Phesgo. Wśród tych pacjentów, przeciwciała neutralizujące przeciwko pertuzumabowi wykryto u trzech pacjentów, przeciwciała neutralizujące przeciwko trastuzumabowi wykryto u jednego pacjenta oraz przeciwciała neutralizujące przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie wykryto u jednego pacjenta.

Kliniczne znaczenie rozwoju przeciwciał przeciwko pertuzumabowi, przeciwko trastuzumabowi lub przeciwko rekombinowanej ludzkiej hialuronidazie po leczeniu produktem leczniczym Phesgo jest nieznane.

### Zmiana leczenia z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo (lub odwrotnie)

W badaniu MO40628 oceniano bezpieczeństwo zmiany z dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo podawany podskórnie (grupa A) i na odwrot (grupa B), a głównym celem badania była ocena preferencji pacjentów wobec produktu Phesgo (szczegóły dotyczące projektu badania, patrz punkt 5.1).

Wśród pacjentów z grupy A częstość występowania zdarzeń niepożądanych w cyklach 1.-3. (leczenie dożylnie) wynosiła 77,5% (62/80 pacjentów) w porównaniu z 72,5% (58/80 pacjentów) w cyklach 4.-6. (leczenie w postaci podskórnej). Wśród pacjentów z grupy B częstość występowania zdarzeń niepożądanych w cyklach 1.-3. (leczenie w postaci podskórnej) wyniosła 77,5% (62/80 pacjentów) w porównaniu z 63,8% (51/80 pacjentów) w cyklach 4.-6. (leczenie dożylnie), głównie z powodu większej częstości występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (wszystkie o nasileniu 1. lub 2. stopnia) podczas podawania produktu leczniczego Phesgo. Odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odnotowane przed zmianą leczenia (cykle 1.-3.) były małe (<6%) i podobne do odsetków ich występowania po zmianie leczenia (cykle 4.-6.).

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 4. lub w 5. stopnia.

### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu FEDERICA nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Phesgo pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq 65$  a pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

Jednak w rejestracyjnych badaniach klinicznych z pertuzumabem, w których dożylny pertuzumab był podawany w skojarzeniu z trastuzumabem obserwowano zmniejszone łaknienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, astenię, zaburzenia smaku, neuropatię obwodową, hipomagnezemię i biegunkę, które występowały z częstością  $\geq 5\%$  większą u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat ( $n=418$ ) w porównaniu z pacjentami w wieku  $< 65$  lat ( $n=2926$ ).

Dane z badań klinicznych dotyczące pacjentów w wieku  $> 75$  lat leczonych produktem leczniczym Phesgo lub dożylnym pertuzumabem i trastuzumabem są ograniczone. Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wykazują brak różnic w bezpieczeństwie stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów wieku  $\geq 65$  i  $< 65$  lat.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów  
Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Największa badana dawka produktu leczniczego Phesgo to 1200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz wprowadzić odpowiednie leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XY02

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Phesgo zawiera pertuzumab i trastuzumab, odpowiedzialne za działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego oraz ludzką rekombinowaną hialuronidazę, czyli enzym używany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania substancji zawartych w jednym preparacie podczas podania podskórnego.

Pertuzumab i trastuzumab są rekombinowanymi humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1, których działanie jest ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2). Obie substancje wiążą się z konkretnymi subdomenami HER2 bez konkurowania ze sobą i mają uzupełniające się mechanizmy zaburzania szlaku sygnałowego HER2:

- Pertuzumab jest specyficznie ukierunkowany na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) HER2 i dzięki temu blokuje zależną do ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), HER3 i HER4. W rezultacie pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę.
- Trastuzumab wiąże się z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny białka HER2, aby zahamować niezależne od ligandu i zachodzące za pośrednictwem HER2 przekazywanie sygnału dotyczące proliferacji i przeżycia w ludzkich komórkach guza wykazujących nadekspresję HER2.

Ponadto, obie substancje są mediatorami cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). W warunkach *in vitro* zarówno pertuzumab, jak i trastuzumab wykazują działanie typu ADCC preferencyjnie wobec komórek guza wykazujących nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym punkcie przedstawiono doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego Phesgo, produktu złożonego zawierającego stałą dawkę pertuzumabu i trastuzumabu oraz podawanego dożylnie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów z nadekspresją HER2 i wczesnym przerzutowym rakiem piersi.

#### Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego Phesgo u pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu leczniczego Phesgo opiera się na danych z badania klinicznego III fazy (FEDERICA WO40324) oraz badania klinicznego fazy II (PHRANCESCA MO40628) u pacjentów z wczesnym rakiem piersi z nadekspresją HER2. Nadekspresję HER2 oznaczano w laboratorium centralnym i definiowano jako wynik 3+ otrzymany metodą IHC lub jako stosunek amplifikacji HER2 metodą ISH  $\geq 2,0$  w badaniu opisanym poniżej.

#### FEDERICA WO40324

FEDERICA to otwarte, wieloośrodkowe i randomizowane badanie przeprowadzone z udziałem 500 pacjentów z HER2-dodatnim, operacyjnym lub miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) wczesnym rakiem piersi w przypadku guza o rozmiarze  $> 2$  cm lub z zajęciem węzłów chłonnych w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących 8 cykli chemioterapii neoadjuwantowej z jednoczesnym podaniem 4 cykli produktu leczniczego Phesgo lub dożylnego pertuzumabu i trastuzumabu podczas cykli 5.-8. Badacze wybierali jeden z dwóch następujących schematów chemioterapii neoadjuwantowej dla poszczególnych pacjentów:

- 4 cykle doksorubicyny ( $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) i cyklofosfamidu ( $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) co 2 tygodnie, a następnie paklitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) co tydzień przez 12 tygodni
- 4 cykle doksorubicyny ( $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) i cyklofosfamidu ( $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) co 3 tygodnie, a następnie 4 cykle docetakselu ( $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w pierwszym cyklu, a następnie  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w kolejnych cyklach wedle decyzji badacza) co 3 tygodnie

Po zabiegu chirurgicznym pacjenci kontynuowali leczenie produktem leczniczym Phesgo lub podawanym dożylnie pertuzumabem i trastuzumabem, tak jak byli leczeni przed operacją, przez dodatkowe 14 cykli, do ukończenia 18 cykli terapii ukierunkowanej na HER2. Pacjenci otrzymywali także adjuwantową radioterapię i hormonoterapię, zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W okresie leczenia adjuwantowego dozwolone było zastąpienie podawanego dożylnie trastuzumabu podawanym podskórnie trastuzumabem, jeżeli badacz podjął taką decyzję. Leczenie celowane przeciwko HER2 podawano co 3 tygodnie, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3:

**Tabela 3: Dawka i sposób podawania produktu leczniczego Phesgo, pertuzumabu podawanego dożylnie, trastuzumabu podawanego dożylnie i trastuzumabu podawanego podskórnie**

Produkty lecznicze	Podanie	Dawka	
		nasycająca	podtrzymująca
Phesgo	Wstrzyknięcie podskórne	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Wlew dożylny	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Wlew dożylny	8 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.
Trastuzumab	Wstrzyknięcie podskórne	600 mg	

Badanie FEDERICA zaprojektowano w celu wykazania równoważności minimalnego stężenia ( $C_{\text{trough}}$ ) pertuzumabu w surowicy w cyklu 7. (tj. przed podaniem dawki leku w cyklu 8.) dla pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo w porównaniu z pertuzumabem podawanym dożylnie (pierwszorzędowy punkt końcowy). Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały równoważność  $C_{\text{trough}}$  trastuzumabu w surowicy w cyklu 7. dla trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo w porównaniu z trastuzumabem podawanym dożylnie, wyniki dotyczące skuteczności (na podstawie ocenianej lokalnie całkowitej odpowiedzi patologicznej, tpCR) i wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Dane demograficzne były dobrze zrównoważone pomiędzy obiema grupami, a mediana wieku pacjentów leczonych w ramach badania wyniosła 51 lat. Większość pacjentów miała chorobę z obecnością receptorów hormonalnych (61,2%), zajęciem węzłów chłonnych (57,6%) i była rasy białej (65,8%).

Równoważność ekspozycji na pertuzumab i trastuzumab zawarte w produkcie leczniczym Phesgo, patrz punkt 5.2. Profil bezpieczeństwa, patrz punkt 4.8.

Analiza drugorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, tpCR (ocenianej lokalnie), zdefiniowanego jako brak choroby inwazyjnej w piersi i pachowych węzłach chłonnych (ypT0/is, ypN0) została przedstawiona w Tabeli 4.

**Tabela 4: Podsumowanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR)**

	Phesgo (n=248)	Podany dożylnie pertuzumab + trastuzumab (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
Dokładny 95 % CI dla odsetka tpCR <sup>1</sup>	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Różnica w odsetku tpCR (grupa podskórna minus dożylna)	0,15	
95 % CI dla różnicy w odsetku tpCR <sup>2</sup>	-8,67 do 8,97	

<sup>1</sup> Przedział ufności dla jednej próbki dwumianowej metodą Pearson-Clopper

<sup>2</sup> W tym obliczeniu została użyta korekta ciągłości Haucka-Andersona.

### **PHRANCESCA (MO40628)**

W badaniu MO40628 oceniano bezpieczeństwo zmiany z dożylnego podawania pertuzumabu i trastuzumabu na produkt leczniczy Phesgo podawanym podskórnie i odwrotnie (patrz punkt 4.8), a głównym celem badania była ocena preferencji pacjentów wobec dożylnego lub podskórnej drogi podania: 85% pacjentów preferowało podanie podskórne, natomiast 13,8% preferowało podanie dożylnie, a 1,2% nie miało preferencji. Do tego badania krzyżowego z 2 grupami włączono ogółem 160 pacjentów: 80 pacjentów przydzielono losowo do grupy A (3 cykle dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu, a następnie 3 cykle produktu leczniczego Phesgo) i 80 pacjentów przydzielono losowo do grupy B (3 cykle produktu leczniczego Phesgo, a następnie 3 cykle dożylnie podawanego pertuzumabu i trastuzumabu). W analizie pierwotnej mediana ekspozycji na leczenie adjuwantowe pertuzumabem i trastuzumabem (zarówno przy podawaniu dożylnym, jak i podskórnym) wynosiła 11 cykli (zakres: od 6 do 15).

#### Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem pertuzumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem dożylnego pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem opiera się na danych z dwóch randomizowanych badań II fazy z leczeniem neoadjuwantowym wczesnego raka piersi (jedno badanie kontrolowane), nierandomizowanego badania II fazy z leczeniem neoadjuwantowym, randomizowanego badania III fazy z leczeniem adjuwantowym i randomizowanego badania III fazy oraz badania II fazy z jedną grupą pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Nadekspresję HER2 oznaczano w laboratorium centralnym i definiowano jako wynik 3+ otrzymany metodą IHC lub jako stosunek amplifikacji HER2 metodą ISH  $\geq 2,0$  w badaniach opisanych poniżej.

#### *Wczesny rak piersi*

#### Leczenie neoadjuwantowe

W leczeniu neoadjuwantowym ryzyko związane z miejscowo zaawansowanym i zapalnym rakiem piersi uznaje się za wysokie, bez względu na status obecności receptorów hormonalnych. Podczas oceny ryzyka w raku piersi we wczesnym stadium należy wziąć pod uwagę rozmiar guza, stopień zaawansowania, status receptorów hormonalnych i przerzuty do węzłów chłonnych.

Wskazanie do stosowania w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi opiera się na wykazanej poprawie odsetka pełnej całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz tendencji do poprawy przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), które mimo wszystko nie stanowią o ani nie mierzą

precyzyjnie korzyści w odniesieniu do wyników długoterminowych, takich jak przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) lub DFS.

### NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE to wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane badanie II fazy nad stosowaniem pertuzumabu, które zostało przeprowadzone z udziałem 417 dorosłych pacjentek z nowo rozpoznany, wczesnym, zapalnym lub miejscowo zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi (T2-4d; pierwotny guz o średnicy > 2cm), które wcześniej nie otrzymywały trastuzumabu, chemioterapii lub radioterapii. Pacjentki z przerzutami, obustronnym rakiem piersi, klinicznie istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4) lub LVEF < 55% nie zostały włączone do badania. Większość pacjentek była w wieku poniżej 65 lat.

Pacjentki randomizowano do jednego z następujących schematów leczenia neoadjuwantowego przez 4 cykle przed operacją:

- Trastuzumab plus docetaksel
- Pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaksel

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według typu raka piersi (operacyjny, miejscowo zaawansowany lub zapalny) oraz dodatniego statusu receptora estrogenowego (ER) lub progesteronowego (PgR).

Pertuzumab podawano dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg co trzy tygodnie. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce początkowej 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie. Docetaksel podawano dożylnie w dawce początkowej 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub 100 mg/m<sup>2</sup> pc. (jeśli był tolerowany) co 3 tygodnie. Po operacji wszystkie pacjentki otrzymały 3 cykle 5-fluorouracylu (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicyny (90 mg/m<sup>2</sup>), cyklofosfamid (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) podane dożylnie co trzy tygodnie, a trastuzumab podawano dożylnie co trzy tygodnie do zakończenia pierwszego roku terapii. Pacjentki, które przed operacją przyjmowały jedynie pertuzumab plus trastuzumab, po operacji otrzymywały zarówno FEC, jak i docetaksel.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (ang. *pathological complete response*, pCR) w piersi (ypT0/is). Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były: odsetek odpowiedzi klinicznych, częstość wykonywania operacji oszczędzającej (tylko guzy T2-3), DFS i przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Dodatkowe odsetki pCR w analizie eksploracyjnej obejmowały status zajęcia węzłów chłonnych (ypT0/isN0 i ypT0N0).

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone (mediana wieku wyniosła 49-50 lat, większość była rasy białej (71%)), a wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej. Ogółem u 7% pacjentek występował zapalny rak piersi, u 32% - miejscowo zaawansowany rak piersi, a u 61% - operacyjny rak piersi. Około połowa pacjentek w każdej grupie badania miała dodatni status receptorów hormonalnych (definiowany jako ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 5. W grupie pacjentek otrzymujących pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel zaobserwowano statystycznie istotną poprawę odsetka pCR (ypT0/is) w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi trastuzumab i docetaksel (45,8% w porównaniu z 29,0%, wartość p = 0,0141). Obserwowano spójny obraz wyników bez względu na definicję pCR. Uważa się, że różnica w odsetku pCR będzie się prawdopodobnie przekładać na klinicznie znaczącą różnicę w długoterminowych skutkach leczenia, co znajduje poparcie w wydłużeniu PFS (współczynnik ryzyka [HR] = 0,69; 95% CI 0,34; 1,40) i DFS (HR = 0,60; 95% CI 0,28; 1,27).

Odsetki pCR oraz wielkość korzyści terapeutycznych ze stosowania pertuzumabu (pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi trastuzumab i docetaksel) były



niższe w podgrupie pacjentek z guzami z obecnością receptorów hormonalnych (różnica 6% w odsetkach pCR w piersi) niż u pacjentek z guzami bez receptorów hormonalnych (różnica 26,4% w odsetkach pCR w piersi).

Odsetki pCR były podobne u pacjentek z chorobą kwalifikującą się do operacji oraz u pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną. Liczba pacjentek z zapalnym rakiem piersi była zbyt mała, by wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski, ale odsetek pCR był większy u pacjentek, które otrzymywały pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

Badanie TRYPHAENA to wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy II prowadzone z udziałem 225 dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym, operacyjnym lub zapalnym rakiem piersi (T2-4d; guz pierwotny o średnicy > 2 cm), u których wcześniej nie stosowano trastuzumabu, chemioterapii ani radioterapii. Pacjentki z przerzutami, obustronnym rakiem piersi, klinicznie istotnymi czynnikami ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.4) lub LVEF < 55% nie były włączane do badania. Większość pacjentek miała mniej niż 65 lat. Pacjentki randomizowano do jednego z trzech następujących schematów leczenia neoadjuwantowego przed operacją:

- 3 cykle FEC, a następnie 3 cykle docetakselu, wszystkie podawane równocześnie z pertuzumabem i trastuzumabem
- 3 cykle tylko FEC, a następnie 3 cykle docetakselu podawanego równocześnie z trastuzumabem i pertuzumabem
- 6 cykli TCH w skojarzeniu z pertuzumabem.

Randomizację prowadzono ze stratyfikacją według typu raka piersi (operacyjny, miejscowo zaawansowany lub zapalny) oraz dodatniego statusu receptorów ER i (lub) PgR.

Pertuzumab był podawany dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg co trzy tygodnie. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce początkowej 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc. co trzy tygodnie. FEC (5-fluorouracyl [500 mg/m<sup>2</sup>pc.], epirubicynę [100 mg/m<sup>2</sup>pc.], cyklofosfamid [600 mg/m<sup>2</sup>pc.]) podawano dożylnie co trzy tygodnie przez 3 cykle. Docetaksel podawano w dawce początkowej 75 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym co trzy tygodnie z możliwością zwiększenia dawki według decyzji badacza do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w razie dobrej tolerancji dawki początkowej. Natomiast w grupie leczonej pertuzumabem w skojarzeniu z TCH docetaksel podawano dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. (bez możliwości zwiększenia dawki), a karboplatynę (AUC 6) podawano dożylnie co trzy tygodnie. Po operacji wszystkie pacjentki otrzymywały trastuzumab do zakończenia jednego roku terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania było bezpieczeństwo kardiologiczne w okresie terapii neoadjuwantowej w badaniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek pCR w piersi (ypT0/is), DFS, PFS i OS.

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone między grupami badania (mediana wieku wyniosła 49-50 lat, większość była rasy białej [77%]), a wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej. Ogółem u 6% pacjentek występował zapalny rak piersi, u 25% - miejscowo zaawansowany rak piersi, a u 69% - operacyjny rak piersi. Około połowa pacjentek w każdej grupie terapeutycznej miała status ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni.

W porównaniu do opublikowanych danych dla podobnych schematów bez pertuzumabu obserwowano wysokie odsetki pCR we wszystkich 3 grupach terapeutycznych (patrz Tabela 5). Obserwowano spójny obraz wyników bez względu na zastosowaną definicję pCR. Odsetki pCR były niższe w podgrupie pacjentek z guzami z obecnością receptorów hormonalnych (zakres 46,2% do 50,0%) niż u pacjentek z guzami bez receptorów hormonalnych (zakres 65,0% do 83,8%).

Odsetki pCR były podobne u pacjentek z chorobą operacyjną oraz u pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną. Liczba pacjentek z zapalnym rakiem piersi była zbyt mała, by wyciągnąć jakiegokolwiek ostateczne wnioski.

**Tabela 5** Badania NEOSPHERE (WO20697) i TRYPHAENA (BO22280): przegląd danych o skuteczności (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)

Parametr	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaksel N=107	Pertuzumab b+ trastuzumab b+ docetaksel N=107	Pertuzumab b+ trastuzumab b N=107	Pertuzumab b + docetaksel N=96	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=75	Pertuzumab + TCH N=77
Odsetek pCR w obrębie piersi (ypT0/is) n (%) [95% CI] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Różnica odsetków pCR <sup>2</sup> [95% CI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Wartość p (z korektą Simesa dla testu CMH) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaksel)	NA	NA	NA
Odsetek pCR w obrębie piersi i węzłów chłonnych (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Odpowiedź kliniczna <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosamid; TCH: docetaksel, karboplatyna i trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Przedział ufności CI 95% dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.

2. Terapie w schemacie pertuzumab+trastuzumab+docetaksel i pertuzumab+trastuzumab są porównywane z terapią trastuzumabem+docetakselem, podczas gdy terapia pertuzumab+docetaksel jest porównywana ze schematem pertuzumab+trastuzumab+docetaksel.
3. Przybliżony przedział ufności CI 95% dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi wyznaczony metodą Haucka-Andersona.
4. Wartość p w teście Cochrań-Mantela-Haenszela z korektą Simesa uwzględniającą liczebność.
5. Odpowiedź kliniczna oznacza pacjentki z najlepszą całkowitą odpowiedzią CR lub PR w okresie leczenia neoadjuwantowego (w obrębie pierwotnej zmiany w piersi).

## **BERENICE (WO29217)**

BERENICE to nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie II fazy przeprowadzone z udziałem 401 pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym, zapalnym rakiem piersi lub rakiem piersi we wczesnym stadium (z guzami pierwotnymi o średnicy > 2 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych).

Badanie BERENICE obejmowało dwie równoległe grupy pacjentów. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na antracyklinach/taksanach zostali przydzieleni przed zabiegiem chirurgicznym do grupy otrzymującej jeden z dwóch następujących schematów:

- Kohorta A - 4 cykle doksorubicyny i cyklofosfamidu podawane w schemacie „dose dense” raz na dwa tygodnie, po których następowały 4 cykle leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem.
- Kohorta B - 4 cykle FEC, po których następowały 4 cykle leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Po leczeniu chirurgicznym wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie pertuzumab i trastuzumab co 3 tygodnie do ukończenia jednego roku terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu BERENICE jest bezpieczeństwo kardiologiczne w okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu. Pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa kardiologicznego, tj. częstość występowania LVD klasy III/IV według NYHA i zmniejszenia LVEF był zgodny z wcześniejszymi danymi dotyczącymi leczenia neoadjuwantowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### Leczenie adjuwantowe

W schemacie leczenia adjuwantowego, na podstawie danych z badania APHINITY pacjenci z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi zagrożeni wysokim ryzykiem nawrotu są definiowani jako pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych lub brakiem receptorów hormonalnych.

## **APHINITY (BO25126)**

APHINITY to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 4804 pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi, u których dokonano chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego przed randomizacją. Następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących pertuzumab lub placebo, w skojarzeniu z adjuwantowym leczeniem trastuzumabem i chemioterapią. Dla każdego pacjenta badacze wybrali jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na antracyklinach lub bez antracyklin:

- 3 lub 4 cykle FEC lub 5-fluorouracylu, doksorubicyny i cyklofosfamidu (FAC), a następnie 3 lub 4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień
- 4 cykle AC lub epirubicyny i cyklofosfamidu (EC), a następnie 3 lub 4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień
- 6 cykli docetakselu w skojarzeniu z karboplatyną

Pertuzumab i trastuzumab podawano dożylnie (patrz punkt 4.2) co 3 tygodnie począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu zawierającego taksan, łącznie przez 52 tygodnie (do 18 cykli) lub do nawrotu choroby, wycofania zgody lub wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności. 5-fluorouracyl, epirubicynę, doksorubicynę, cyklofosfamid, docetaksel, paklitaksel i karboplatynę podawano w standardowych dawkach. Po zakończeniu chemioterapii pacjenci otrzymywali radioterapię i (lub) leczenie hormonalne zgodnie z lokalnie przyjętym standardowym postępowaniem klinicznym.

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free survival*, IDFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny. Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: IDFS obejmujące drugiego pierwotnego raka niebędącego rakiem piersi, OS, DFS, odstęp między wznowami (ang. *recurrence-free interval*, RFI) i odstęp między wznowami odległymi (ang. *distant recurrence-free interval*, DRFI).

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone między dwiema grupami badania. Mediana wieku wyniosła 51 lat, a ponad 99% pacjentów stanowiły kobiety. U większości pacjentów stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych (63%) i (lub) dodatni status receptorów hormonalnych (64%); większość pacjentów była rasy białej (71%).

Po medianie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca badanie APHINITY wykazało 19% (HR = 0,81; 95% CI 0,66; 1,00 wartość p 0,0446) redukcję ryzyka wznowy lub zgonu u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pertuzumab w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej placebo.

Wyniki skuteczności otrzymane w badaniu APHINITY podsumowano w Tabeli 6. i na Rycinie 1.

**Tabela 6** Ogólna skuteczność: populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

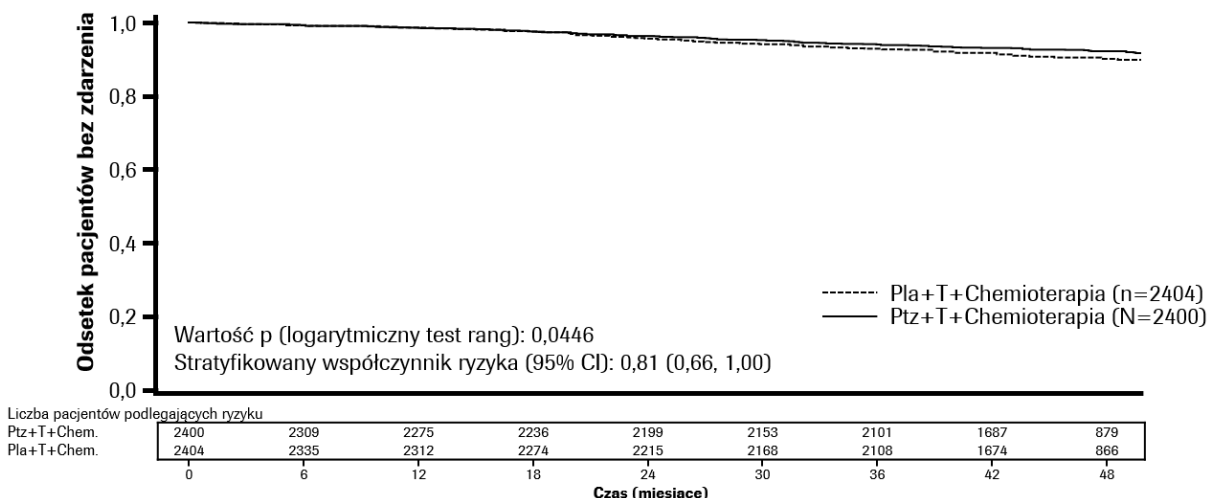
	<b>Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia N=2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + chemioterapia N=2404</b>
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		
<b>Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)</b>		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, stratyfikowany <sup>1</sup> )	0,0446	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia <sup>2</sup> [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<b>Drugorzędowe punkty końcowe<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS, w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi</b>		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, stratyfikowany <sup>1</sup> )	0,0430	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia <sup>2</sup> [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Przeżycie wolne od choroby (DFS)</b>		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, stratyfikowany <sup>1</sup> )	0,0327	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia <sup>2</sup> [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Przeżycie całkowite (OS)<sup>3</sup></b>		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95% CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
Wartość p (logarytmiczny test rang, stratyfikowany <sup>1</sup> )	0,4673	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia <sup>2</sup> [95% CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

**Objaśnienia skrótów (Tabela 6):** HR: współczynnik ryzyka; CI: przedział ufności; ITT: zgodna z zamiarem leczenia

1. Wszystkie analizy były stratyfikowane z uwzględnieniem statusu zajęcia węzłów, wersji protokołu, statusu receptorów hormonalnych badanego centralnie i schematu chemioterapii adjuwantowej.
2. Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzeń podano na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera.
3. Dane z pierwszej analizy etapowej.

## Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do pierwszego zdarzenia IDFS (miesiące) według schematu leczenia, populacja zgodna z zamiarem leczenia  
Protokół: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; CI= przedział ufności; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

Szacunkowa wartość IDFS po 4 latach wyniosła 92,3% w grupie leczonej pertuzumabem w porównaniu z 90,6% w grupie otrzymującej placebo. W chwili dokonywania szacunkowej oceny mediana obserwacji wyniosła 45,4 miesiąca.

### Wyniki analizy podgrup

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej korzyści ze stosowania pertuzumabu były bardziej widoczne u pacjentów z podgrup zwiększonego ryzyka nawrotu choroby: u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub bez obecności receptorów hormonalnych (patrz Tabela 7).

**Tabela 7 Wyniki skuteczności w podgrupach według statusu zajęcia węzłów chłonnych i statusu receptora hormonalnego<sup>1</sup>**

Populacja	Liczba zdarzeń IDFS/całkowita liczba N (%)		Niestratyfikowany HR (95% CI)
	Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia	Placebo + trastuzumab + chemioterapia	
<b>Status zajęcia węzłów chłonnych</b>			
Pozytywny	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatywny	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
<b>Status receptorów hormonalnych</b>			
Negatywny	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozytywny	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

<sup>1</sup> Wstępnie zdefiniowane analizy podgrup bez korekty dla wielokrotnych porównań, zatem wyniki są uważane za opisowe.

Szacunkowe odsetki IDFS w podgrupie pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych wyniosły 92,0% w porównaniu z 90,2% po 3 latach oraz 89,9% w porównaniu z 86,7% po 4 latach odpowiednio u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo. W podgrupie pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych szacunkowe odsetki IDFS wyniosły 97,5% w porównaniu z 98,4% po 3 latach oraz 96,2% w porównaniu z 96,7% po 4 latach odpowiednio u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo. W podgrupie z negatywnym statusem receptorów hormonalnych szacunkowe odsetki IDFS wyniosły 92,8% w porównaniu z 91,2% po 3 latach oraz 91,0% w porównaniu z 88,7% po 4 latach odpowiednio u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo. W podgrupie pacjentów z receptorami hormonalnymi szacunkowe odsetki IDFS wyniosły 94,8% w porównaniu z 94,4% po 3 latach oraz 93,0% w porównaniu z 91,6% po 4 latach odpowiednio u pacjentów leczonych pertuzumabem i u pacjentów otrzymujących placebo.

#### Wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (ang. *Patient Reported Outcomes, PRO*)

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę ogólnego stanu zdrowia zgłaszaną przez pacjentów, funkcjonowanie w rolach i sprawność fizyczną oraz objawy leczenia oceniane za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23. W analizach wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów różnicę wynoszącą 10 punktów uznawano za znaczącą klinicznie.

Sprawność fizyczna pacjentów, ogólny stan zdrowia i ocena biegunek wykazywały klinicznie znaczącą zmianę podczas chemioterapii w obu grupach terapeutycznych. W tym czasie średnie zmniejszenie sprawności fizycznej od wartości początkowych wyniosło -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) w grupie otrzymującej pertuzumab oraz -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) w grupie otrzymującej placebo; ogólny stan zdrowia wyniósł -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) w grupie otrzymującej pertuzumab i -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) w grupie otrzymującej placebo. Zmiana w objawach biegunki zwiększyła się do +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) w grupie otrzymującej pertuzumab w porównaniu z +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) w grupie otrzymującej placebo.

Następnie w obu grupach wyniki dotyczące sprawności fizycznej i ogólnego stanu zdrowia powróciły do wartości początkowych podczas terapii ukierunkowanej molekularnie. Objawy biegunki powróciły do stanu początkowego po zakończeniu terapii anti-HER2 w grupie otrzymującej pertuzumab. Dołączenie pertuzumabu do trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią nie miało wpływu na ogólne funkcjonowanie pacjenta w rolach przez cały czas trwania badania.

#### *Rak piersi z przerzutami*

##### *Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem*

Badanie CLEOPATRA (WO20698) to wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 808 pacjentów z HER2-dodatnim przerzutowym rakiem piersi lub z nieoperacyjną wznową miejscową. Do badania nie włączono pacjentów z klinicznie istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4). Ze względu na wyłączenie z badania pacjentów z przerzutami do mózgu nie ma danych dotyczących działania pertuzumabu na przerzuty do mózgu. Dane dotyczące pacjentów z nieoperacyjnym miejscowym nawrotem choroby są bardzo ograniczone. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo + trastuzumab + docetaksel lub pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.

Pertuzumab i trastuzumab były podawane w dawkach standardowych w 3-tygodniowym schemacie leczenia. Pacjenci byli leczeni pertuzumabem i trastuzumabem do wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody lub niepoddającej się leczeniu toksyczności. Dawka początkowa docetakselu wynosiła 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i była podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie przez co najmniej 6 cykli. Jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana, badacz mógł zwiększyć dawkę docetakselu do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. według własnej oceny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS oceniany przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. *independent review facility*, IRF) i zdefiniowany, jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia progresji choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny), jeśli zgon wystąpił w ciągu 18 tygodni od ostatniej oceny nowotworu. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności było OS, PFS (oceniane przez badacza), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi i czas do progresji objawów według kwestionariusza jakości życia FACT B.

U około połowy pacjentów w każdej leczonej grupie stwierdzono obecność receptorów hormonalnych (definiowanych jako dodatni ER i (lub) dodatni PgR) i u około połowy pacjentów w każdej leczonej grupie wcześniej stosowano terapię adjuwantową lub neoadjuwantową. Większość tych pacjentów otrzymała wcześniej antracykliny, a 11% wszystkich pacjentów otrzymało wcześniej trastuzumab. Łącznie 43 % pacjentów w obu grupach otrzymywało wcześniej radioterapię. Mediana LVEF u pacjentów w punkcie początkowym wynosiła 65,0% (zakres 50% – 88%) w obu grupach.

Wyniki skuteczności z badania CLEOPATRA podsumowano w Tabeli 8. Wykazano statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez IRF w grupie leczonej pertuzumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki dotyczące PFS ocenianego przez badacza były podobne do wyników dotyczących PFS ocenianego przez IRF.



**Tabela 8 Podsumowanie wyników skuteczności z badania CLEOPATRA**

<b>Parametr</b>	<b>Placebo+ trastuzumab + docetaksel n=406</b>	<b>Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n=402</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (niezależna ocena) – pierwszorzędowy punkt końcowy*</b> Liczba pacjentów ze zdarzeniem Mediana miesięcy	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	<0,0001
<b>Całkowity czas przeżycia – drugorzędowy punkt końcowy**</b> Liczba pacjentów ze zdarzeniem Mediana miesięcy	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)<sup>^</sup> - drugorzędowy punkt końcowy</b> Liczba pacjentów z chorobą mierzalną Pacjenci z odpowiedzią*** 95% CI dla ORR Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Stabilizacja choroby (SD) Progresja choroby (PD)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Różnice w ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
<b>Czas trwania odpowiedzi<sup>†</sup> ^</b> n= Mediana tygodni 95% CI dla mediany	233 54,1 [46;64]	275 87,6 [71;106]		

\* Pierwotna analiza przeżycia wolnego od progresji choroby, data zakończenia zbierania danych 13 maja 2011 r.

\*\* Ostateczne przeżycie całkowite zależne od zdarzeń, data zakończenia zbierania danych 11 lutego 2014 r.

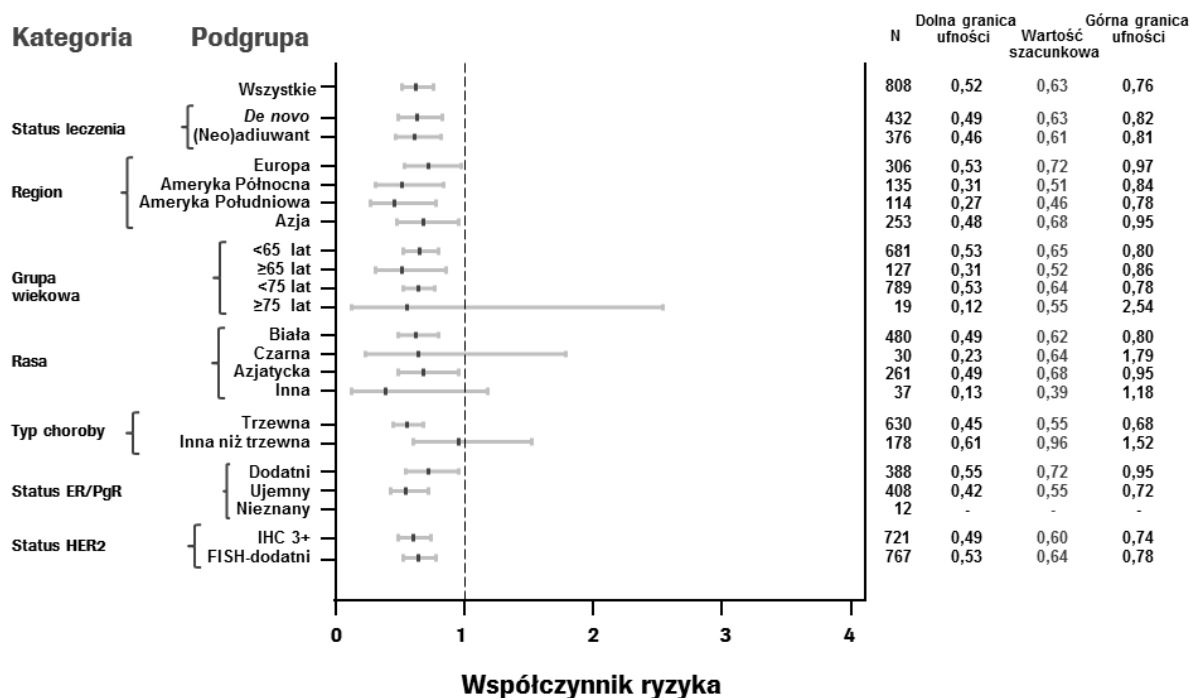
\*\*\* Pacjenci, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci potwierdzonej CR lub PR według kryteriów RECIST.

† Ocena u pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci CR lub PR.

^ Odsetek odpowiedzi obiektywnych i czas trwania odpowiedzi opierały się na ocenie nowotworu przez IRF.

We wszystkich wcześniej określonych podgrupach pacjentów, w tym podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikacji – regionu geograficznego i wcześniejszej terapii adjuwantowej /neoadjuwantowej lub leczenia *de novo* raka piersi z przerzutami – obserwowano podobne wyniki (patrz Rycina 2). Analiza eksploracyjna *post hoc* wykazała, że w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni trastuzumabem (n=88), współczynnik ryzyka dla PFS w ocenie IRF wyniósł 0,62 (95% CI 0,35; 1,07) w porównaniu z 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię bez trastuzumabu (n=288).

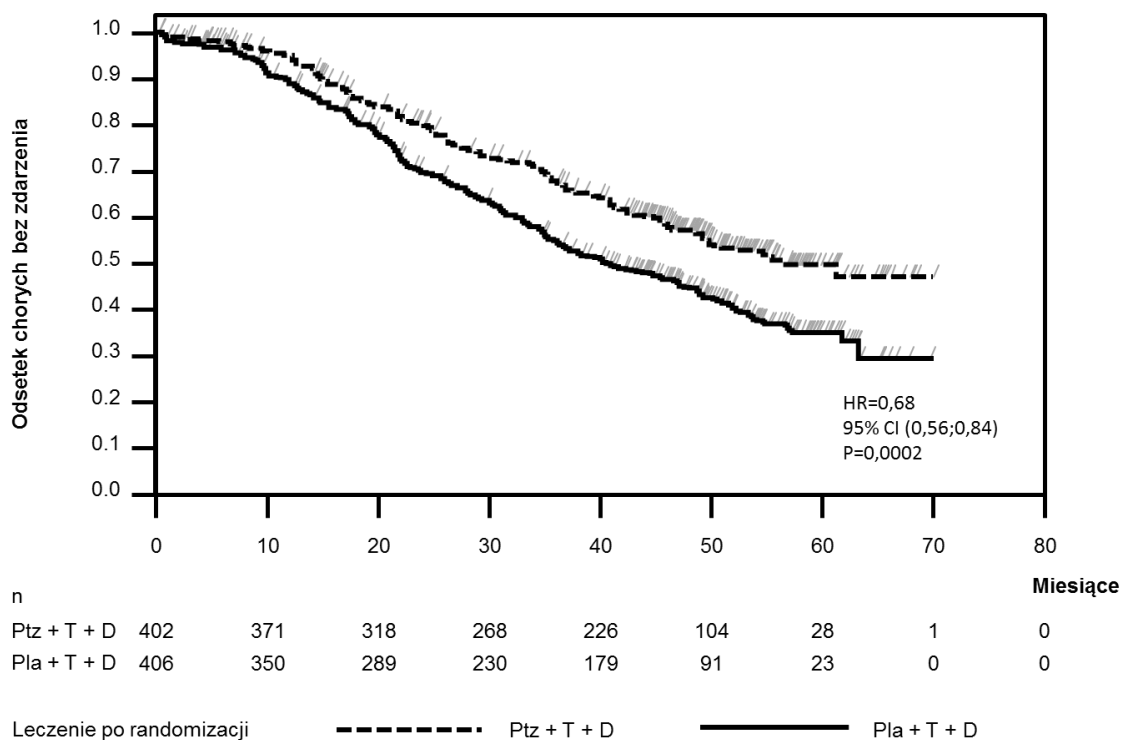
Rycina 2 PFS oceniane przez IRF według podgrup pacjentów



Ostateczną analizę OS zależną od zdarzeń przeprowadzono, kiedy 389 pacjentów zmarło (221 w grupie leczonej placebo i 168 w grupie leczonej pertuzumabem). Utrzymano statystycznie istotną poprawę OS na korzyść grupy leczonej pertuzumabem (HR = 0,68; p = 0,0002, logarytmiczny test rang), obserwowaną uprzednio w analizie pośredniej OS (wykonanej rok po pierwszej analizie). Mediana czasu do zgonu wyniosła 40,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo i 56,5 miesiąca w grupie leczonej pertuzumabem (patrz Tabela 8, Rycina 3).

Opisowa analiza OS przeprowadzona po zakończeniu badania po śmierci 515 pacjentów (280 z grupy otrzymującej placebo i 235 z grupy leczonej pertuzumabem) wykazała, że statystycznie znamienne pozytywne wpływy na OS na korzyść grupy leczonej pertuzumabem utrzymywał się w czasie po medianie obserwacji trwającej 99 miesięcy (HR = 0,69; p < 0,0001 w logarytmicznym teście rang; mediana czasu do zgonu 40,8 miesiąca [grupa otrzymująca placebo] w porównaniu z 57,1 miesiąca [grupa leczona pertuzumabem]). Szacunkowy odsetek przeżycia w punkcie czasowym wyznaczonym po 8 latach wyniósł 37% w grupie leczonej pertuzumabem i 23% w grupie otrzymującej placebo.

**Rycina 3 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite zależne od zdarzeń**



HR= współczynnik ryzyka; CI= przedział ufności; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab; D= docetaksel.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej na podstawie wyników FACT-B TOI-PFB.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Phesgo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Wyniki dotyczące PK dla pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli stężenia  $C_{trough}$  pertuzumabu w Cyklu 7. (tj. przed podaniem dawki w cyklu 8.) wykazały równoważność pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo (średnia geometryczna 88,7  $\mu\text{g/ml}$ ) z dożylnie podawanym pertuzumabem (średnia geometryczna 72,4  $\mu\text{g/ml}$ ) przy stosunku średnich geometrycznych wynoszącym 1,22 (90% CI: 1,14-1,33). Dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla stosunku średnich geometrycznych pertuzumabu wchodzącego w skład produktu leczniczego Phesgo i pertuzumabu podawanego dożylnie wyniosła 1,14, tj. była większa niż określony *a priori* margines 0,8.

Wyniki dotyczące PK w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, czyli stężenia  $C_{trough}$  trastuzumabu w Cyklu 7. (tj. przed podaniem dawki leku w Cyklu 8.) wykazały równoważność trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo (średnia geometryczna 57,5  $\mu\text{g/ml}$ ) w porównaniu z dożylnym trastuzumabem (średnia geometryczna 43,2  $\mu\text{g/ml}$ ) przy stosunku średnich geometrycznych wynoszącym 1,33 (90% CI: 1,24-1,43).

## Wchłanianie

Mediana maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ) wyniosły odpowiednio 157  $\mu\text{g/ml}$  i 3,82 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 0,712, a szybkość pierwszego rzędu wchłaniania leku ( $K_a$ ) wynosi 0,348 (1/dobę).

$C_{max}$  trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo i  $T_{max}$  wyniosły odpowiednio 114  $\mu\text{g/ml}$  i 3,84 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 0,771, a szybkość pierwszego rzędu wchłaniania leku ( $K_a$ ) wynosi 0,404 (1/dobę).

## Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym ( $V_c$ ) pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo u typowego pacjenta wyniosła 2,77 litra.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej  $V_c$  trastuzumabu podawanego podskórnice u typowego pacjenta wyniosła 2,91 litra.

## Metabolizm

Metabolizm produktu leczniczego Phesgo nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie w wyniku rozpadu.

## Eliminacja

Na podstawie analizy PK populacyjnej klirens pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo wyniósł 0,163 l/dobę, a okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wyniósł około 24,3 dnia.

Na podstawie analizy PK populacyjnej klirens trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo wyniósł 0,111 l/dobę. Szacuje się, że trastuzumab osiągnie stężenia  $<1 \mu\text{g/ml}$  (około 3% przewidywanej populacji osiągnie  $C_{min,ss}$ , lub około 97% wyeliminuje lek) u co najmniej 95% pacjentów po 7 miesiącach od podania ostatniej dawki.

## Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę produktu leczniczego Phesgo u pacjentów w podeszłym wieku.

W analizach PK populacyjnej pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo i pertuzumabu podawanego dożylnie stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na PK pertuzumabu.

W analizach PK populacyjnej trastuzumabu podawanego podskórnice lub dożylnie stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na dyspozycję trastuzumabu.

## Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę produktu leczniczego Phesgo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie analiz PK populacyjnej pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo i pertuzumabu podawanego dożylnie wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na pertuzumab; jednak w analizach farmakokinetyki populacyjnej uwzględniono tylko ograniczone dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W analizie PK populacyjnej trastuzumabu podawanego podskórnie i dożylnie wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na dyspozycję trastuzumabu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania PK z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Analizy farmakokinetyki populacyjnej pertuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo wykazały, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na ekspozycję na pertuzumab. Jednak w analizach PK populacyjnej uwzględniono tylko ograniczone dane pochodzące od pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Częsteczki IgG1, takie jak pertuzumab i trastuzumab są katabolizowane przez enzymy proteolityczne podlegające szerokiej dystrybucji, nieograniczającej się do tkanki wątrobowej. Z tego względu jest mało prawdopodobne, by zmiany w czynności wątroby wpływały na eliminację pertuzumabu i trastuzumabu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących skojarzenia pertuzumabu, trastuzumabu i ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy podawanych podskórnie.

### Pertuzumab

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających wpływ pertuzumabu na płodność zwierząt. Z badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków, co do negatywnego wpływu na męskie organy rozrodcze małp *Cynomolgus*.

Toksykologiczne badania wpływu na rozrodczość prowadzono na ciężarnych małpach *Cynomolgus* od 19 do 50 GD włącznie (ang. *Gestational Day* - GD; dzień ciąży) stosując lek w dawkach początkowych 30 do 150 mg/kg mc., po których podawano dwa razy w tygodniu dawkę 10 do 100 mg/kg mc. Takie poziomy dawek skutkowały osiągnięciem klinicznie istotnych poziomów ekspozycji będących 2,5- do 20-krotnie większych od dawek podskórnych zalecanych dla ludzi, w odniesieniu do  $C_{max}$ . Dożylne podawanie pertuzumabu od GD 19 do GD 50 włącznie (okres organogenezy) wywoływało efekt embriotoksyczny, z zależnym od dawki zwiększeniem liczby zgonów embrionalno-płodowych między GD 25 a GD 70. Częstość zgonów embrionalno-płodowych wynosiła 33, 50 i 85% u ciężarnych samic małp otrzymujących dwa razy w tygodniu dawki pertuzumabu wynoszące odpowiednio, 10, 30 i 100 mg/kg mc. (od 4- do 35-krotnie większe od dawek zalecanych dla ludzi, w odniesieniu do  $C_{max}$ ). Po wykonaniu cesarskiego cięcia w GD 100, w grupach wszystkich dawek pertuzumabu stwierdzono występowanie małowodzia, zmniejszonej względnej masy płuc i nerek oraz obraz mikroskopowy świadczący o niedorozwoju nerek, co jest spójne z opóźnionym rozwojem nerek. Odnotowano poza tym – spójne z ograniczeniami rozwoju płodowego – wtórne w stosunku do małowodzia, niedorozwój płuc (1 z 6 w grupie 30 mg/kg mc. i 1 z 2 w grupie 100 mg/kg mc.), defekt przegrody międzykomorowej (1 z 6 w grupie 30 mg/kg mc.), obecność cienkiej przegrody międzykomorowej (1 z 2 w grupie 100 mg/kg mc.) i niewielkie wady szkieletu (zewnątrzne – 3 z 6 w grupie 30 mg/kg mc.). W 100. dniu ciąży ekspozycja na pertuzumab była obserwowana u potomstwa we wszystkich grupach otrzymujących lek, na poziomie 29% do 40% poziomu w surowicy matczynej.

U małp *Cynomolgus* (gatunku wiążącego IgG) podskórne podanie pertuzumabu (250 mg/kg mc./tydzień przez 4 tygodnie) i dożylne podanie pertuzumabu (w dawce do 150 mg/kg mc. raz na tydzień maksymalnie przez 26 tygodni) było dobrze tolerowane, z wyjątkiem rozwoju biegunki. Po dożylnym podaniu pertuzumabu w dawkach 15 mg/kg mc. i większych, odnotowano przerywaną łagodną biegunkę związaną z leczeniem. W podgrupie małp przewlekłe podawanie dawki leku (26 dawek podawanych co tydzień) spowodowało wystąpienie epizodów ciężkiej biegunki wydzielniczej. Stosowano leczenie biegunki w tym, dożylne uzupełnianie płynów (z wyjątkiem eutanazji jednego ze zwierząt, dawka 50 mg/kg mc.).

## Trastuzumab

Badania dotyczące rozrodności przeprowadzono na małpach *Cynomolgus* podając im drogą dożylną dawki do 16 razy większe od dawki podtrzymującej trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo stosowanej u ludzi, wynoszącej 600 mg i nie zaobserwowano zmniejszenia płodności, ani niekorzystnego działania na płód. Obserwowano transport łożyskowy trastuzumabu w ciągu wczesnego (od 20. do 50. dnia ciąży) i późnego (dni od 120. do 150. dnia ciąży) okresu rozwoju płodowego.

Nie odnotowano dowodów na występowanie toksyczności ostrej lub toksyczności związanej z wielokrotnymi dawkami trastuzumabu w badaniach trwających do 6 miesięcy, ani nie obserwowano toksycznego wpływu na reprodukcję w teratologii, w odniesieniu do płodności samic lub w badaniach późnej toksyczności ciąży/transportu łożyskowego. Trastuzumab nie jest genotoksyczny. Badanie trehalozy, głównej substancji pomocniczej, nie ujawniło żadnych działań toksycznych.

Nie przeprowadzano długoterminowych badań na zwierzętach, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego trastuzumabu ani określających wpływu na płodność samców.

Badanie przeprowadzone u karmiących małą *Cynomolgus*, którym dożylnie podawano trastuzumab w dawkach do 16 razy większych od dawki podtrzymującej 600 mg trastuzumabu zawartego w produkcie leczniczym Phesgo podawanej ludziom wykazały, że trastuzumab jest wydzielany z mlekiem po urodzeniu potomstwa. Ekspozycja na trastuzumab w okresie prenatalnym i obecność trastuzumabu w surowicy krwi u noworodków małą, nie była związana z jakimkolwiek niekorzystnym wpływem na ich wzrost i rozwój od urodzenia do 1 miesiąca życia.

## Hialuronidaza

Hialuronidaza występuje w większości tkanek organizmu ludzkiego. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności wielokrotnych dawek z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. Badania toksyczności reprodukcyjnej z użyciem rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy wykazały działanie toksyczne dla zarodka i płodu myszy przy dużym narażeniu ogólnoustrojowym, jednak nie stwierdzono w nich potencjału teratogennego.

Przeprowadzono badanie na królikach z zastosowaniem pojedynczej dawki i 13-tygodniowe badanie toksyczności na małpach *Cynomolgus* z zastosowaniem wielokrotnych dawek trastuzumabu w postaci podskórnej. Celem badania na królikach była analiza tolerancji po podaniu miejscowym. Badanie 13-tygodniowe przeprowadzono w celu potwierdzenia, że zmiana na podskórną drogę podania i zastosowanie substancji pomocniczej, rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy, nie miały wpływu na bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu. Trastuzumab podawany podskórnie był dobrze tolerowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rekombinowana ludzka hialuronidaza

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

$\alpha,\alpha$ -trehaloza dwuwodna

Sacharoza

L-metionina

Polisorbat 20 (E432)

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Phesgo to roztwór gotowy do użycia, którego nie należy mieszać ani rozcieńczać z innymi produktami leczniczymi.

## 6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pobraniu produktu leczniczego z fiolki do strzykawki pozostaje on stabilny fizycznie i chemicznie przez 28 dni w temperaturze 2 °C-8 °C w miejscu chronionym przed światłem oraz przez 24 godziny (łącznie czas pozostawania w fiolce i strzykawce) w temperaturze otoczenia (maksymalnie 30°C) w rozproszonym świetle dziennym.

Ponieważ produkt leczniczy Phesgo nie zawiera żadnych substancji konserwujących przeciw rozwojowi mikroorganizmów, z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba, że pobranie roztworu do strzykawki miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).  
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkty 6.3 i 6.6.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### Phesgo 600 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie z jedną fiolką ze szkła borokrzemowego typu I o pojemności 15 ml, zakończoną gumową zatyczką laminowaną żywicą fluorową, zawierająca 10 ml roztworu 600 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.

Zatyczka jest szczelnie zamknięta aluminiowym kapslem i pokryta plastikową zdejmowalną nakrywką.

### Phesgo 1200 mg/600 mg roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie z jedną fiolką ze szkła borokrzemowego typu I o pojemności 20 ml, zakończoną gumową zatyczką laminowaną żywicą fluorową, zawierająca 15 ml roztworu 1200 mg pertuzumabu i 600 mg trastuzumabu.

Zatyczka jest szczelnie zamknięta aluminiowym kapslem i zakryta plastikową zdejmowalną nakrywką w kolorze morskiej zieleni.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy uważnie obejrzeć produkt leczniczy Phesgo, aby upewnić się, że nie zawiera wytrąconych cząstek ani przebarwień. W przypadku zaobserwowania wytrąconych cząstek lub przebarwień fiolkę należy wyrzucić zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi.

Nie wstrząsać fiolką.

Do pobrania roztworu produktu leczniczego Phesgo z fiolki i podskórnego wstrzyknięcia potrzebna jest strzykawka, igła do pobierania roztworu i igła do iniekcji. Produkt leczniczy Phesgo może być wstrzykiwany za pomocą igieł do iniekcji podskórnych w rozmiarze 25G-27G, o długości 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Produkt leczniczy Phesgo wykazuje zgodność ze stalą nierdzewną, polipropylenem, poliwęglanem, polietylenem, poliuretanem, polichlorkiem winylu oraz kopolimerem fluorowym etylen/propylen.

Ponieważ produkt leczniczy Phesgo nie zawiera żadnych substancji konserwujących przeciw rozwojowi mikroorganizmów, z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty przygotowanie powinno odbywać się w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych. Po pobraniu roztworu do strzykawki zaleca się zastąpienie igły do pobierania nakładką na strzykawkę, co pozwoli uniknąć wysychania roztworu w strzykawce i obniżenia jakości produktu leczniczego. Należy oznaczyć strzykawkę odklejaną naklejką. Igła do wstrzyknięć podskórnych musi zostać nałożona na strzykawkę bezpośrednio przed podaniem leku, a następnie należy skorygować objętość roztworu do 15 ml w przypadku stosowania produktu leczniczego Phesgo 1200 mg/600 mg lub do 10 ml w przypadku stosowania produktu leczniczego Phesgo 600 mg/600 mg.

Produkt leczniczy Phesgo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)  
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13 stycznia 2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>