

## Leiðbeiningar um notkun á pertúzúmab (Perjeta<sup>®</sup>)

### Inngangur

Pertúzúmab (Perjeta<sup>®</sup>) er manngert einstofna mótefni, framleitt með raðbrigðatækni, sem binst sértækt samtengingarsvæði (dimerization domain) (hluta II) af viðtaka 2 fyrir þekjufrumu-vaxtarþátt hjá mönnum (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), sem tekur þátt í samtengingu viðtakans, og hindrar þannig markefnisháða (ligand-dependent) samtengingu HER2 við aðrar sameindir úr HER-fjölskyldunni, þ.m.t. EGFR, HER3 og HER4. Afleiðing af þessu er að pertúzúmab hamlar markefnisvirkjuðum (ligand-initiated) boðskiptum sem miðlað er af tveimur megin boðskiptakerfum innan frumunar, mítógen-virkjuðum prótein kínasa (MAP-kínasa) og fosfóinosítíð 3-kínasa (PI3-kínasa). Hömlun á MAP-kínasa getur leitt til stöðvunar á frumuvexti og hömlun PI3-kínasa getur leitt til stýrðs frumudauða. Að auki veldur pertúzúmab mótefnaháðu frumumiðluðu frumudrápi (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC).

Pertúzúmab eitt sér hamlar fjölgun mannaæxlisfrumna, en ef pertúzúmab er notað ásamt trastuzúmabi eykur það marktækt virkni gegn æxlisfrumum í líkönum sem byggjast á ósamgena græðlingum (xenograft) sem yfirtjá HER2-sameindina.

### Ábending

#### *Brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Pertúzúmab er ætlað til notkunar ásamt trastuzúmabi og dócetaxeli hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, endurkomið og óskurðtækt, sem ekki hafa áður fengið and-HER2 meðferð eða meðferð með krabbameinslyfjum gegn brjóstakrabbameini með meinvörpum.

#### *Formeðferð við brjóstakrabbameini*

Pertúzúmab er ætlað til notkunar ásamt trastuzúmabi og krabbameinslyfjum sem formeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt, langt gengið en staðbundið brjóstakrabbamein og bólgu.

### Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir pertúzúmab eða öðrum innihaldsefnum lyfsins.

### Árangur

Notkunarheimild og skráning lyfsins byggir á þrem alþjóðlegum rannsóknum þar sem sýnt var fram á virkni pertúzúmb gegn HER2-jákvæðu brjóstakrabbameini. Þessar rannsóknir voru Cleopatra (slembiröðuð III. stigs samanburðarrannsókn á brjóstakrabbameini með meinvörpum) og tveim II. stigs rannsóknum þ.e.a.s. BO17929 (rannsókn á brjóstakrabbameini með meinvörpum, þar sem allir fengu sömu meðferð) og NeoSphere (WO20697; slembiröðuð samanburðarrannsókn á notkun lyfsins til formeðferðar (neoadjuvant)).

Lykilrannsókn vegna skráningar var CLEOPATRA, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind III. stigs klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var á 808 sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum eða staðbundið, endurkomið og óskurðtækt. Sjúklingar með klínískt mikilvæga áhættuþætti vegna hjartakvilla voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Meðal takmarkanna rannsóknarinnar var að vegna þess að sjúklingar með meinvörp í heila voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni liggja engin gögn fyrir um verkun pertúzúmb á meinvörp í heila. Eins eru upplýsingar um sjúklinga með óskurðtækt, staðbundið endurkomið brjóstakrabbamein mjög takmarkaðar. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá lyfleysu + trastuzúmb + dócetaxel eða pertúzúmb + trastuzúmb + dócetaxel.

Pertúzuúmb og trastuzúmb var gefið í ráðlögðum skömmtum á 3 vikna fresti. Sjúklingar fengu pertúzúmb og trastuzúmb þar til sjúkdómur versnaði, samþykki var dregið til baka eða eitursáhrif urðu óásættanleg. Dócetaxel var gefið sem innrennsli í bláæð, 75 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammtur á 3 vikna fresti í a.m.k. 6 meðferðarlootur. Rannsakendur gátu ákveðið að auka skammta af dócetaxeli í 100 mg/m<sup>2</sup> ef upphafsskammtur þoldist vel. Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar, sem skilgreind var sem tíminn frá slembiröðunardegi að þeim degi sem framvinda sjúkdómsins var staðfest eða sjúklingurinn lést (af hvaða ástæðu sem var), ef dauðsfall varð innan 18 vikna frá síðasta mati á æxli.

U.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp var með hormónaviðtaka-jákvæðan sjúkdóm (skilgreindan sem jákvæðan fyrir estrógenviðtaka og/eða prógesterónviðtaka) og u.þ.b. helmingur sjúklinga í hvorum meðferðarhóp hafði áður fengið viðbótarmeðferð (adjuvant) eða formeðferð (neoadjuvant). Flestir þessara sjúklinga höfðu áður fengið antrasýklín meðferð og u.þ.b. 11% allra sjúklinga höfðu áður fengið trastuzúmb. Alls höfðu 43% sjúklinga í báðum meðferðarhópum áður fengið geislameðferð. Miðgildi LVEF hjá sjúklingum við upphaf rannsóknar 65,0% (bil 50% – 88%) í báðum hópum. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar hjá hópnum sem fékk pertúzúmb, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu. Niðurstöður varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati rannsakenda voru svipaðar og varðandi lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar. Niðurstæða rannsóknarinnar sýndi tölfræðilega marktækan ávinning í lifun án framvindu sjúkdóms (PFS; miðgildi mánaðarfjöldi án framvindu hjá þeim sem ei fengu pertúzúmb var 12,4 mánuðir samanborið við 18,5 mánuði (áhættuhlutfall 0,62; 95% öryggismörk 0,51-0,75; p-gildi < 0,0001)); heildarlifun (OS; miðgildi mánaðarfjöldi að andláti hjá þeim sem ei fengu pertúzúmb var 37,6 mánuðir samanborið við að enn ekki náð hjá þeim er fengu lyfið (áhættuhlutfall 0,66; 95% öryggismörk 0,52-0,84; p-gildi 0,0008)); hlutlægt svörunarhlutfall (ORR; hlutfallslegur fjöldi sjúklinga með mælanlegan sjúkdóm er svöruðu staðal

meðferð var 69,3% en 80,2% hjá þeim er fengu að auki pertúzúmab (mismunur 10,8%; 95% öryggismörk 4,2-17,5; p-gildi 0,0011) og lengd svörunar (miðgildi vikufjölda er sjúklingar svöruðu staðalmeðferð hjá þeim er fengu staðalmeðferð var 54,1 vika, en 87,6 hjá þeim er fengu pertúzúmab að auki).

Niðurstöður voru svipaðar fyrir alla fyrirfram skilgreinda undirhópa sjúklinga, þ.m.t. undirhópar sem byggðust á lagskiptingu eftir heimshlutum og fyrri viðbótarmeðferð/formeðferð eða nýgreindu brjóstakrabbameini með meinvörpum. Könnunargreining sem gerð var eftir á sýndi að hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið trastuzúmab (n = 88) var áhættuhlutfall fyrir lifun án framvindu sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar 0,62 (95% öryggismörk 0,35; 1,07), borið saman við 0,60 (0,43; 0,83) hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrri meðferð sem ekki innihélt trastuzúmab (n = 288).

Að auki byggir skráning lyfs á rannsókninni BO17929 sem var óslembiröðuð II. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þar sem æxlin höfðu versnað á meðan á meðferð með trastuzúmabi stóð. Meðferð með pertúzúmab og trastuzúmab gaf svörunarhlutfallið 24,2% þar sem 25,8% sjúklinga til viðbótar fengu sjúkdóm án breytinga í að minnsta kosti 6 mánuði, sem gaf til kynna að pertúzúmab er virkt eftir að sjúkdómur hefur versnað á trastuzúmab meðferð. Önnur rannsókn er studdi skráningu lyfsins var NeoSphere (WO20697) rannsóknin, sem var fjölsetra og fjölþjóðleg II. stigs rannsókn á pertúzúmab, sem gerð var á 417 sjúklingum með nýgreint, snemmkomið, langt gengið staðbundið HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með bólgu og sem ekki höfðu áður fengið meðferð með trastuzúmabi. Fyrir skurðaðgerð var sjúklingum slembiraðað í einn fjögurra meðferðarhópa. Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var hlutfall algerrar meinafræðilegrar svörunar (pathological complete response, pCR) eftir formeðferð. Hjá sjúklingum sem fengu trastuzúmab gefið saman með dócetaxel fengu 31/107 (29%) pCR, en ef pertúzúmab bætt við 49/107 (45,8 %; munur 16,8% fleiri (95% öryggismörk 3,5-30,1; p-gildi 0,0141). Ef pertúzúmab var gefið með trastuzúmab einu sér eða dócetaxel einu sér fékkst engin viðbótarárangur, heldur var hlutfall lægra en fyrir trastuzúmab gefið með dócetaxel.

Geta má að Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pertúzúmab hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini

### **Aukaverkanir**

Öryggi pertúzúmab hefur verið metið hjá meira en 1.400 sjúklingum, bæði í lykilrannsókninni CLEOPATRA og í I. og II. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með ýmsa illkynja sjúkdóma, sem aðallega fengu meðferð með pertúzúmab ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Þar sem pertúzúmab var notað ásamt trastuzúmabi og dócetaxeli er erfitt að greina orsakasamhengi milli tiltekins lyfs og tiltekinnar aukaverkunar. Öryggi pertúzúmab í I. og II. stigs rannsóknunum var yfirleitt í samræmi við það sem sást í CLEOPATRA-rannsókninni, þó tíðni aukaverkana og hverjar þeirra voru algengastar væri mismunandi eftir því hvort pertúzúmab var gefið eitt sér eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA fengu 407 sjúklingar a.m.k. einn skammt af pertúzúmab ásamt trastuzúmabi og dócetaxeli. Algengustu aukaverkanirnar (>50%) voru niðurgangur, hárlas og daufkyrningafæð. Algengustu aukaverkanir á stigi 3-4 samkvæmt NCI-CTCAE (útgáfu 3) (>10%) voru daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita og hvítfrumnafæð og algengustu alvarlegu aukaverkanir voru daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð og niðurgangur. Meðferðartengd dauðsföll urðu hjá 1,2% sjúklinga sem fengu pertúzúmab og 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu og urðu þau einkum vegna daufkyrningafæðar með hita og/eða sýkinga. Þar sem lággildi daufkyrningafjölda voru svipuð hjá sjúklingum sem fengu pertúzúmab og sjúklingum sem fengu lyfleysu gæti meiri tíðni daufkyrningafæðar með hita hjá sjúklingum sem fengu pertúzúmab tengst hærri tíðni slímhúðarbólgu og niðurgangs hjá þessum sjúklingum. Íhuga ætti að meðhöndla einkenni slímhúðarbólgu og niðurgangs. Engin tilvik daufkyrningafæðar með hita voru tilkynnt eftir að meðferð með dócetaxel var hætt í lykilrannsókninni CLEOPATRA.

Í lykilrannsókninni CLEOPATRA kom fram vanstarfsemi í vinstri slegli með tíðninni <10% eftir 1 árs eftirfylgni (5,4% hjá hópnum sem fékk pertúzúmab og 8,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu, þ.m.t. slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils með einkennum hjá 1,2% í hópnum sem fékk pertúzúmab og 3,3% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu). Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með antrasýklínunum eða geislameðferð á brjóstakassa geta verið í aukinni hættu á lækkun á LVEF. Í lykilrannsókninni CLEOPATRA tengdist pertúzúmab ásamt trastuzúmabi og dócetaxeli ekki hærri tíðni slagbilsvanstarfsemi vinstri slegils (left ventricular systolic dysfunction, LVSD) með einkennum eða lækkun á LVEF, borið saman við lyfleysu ásamt trastuzúmabi og dócetaxeli. Pertúzúmab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem fyrir meðferð voru með LVEF-gildi <50%, sögu um hjartabilun (congestive heart failure, CHF), lækkað LVEF í <50% meðan á fyrri uppbótarmeðferð með trastuzúmabi stóð eða kvilla sem gætu haft neikvæð áhrif á starfsemi vinstri slegils, svo sem ómeðhöndlaðan háþrýsting, nýlegt hjartadrep, alvarlegar hjartsláttartruflanir sem þarfnast meðferðar eða uppsafnaða fyrri útsetningu fyrir antrasýklínunum sem nam >360 mg/m<sup>2</sup> af doxorubicíni eða jafngildi þess.

Mæla á LVEF áður en meðferð með pertúzúmab hefst og síðan við þriðju hverja meðferðarlotu meðan á meðferð stendur, til að tryggja að LVEF sé innan gildandi viðmiðunarmarkna eðlilegra gilda. Ef LVEF er <40% eða 40-45% ásamt því að vera ≥10 prósentustigum undir gildum við upphaf meðferðar, á að gera hlé á meðferð með pertúzúmab og trastuzúmabi og endurtaka mælingu á LVEF innan u.þ.b. 3 vikna. Ef LVEF hefur ekki batnað eða versnað frekar ber að íhuga alvarlega að hætta gjöf pertúzúmab og trastuzúmabs fyrir fullt og allt, nema ávinningur fyrir sjúklinginn sé talinn vega þyngra en áhættan.

Pertúzúmab hefur tengst innrennslis- og ofnæmisviðbrögðum. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum meðan á fyrsta innrennslis pertúzúmab stendur og í 60 mínútur eftir að því lýkur og á meðan á síðari innrennslum stendur og í 30-60 mínútur eftir að þeim lýkur. Ef innrennslisviðbrögð koma fram á að draga úr innrennslisraða eða gera hlé á innrennslinu og veita viðeigandi lækniástoð. Meta á sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim þar til öll einkenni eru horfin. Hætta á gjöf lyfsins fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá 4. stigs

ofnæmisviðbrögð samkvæmt NCI-CTCAE (bráðaofnæmi), berkjukrampa eða brátt andnaúðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome).

## **Skammtar og lyfjagjöf**

### ***Brjóstakrabbamein með meinvörpum***

Sjúklingar sem fá pertúzúmab verða að vera með æxli sem er jákvætt fyrir tjáningu HER2-sameindarinnar, sem er skilgreint sem skor sem er 3+ samkvæmt mótefnavefjalitun (immunohistochemistry, IHC) og/eða hlutfall sem er >2,0 samkvæmt kjarnsýrupörum í vef (in situ hybridisation, ISH), hvort tveggja með gilduðum prófum.

Ráðlagður hleðsluskammtur af pertúzúmab er 840 mg, gefinn sem innrennsli í bláæð á 60 mínútum og fylgt eftir með 420 mg viðhaldsskammti sem gefinn er á 30 til 60 mínútum á 3 vikna fresti.

Ráðlagður upphafsskammtur trastuzúmabs þegar lyfið er gefið samhliða pertúzúmab er 8 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með 6 mg/kg líkamsþyngdar viðhaldsskammti sem gefinn er á 3 vikna fresti.

Ráðlagður upphafsskammtur dócetaxels þegar lyfið er gefið samhliða pertúzúmab er 75 mg/m<sup>2</sup>, sem síðan er gefinn á 3 vikna fresti. Auka má skammt af dócetaxeli í 100 mg/m<sup>2</sup> í síðari lotum ef upphafsskammtur þolist vel.

Gefa á lyfin hvert á eftir öðru. Ekki skiptir máli í hvaða röð pertúzúmab og trastuzúmab eru gefin. Ef sjúklingur fær einnig dócetaxel á að gefa það á eftir pertúzúmab og trastuzúmabi. Eftir hvert pertúzúmab innrennsli er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum í 30 til 60 mínútur áður en innrennsli trastuzúmabs eða dócetaxels eru gefin.

Gefa á sjúklingum pertúzúmab þar til sjúkdómur versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram. Ef tími milli tveggja áætlaðra innrennsla er skemmri en 6 vikur á að gefa 420 mg skammt af pertúzúmab eins fljótt og kostur er án tillits til næsta áætlaða skammts.

Ef tími milli tveggja áætlaðra innrennsla er lengri en 6 vikur á að gefa aftur upphaflegan 840 mg hleðsluskammt af pertúzúmab sem 60 mínútna innrennsli í bláæð og fylgja honum síðan eftir með 420 mg viðhaldsskammti sem gefinn er á 30 til 60 mínútum á 3 vikna fresti.

Ekki er ráðlagt að minnka skammta af pertúzúmab.

Sjúklingar geta haldið áfram meðferð á tímaseiði þegar afturkræf mergbæling af völdum krabbameinslyfja kemur fram, en fylgjast ætti vandlega með fylgikvillum daufkyrningafæðar meðan þannig er ástatt. dócetaxeldócetaxel

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum af trastuzúmabi.

Ef meðferð með trastuzúmabi er hætt á einnig að hætta meðferð með pertúzúmab.

Ef meðferð með dócetaxeli er hætt er hægt að halda meðferð með pertúzúmab og trastuzúmabi áfram þar til sjúkdómur versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Gera á hlé á gjöf pertúzúmab og trastuzúmabs í a.m.k. 3 vikur ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram:

ummerki og einkenni sem benda til hjartabilunar (congestive heart failure) (hætta á á gjöf pertúzúmab ef hjartabilun með einkennum er staðfest)

fall í útfallsbroti vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF) í minna en 40%

LVEF sem nemur 40%-45% ásamt falli um  $\geq 10$  prósentustig undir gildi fyrir upphaf meðferðar. Hefja má gjöf pertúzúmabs og trastuzúmabs á ný ef LVEF hefur aftur náð  $>45\%$  eða 40-45% ásamt því að vera  $<10$  prósentustigum undir gildum fyrir upphaf meðferðar. Ef LVEF hefur ekki batnað eða versnað frekar við endurtekna mælingu innan u.þ.b. 3 vikna ber að íhuga alvarlega að hætta gjöf pertúzúmabs og trastuzúmabs fyrir fullt og allt, nema ávinningur fyrir sjúklinginn sé talinn veða þyngra en áhættan.

Ef innrennslisviðbrögð koma fram hjá sjúklingnum má draga úr innrennslishraða eða gera hlé á innrennslinu. Hefja má innrennslid á ný þegar einkenni ganga til baka. Meðferð með súrefni, beta-örvum, andhistamínnum, hraðri vökvagjöf í æð og hitastillandi lyfjum getur einnig dregið úr einkennum. Hætta á innrennsli tafarlaust ef fram koma 4. stigs viðbrögð samkvæmt NCI-CTCAE (bráðaofnæmi), berkjukrampa eða brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome).

### **Formeðferð við brjóstakrabbameini**

Gefa á Perjeta í 3 til 6 lotum ásamt formeðferð með trastuzumabi og krabbameinslyfjum, sem hluta heildarmeðferðar við brjóstakrabbameini á fyrri stigum. Eftir skurðaðgerð á að veita sjúklingum viðbótarmeðferð með trastuzumabi til að ljúka 1 árs meðferð

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun pertúzúmabs hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára. Enginn marktækur munur hefur sést á öryggi og verkun pertúzúmabs hjá öldruðum sjúklingum, 65 til 75 ára, og fullorðnum sjúklingum  $<65$  ára. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum  $\geq 65$  ára. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga  $>75$  ára. Ekki þarf að aðlaga skammta af pertúzúmab hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Þar sem takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir er ekki hægt að ráðleggja ákveðna skammta fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og virkni pertúzúmab hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja tiltekna skammta.

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókn skal koma fram aldur sjúklings, fyrri meðferð, staða sjúkdóms, færnismat og mat á starfsemi hjarta og lifrar. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til 3 mánaða í senn að því tilskyldu að árangursmat meðferðar liggi fyrir við endurnýjun. Lyfið er að jafnaði gefið uns sjúkdómur ágerist ellegar aukaverkanir hindra frekari meðferð. Ágreiningi varðandi afgreiðslu skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans til endanlegs úrskurðar.

### **Höfundur og ábyrgðarmaður**

Óskar Þór Jóhannsson, læknir.

Útgefið í mars 2016 og verða endurskoðar eigi síður en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

**Heimildir**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.