

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 14 ml de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml. Después de la dilución, un ml de solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab para la dosis inicial y aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab para la dosis de mantenimiento (ver sección 6.6).

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama precoz

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída (ver sección 5.1)
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída (ver sección 5.1)

Cáncer de mama metastásico

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

4.2 Posología y forma de administración

Perjeta sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de fármacos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se pueda disponer inmediatamente de equipos de reanimación.

Posología

Las pacientes tratadas con Perjeta deben tener un tumor positivo para HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación in situ (HIS) determinado por un ensayo validado.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, la determinación debe ser realizada en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de ensayo. Para unas instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, por favor consulte el prospecto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada perfusión. El período de observación se debe completar antes del comienzo de la perfusión posterior de trastuzumab o quimioterapia (ver sección 4.4).

Perjeta y trastuzumab se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de perfusión. Perjeta y trastuzumab pueden ser administrados en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para trastuzumab administrado como:

- una perfusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg/kg de peso corporal seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.
- o
- una dosis fija subcutánea de trastuzumab en inyección (600 mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un taxano, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados antes que el taxano.

Cuando se administre con Perjeta, docetaxel se puede iniciar a 75 mg/m² y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m² dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m² en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, de nuevo dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² una vez a la semana durante 12 ciclos semanales.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas (ver sección 4.4).

Cáncer de mama metastásico

Perjeta debe ser administrado en combinación con trastuzumab y docetaxel. El tratamiento con Perjeta y trastuzumab se puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable incluso si se ha interrumpido el tratamiento con docetaxel.

Cáncer de mama precoz

En neoadyuvancia, Perjeta debe ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con trastuzumab y quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama precoz (ver sección 5.1).

En adyuvancia, Perjeta debe ser administrado en combinación con trastuzumab hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes) como parte de un régimen completo para el cáncer de mama precoz e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. Se debe iniciar el tratamiento con Perjeta y trastuzumab el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso en caso de que se interrumpa la quimioterapia.

Retrasos u omisiones de dosis

Para recomendaciones sobre retrasos u omisiones de dosis, ver Tabla 1 a continuación.

Tabla 1 Recomendaciones en caso de retrasos u omisiones de dosis

Intervalo entre dos perfusiones consecutivas	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 semanas	La dosis de 420 mg de pertuzumab debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver al esquema previsto original.	La dosis de 6mg/kg de trastuzumab IV debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver a la pauta prevista original.	La dosis fija de 600 mg de trastuzumab SC debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de pertuzumab se debe volver a administrar en una perfusión de 60 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento IV de 420 mg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas.	La dosis de carga de 8mg/kg de trastuzumab IV se debe volver a administrar durante aproximadamente 90 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento IV de 6 mg/kg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas.	

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de trastuzumab. Por favor, consulte la Ficha Técnica (Resumen de las Características del Producto, RCP) de trastuzumab para obtener información más detallada.

Las pacientes pueden continuar el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia pero deben ser vigilados estrechamente por si hay complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para las modificaciones de la dosis de docetaxel y otras quimioterapias, ver el correspondiente RCP.

Si se interrumpe el tratamiento con trastuzumab, se debe interrumpir el tratamiento con Perjeta.

Disfunción ventricular izquierda

La administración de Perjeta y trastuzumab debe retrasarse durante al menos 3 semanas en caso de signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva. Perjeta se debe interrumpir si se confirma fallo cardíaco sintomático (ver sección 4.4 para más detalles).

Pacientes con cáncer de mama metastásico

Los pacientes deben de tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 50\%$ antes del tratamiento. Perjeta y trastuzumab se deben suspender durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de FEVI a menos del 40 %
- un valor de la FEVI del 40-45 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Perjeta y trastuzumab pueden reanudarse si la FEVI se ha recuperado a $> 45\%$ o a un valor del 40-45 % asociado con una diferencia de < 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Pacientes con cáncer de mama precoz

Los pacientes deben de tener una FEVI de $\geq 55\%$ antes del tratamiento ($\geq 50\%$ tras haber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado). Perjeta y trastuzumab se deben suspender durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de la FEVI a menos del 50 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Perjeta y trastuzumab se pueden reanudar si la FEVI se ha recuperado a $\geq 50\%$ o a una diferencia < 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de Perjeta entre pacientes ≥ 65 y < 65 años. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes > 75 años de edad. Ver sección 4.8 para la evaluación de seguridad de Perjeta en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de trastuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Perjeta en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama.

Forma de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante perfusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, ver las secciones 6.2 y 6.6.

El período de perfusión recomendado de la dosis inicial es de 60 minutos. Si la primera perfusión se tolera bien, las perfusiones posteriores pueden administrarse en periodos de 30 minutos a 60 minutos (ver sección 4.4).

Reacciones a la perfusión

Si la paciente sufre una reacción a la perfusión, se puede disminuir la velocidad de la perfusión o interrumpirse su administración (ver sección 4.8). La perfusión puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos i.v. rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Debe interrumpirse de inmediato y de forma permanente la perfusión si la paciente tiene una reacción NCI-CTCAE (anafilaxia) de grado 4, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Disfunción ventricular izquierda (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DVI) [fallo cardíaco congestivo] fue mayor en pacientes tratados con Perjeta en combinación con trastuzumab y quimioterapia comparados con los tratados con trastuzumab y quimioterapia. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas o los tratados previamente con radioterapia en la región torácica pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos reportados de fallo cardíaco sintomático en adyuvancia fueron pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (ver sección 4.8).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento < 50 %; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); descensos de la FEVI a < 50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab; o procesos que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que precise tratamiento o una exposición previa a antraciclinas acumulada > 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Hay que valorar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento con Perjeta (p.ej. una vez durante el tratamiento neoadyuvante y cada 12 semanas en el contexto adyuvante o metastásico) para asegurarse de que la FEVI está dentro de los límites normales. Si la FEVI disminuye según se indica en la sección 4.2 y no ha mejorado o ha descendido aún más en la valoración siguiente, debe considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para la paciente concreta superan a los riesgos.

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardíaco y balancear frente a la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Perjeta con una antraciclina. Según las acciones farmacológicas entre los fármacos dirigidos al HER2 y las antraciclinas, se podría esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Perjeta y antraciclinas que con el uso secuencial de éstos.

Se ha evaluado en los estudios APHINITY y BERENICE el uso secuencial de Perjeta (en combinación con trastuzumab y un taxano) tras haberse administrado epirubicina o doxorubicina como componentes de regímenes basados en antraciclinas. Sin embargo, sólo se dispone de datos limitados de seguridad en el uso concomitante de Perjeta y una antraciclina. En el ensayo TRYPHAENA, Perjeta se administró simultáneamente con epirubicina como parte de un régimen FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) (ver las secciones 4.8 y 5.1). Solo se trataron pacientes no tratados con quimioterapia (que previamente no habían recibido quimioterapia) y éstos recibieron dosis bajas acumuladas de epirubicina (hasta 300 mg/m²). En este ensayo, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes a los que se les dio el mismo régimen pero con Perjeta administrado de manera secuencial (tras la quimioterapia con FEC).

Reacciones a la perfusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la perfusión, incluyendo acontecimientos con desenlace mortal (ver sección 4.8). Se recomienda la observación estrecha de la paciente durante la primera perfusión y en los 60 minutos siguientes a ella y durante las perfusiones posteriores de Perjeta y en los 30-60 minutos siguientes a ellas. Si se produce una reacción a la perfusión importante, se debe reducir la velocidad de perfusión o interrumpirse ésta, y administrarse el tratamiento médico apropiado. Hay que evaluar y vigilar estrechamente a las pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar la interrupción permanente de Perjeta en pacientes con reacciones a la perfusión graves. Esta valoración clínica se debe basar en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Con Perjeta se ha observado hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y acontecimientos con desenlace mortal (ver sección 4.8). Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en caso de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) Grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver sección 4.2).

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con Perjeta, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.8). En el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con Perjeta y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con Perjeta se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Perjeta puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen mayor riesgo de diarrea comparado con pacientes más jóvenes (< 65 años). Tratar la diarrea de acuerdo a prácticas habituales y guías. Se debe considerar una pronta intervención con loperamida y reemplazo de fluidos y electrolitos, sobretodo en pacientes de edad avanzada y en casos de diarrea prolongada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría en la condición del paciente. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer tratamiento con pertuzumab.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacocinéticas (FC) entre pertuzumab y trastuzumab, o entre pertuzumab y docetaxel en un subestudio en 37 pacientes del ensayo pivotal aleatorizado CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico. Además, en el análisis FC de la población, no se ha demostrado una evidencia de interacción fármaco-fármaco entre pertuzumab y trastuzumab o entre pertuzumab y docetaxel. Esta ausencia de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos farmacocinéticos de los ensayos NEOSPHERE y APHINITY.

Se han evaluado en cinco estudios los efectos de pertuzumab sobre la FC de los fármacos citotóxicos, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se observaron indicios de ninguna interacción FC entre pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La FC de pertuzumab en estos estudios fue similar a la observada en los estudios en monoterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Perjeta y hasta 6 meses después de la última dosis de pertuzumab.

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de pertuzumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Perjeta no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Perjeta para la mujer (ver sección 5.2).

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, no se pudieron extraer conclusiones definitivas sobre reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. No se observaron reacciones adversas en hembras de monos cynomolgus sexualmente maduras que habían sido expuestas a pertuzumab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a las reacciones adversas notificadas, la influencia de Perjeta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden ocurrir mareos durante el tratamiento con Perjeta (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a las pacientes que tengan reacciones a la perfusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Perjeta en más de 6.000 pacientes en ensayos Fase I, II y III en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Esos estudios incluyen los ensayos pivotaes CLEOPATRA

(n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) y APHINITY (n=4.804) [agrupados en la Tabla 2]. En general, la seguridad de Perjeta fue coherente en todos los ensayos, aunque la incidencia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes variaron en función de si Perjeta se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se resumen las RAMs de los grupos tratados con Perjeta en los siguientes ensayos pivotales:

- CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta combinado con docetaxel y trastuzumab a pacientes con cáncer de mama metastásico (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) y TRYPHAENA (n=218), en los que se administró Perjeta en neoadyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz.
- APHINITY, en el cual se administró Perjeta en adyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia que contenía un taxano, con o sin antraciclina, a pacientes con cáncer de mama precoz (n=2.364).

Además, las RAMs notificadas durante la comercialización están incluidas en la Tabla 2. Como Perjeta fue utilizado en estos ensayos en combinación con trastuzumab y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto.

Las RAMs se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema del MedDRA y por categoría de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las RAMs más frecuentes ($\geq 30\%$) en estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las RAMs más comunes NCI-CTCAE Grado 3-4 ($\geq 10\%$) fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 2 Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos ^, y durante la comercialización†

Sistema de Clasificación de órganos	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Paroniquia Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción a la perfusión ^{oo} , *	Hipersensibilidad ^o , * Hipersensibilidad al fármaco ^o , *	Reacción anafiláctica ^o , *	Síndrome de liberación de citoquina ^{oo}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			Síndrome de lisis tumoral†
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Cefalea Disgeusia Neuropatía periférica sensitiva Mareo Parestesia			
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado			
Trastornos cardíacos		Disfunción del ventriculo izquierdo**	Fallo cardíaco congestivo**	
Trastornos vasculares	Sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Epistaxis Disnea		Enfermedad pulmonar intersticial Derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estomatitis Náuseas Estreñimiento Dispepsia Dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Erupción Alteraciones de las uñas Prurito Piel seca			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Edema periférico Fiebre Fatiga Astenia	Escalofríos Dolor Edema		

[^] Tabla 2 muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (corte de datos 11 febrero 2014; la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento) y del periodo de tratamiento en APHINITY (la mediana del número de ciclos de tratamiento con Perjeta fue 18).

* Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal.

** Para el periodo de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales.

° Reacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones.

°° Reacción a la perfusión incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

† RAMs notificadas durante la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo tratado con placebo frente a 1,5% en el grupo tratado con Perjeta) (ver sección 4.4).

En el ensayo en neoadyuvancia NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, trastuzumab y docetaxel (7,5%), en comparación con el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y trastuzumab.

En el ensayo en neoadyuvancia TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y FEC (5-fluoruracilo, epirubicina, ciclofosfamida) seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel; 9,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC; y 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó DVI sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Perjeta más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y FEC seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel experimentó DVI sintomática.

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de Clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva según el NCI-CTCAE v.4) fue del 1,5% en el grupo tratado con dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) seguido de Perjeta más trastuzumab y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0%) experimentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (disminución de la fracción de eyección de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densas de AC seguido de Perjeta más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel.

En APHINITY, la incidencia de fallo cardíaco sintomático (NYHA clase III o IV) con disminución de la FEVI de al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% fue <1% (0,8% en los pacientes tratados con Perjeta vs 0,4% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que presentaron fallo cardíaco sintomático, el 62,5% de los pacientes tratados con Perjeta y el 66,7% de los pacientes tratados con placebo se recuperaron (definido como 2 medidas consecutivas de la FEVI por encima del 50%) en el punto de corte para la evaluación de los datos. La mayoría de las reacciones se notificaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones de la FEVI asintomáticas o moderadamente sintomáticas (NYHA clase II) de al menos un 10% del valor basal y un valor por

debajo del 50% se notificaron en el 2,7% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 2,9% de los pacientes tratados con placebo, de los cuales se recuperaron en el punto de corte de evaluación de los datos el 84,4% de los pacientes tratados con Perjeta y el 87,0% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones a la perfusión

En los ensayos pivotaes, se definió la reacción a la perfusión como cualquier acontecimiento notificado como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la perfusión o síndrome de liberación de citoquina ocurrido durante una perfusión o en el mismo día que la perfusión. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día antes que trastuzumab y docetaxel para permitir la revisión de las reacciones asociadas con Perjeta. En el primer día cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de reacciones a la perfusión fue del 9,8 % en el grupo tratado con placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con Perjeta, y la mayoría de las reacciones a la perfusión fueron leves o moderadas. Las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo cuando todos los fármacos se administraron en el mismo día, las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con Perjeta fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad al medicamento, mialgia y vómitos (ver sección 4.4).

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, Perjeta se administró el mismo día que otros tratamientos del ensayo en todos los ciclos. Las reacciones a la perfusión se dieron en el 18,6%-25,0% de los pacientes en el primer día de la administración de Perjeta (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y gravedad de las reacciones fueron coherentes con las observadas en CLEOPATRA en los ciclos en los que Perjeta se administró el mismo día que trastuzumab y docetaxel, siendo la mayoría de las reacciones de intensidad leve a moderada.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados por el investigador durante el periodo entero de tratamiento fue del 9,3 % en el grupo tratadas con placebo y del 11,3 % en el grupo tratadas con Perjeta; de ellas, el 2,5 % y el 2,0 % fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE, respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con Perjeta tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador (ver sección 4.4).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento. Basándose en las modificaciones del tratamiento del estudio realizadas, la mayoría de las reacciones se determinaron como consecuentes a las perfusiones de docetaxel.

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, los acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxis fueron coherentes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxis. Tanto en los ensayos TRYPHAENA como en APHINITY, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxis fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2% y 7,6%, respectivamente), de los cuales el 2,6% y el 1,3%, respectivamente, fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (63,0 % de las pacientes tratadas en el grupo de Perjeta y 58,3 % de las pacientes tratadas en el grupo del placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia (ver sección 4.4). La neutropenia febril ocurrió en el 13,7 % de las pacientes tratadas con Perjeta y 7,6 % de las pacientes tratadas con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento y a partir de ahí disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril entre los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento comparados con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Perjeta (25,8 %) que en el grupo tratado con placebo (11,3 %).

En el ensayo NEOSPHERE, el 8,4% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5% de los pacientes que fueron tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, se produjo neutropenia febril en un 17,1% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH, y en un 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. En TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con los pacientes que recibieron tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada. Al igual que en el ensayo CLEOPATRA, se observó una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre pacientes asiáticos en comparación con otros pacientes en ambos ensayos en neoadyuvancia. En NEOSPHERE, un 8,3% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con trastuzumab y docetaxel.

En el ensayo APHINITY, la neutropenia febril se presentó en el 12,1% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 11,1% de los tratados con placebo. Al igual que en los ensayos CLEOPATRA, TRYPHAENA y NEOSPHERE, se observó en el ensayo APHINITY una mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos tratados con Perjeta comparados con pacientes de otras razas (15,9% de los pacientes tratados con Perjeta y del 9,9% de los pacientes tratados con placebo).

Diarrea

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4% de las pacientes tratadas con Perjeta y en un 48,7 % de las pacientes tratadas con placebo (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grado 3-4 según el NCI-CTCAE fue del 9,3 % en las pacientes tratadas con Perjeta vs. 5,1 % en las pacientes tratadas con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 18 días en las pacientes tratadas con Perjeta y de 8 días en las pacientes tratadas con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

En el ensayo NEOSPHERE, la diarrea ocurrió en un 45,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 33,6% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la diarrea ocurrió en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta+TCH y en un 61,4% de los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en neoadyuvancia seguido de FEC. En ambos ensayos la mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

En el ensayo APHINITY, se notificó una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con Perjeta (71,2%) comparado con el grupo con placebo (45,2%). La diarrea de Grado ≥ 3 se notificó en el 9,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs el 3,7% en el grupo con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de Grado 1 o 2 de intensidad. La incidencia más alta de diarrea (todos los Grados) se notificó durante el periodo en el que los pacientes recibieron terapia dirigida y quimioterapia con taxano (61,4% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs el 33,8% de los pacientes en el grupo con placebo). La incidencia de diarrea fue mucho más baja tras finalizar la quimioterapia,

afectando al 18,1% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs al 9,2% de los pacientes en el grupo con placebo en el período de terapia dirigida posterior a la quimioterapia.

Erupción

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7 % de las pacientes tratadas con Perjeta, comparado con un 38,9 % de las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad, ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándar tales como tratamiento tópico u oral del acné.

En el ensayo NEOSPHERE, la erupción ocurrió en el 40,2% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 29,0% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la erupción ocurrió en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y en el 20,0% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue mayor en pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con pacientes que recibieron tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada.

En el ensayo APHINITY, se observó erupción en el 25,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs el 20,3% de los pacientes en el grupo con placebo. La mayoría de las erupciones fueron de Grado 1 o 2.

Anomalías analíticas

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue similar en los dos grupos de tratamiento (86,3 % de las pacientes tratadas con Perjeta y 86,6 % de las pacientes tratadas con placebo, que incluyeron un 60,7 % y 64,8 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

En el ensayo NEOSPHERE, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 74,5% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 84,5% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, incluyendo un 50,9% y 60,2% de neutropenia de Grado 4, respectivamente. En el ensayo TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 85,3% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y del 77,0% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC, incluyendo un 66,7% y 59,5% de neutropenia de Grado 4, respectivamente.

En el ensayo APHINITY, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.4 fue del 40,6% en los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y quimioterapia comparada con el 39,1% en los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y quimioterapia, incluyendo neutropenia de Grado 4 de un 28,3% y 26,5%, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de todos los grados fue al menos un 5% superior en pacientes ≥ 65 años, en comparación con pacientes de < 65 años: disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea. Se disponen de datos limitados en pacientes > 75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de pertuzumab. En los ensayos clínicos no se han evaluado dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá vigilarse estrechamente a las pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurarse el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FD02.

Mecanismo de acción

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhibía la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab potenciaba notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresaban HER2.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Perjeta en el cáncer de mama HER2-positivo está avalada por un ensayo comparativo de fase III aleatorizado y un ensayo de fase II de un solo grupo en cáncer de mama metastásico, por dos ensayos aleatorizados en neoadyuvancia de fase II en cáncer de mama precoz (uno controlado), un ensayo de fase II no aleatorizado en neoadyuvancia y un ensayo de fase III aleatorizado en adyuvancia.

La sobreexpresión del HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ medido por IHC (por sus siglas en inglés) o un índice de amplificación $\geq 2,0$ determinado por ISH (por sus siglas en inglés) en los ensayos indicados más adelante.

Cáncer de mama metastásico

Perjeta combinado con trastuzumab y docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2 positivo. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (ver sección 4.4). Debido a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no existen datos disponibles de la acción de Perjeta sobre las metástasis cerebrales. Hay datos muy limitados disponibles en pacientes con enfermedad localmente recidivante irreseccable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + trastuzumab + docetaxel o Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Se dio una dosis estándar de Perjeta y trastuzumab en una pauta cada 3 semanas. Se trató a las pacientes con Perjeta y trastuzumab hasta que se producía progresión de la enfermedad, retirada del

consentimiento o toxicidad incontrolable. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en perfusión intravenosa cada tres semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m² a criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), valorada por un centro de revisión independiente (CRI) y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o de fallecimiento (por cualquier causa) si la muerte se producía en las 18 semanas siguientes a la última valoración del tumor. Las variables de eficacia secundarias fueron supervivencia global (SG), SLP (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta y tiempo hasta progresión de los síntomas según el cuestionario FACT B Calidad de Vida.

Alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (es decir, con receptor de estrógeno (ER) positivo y/o receptor de progesterona (PgR) positivo) y alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. La mayoría de las pacientes habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11 % de todas las pacientes habían recibido previamente trastuzumab. Un total de 43 % de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La mediana de la FEVI de los pacientes al inicio fue de 65,0% (rango 50 % – 88 %) en ambos grupos.

Los resultados de eficacia del ensayo CLEOPATRA están resumidos en la tabla 3. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP valorada por el CRI en el grupo tratado con Perjeta comparado con el grupo tratado con placebo. Los resultados de la SLP valorada por el investigador fueron similares a los de la SLP valorada por el CRI.

Tabla 3. Resumen de la eficacia del ensayo CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC del 95 %)	Valor de p
Supervivencia libre de progresión (revisión independiente) – variable principal*				
Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	<0,0001
Supervivencia global – variable secundaria**				
Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^ - variable secundaria				
Nº de pacientes con enfermedad medible	336	343	Diferencia en TRO	0,0011
Pacientes con respuesta***	233 (69,3 %) [64,1; 74,2]	275 (80,2 %) [75,6; 84,3]	10,8 % [4,2;17,5]	
IC del 95 % para la TRO	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta completa (RC)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Respuesta parcial (RP)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Progresión de la enfermedad (PE)				
Duración de la respuesta†^				
n=	233	275		
Mediana, semanas	54,1	87,6		
IC del 95 % para la mediana	[46;64]	[71;106]		

* Análisis primario de supervivencia libre de progresión, fecha de corte 13 de mayo de 2011.

** Análisis final por eventos de supervivencia global, fecha de corte 11 de febrero de 2014.

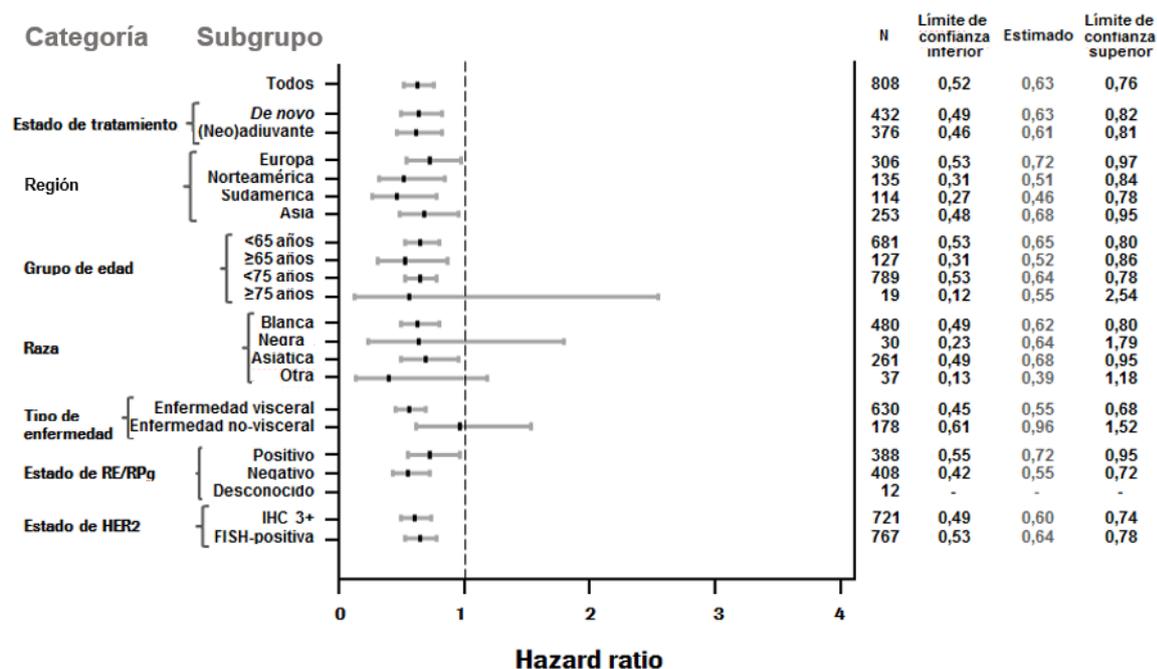
*** Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.

† Valorada en las pacientes con mejor respuesta global de RC o RP

^ La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las valoraciones del tumor por el CRI

Se observaron resultados constantes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el tratamiento adyuvante/neoadyuvante previo o de novo del cáncer de mama metastásico (ver Figura 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido trastuzumab previamente (n=88), el hazard ratio para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía trastuzumab (n=288).

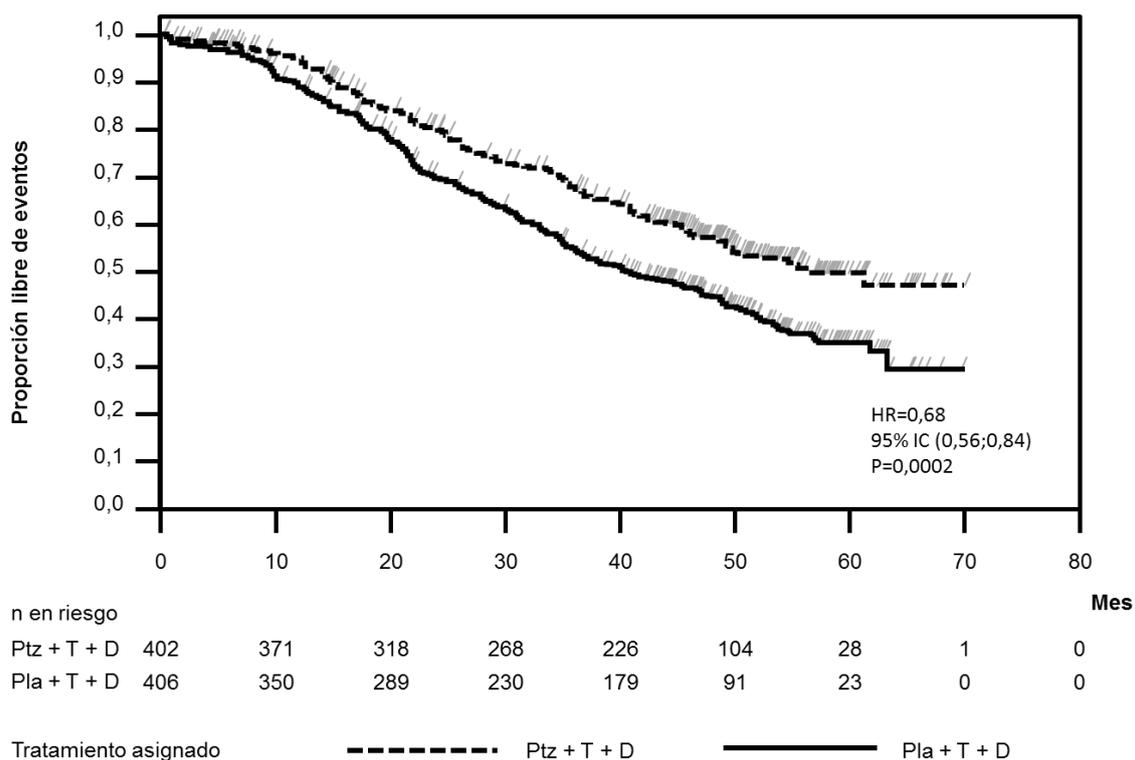
Figura 1 SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



El análisis final por eventos de SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con Perjeta). Se mantuvo el beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0,68; prueba de rango logarítmico $p=0,0002$), previamente observado en un análisis intermedio de SG (realizado un año después del análisis primario). La mediana del tiempo hasta la muerte fue 40,8 meses en el grupo tratado con placebo y 56,5 meses en el grupo tratado con Perjeta (ver Tabla 3, Figura 2).

Un análisis descriptivo de SG llevado a cabo al final del ensayo cuando 515 pacientes habían fallecido (280 en el grupo tratado con placebo y 235 en el grupo tratado con Perjeta) mostró que el beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con Perjeta se mantuvo con el tiempo tras una mediana de seguimiento de 99 meses (HR 0,69, prueba de rango logarítmico $p < 0,0001$; mediana de tiempo hasta el fallecimiento 40,8 meses [grupo tratado con placebo] frente a 57,1 meses [grupo tratado con Perjeta]). Las estimaciones de supervivencia de referencia a los 8 años fueron de 37% en el grupo tratado con Perjeta y de 23% en el grupo placebo.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por eventos



HR= hazard ratio; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab (Herceptin); D= docetaxel.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la Calidad de Vida relacionada con la Salud valorada mediante las puntuaciones TOI-SFB del FACT-B.

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BO17929 - ensayo de un solo grupo en cáncer de mama metastásico

El BO17929 fue un ensayo de fase II, no aleatorizado realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab. El tratamiento con Perjeta y trastuzumab tuvo una tasa de respuesta del 24,2 %, y además un 25,8% de las pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró al menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo tras la progresión a trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Tratamiento neoadyuvante

En neoadyuvancia, el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio son considerados de alto riesgo independientemente del estado del receptor hormonal. En el cáncer de mama en estadio precoz, el tamaño del tumor, el grado, el estado del receptor hormonal y la metástasis en los ganglios linfáticos deben tenerse en cuenta en la evaluación de riesgos.

La indicación del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa, y las tendencias de mejora en la supervivencia libre de enfermedad que, sin embargo, no establece o mide con precisión un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, tales como la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE es un ensayo de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con Perjeta y se realizó en 417 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo diagnosticado *de novo* (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que no habían recibido tratamiento previo con trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver sección 4.4) o FEVI < 55% no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los siguientes tratamientos en neoadyuvancia durante 4 ciclos antes de la cirugía:

- Trastuzumab más docetaxel
- Perjeta más trastuzumab y docetaxel
- Perjeta más trastuzumab
- Perjeta más docetaxel

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad ER o PgR.

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. Docetaxel fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 75 mg/m² seguida de 75 mg/m² o 100 mg/m² (si es tolerada) cada 3 semanas. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados por vía intravenosa cada tres semanas, y trastuzumab administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Los pacientes que sólo recibieron Perjeta más trastuzumab antes de la cirugía, posteriormente recibieron tanto FEC como docetaxel tras la cirugía.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en mama (ypT0/is). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo tumores T2-3), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y SLP. Tasas de RpC exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 y ypTON0).

Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas (71%) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 7% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 32% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 61% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento presentaba receptor hormonal positivo (definido como ER positivo y/o PgR positivo).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de RpC (ypT0/is) en pacientes que recibieron Perjeta más trastuzumab y docetaxel en comparación con pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel (45,8% frente a 29,0%, valor de p=0.0141). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Se considera probable que la diferencia en la tasa de RpC se traduzca en una diferencia clínicamente significativa en los resultados a largo plazo y está apoyado por la tendencia positiva en SLP (HR 0,69, IC del 95% 0,34, 1,40) y SLE (HR 0,60, IC del 95% 0,28, 1,27).

Las tasas de RpC, así como la magnitud del beneficio con Perjeta (Perjeta más trastuzumab y docetaxel comparado con pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel), fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (diferencia del 6% en RpC en mama) que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (diferencia del 26,4% en RpC en mama). Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama

inflamatorio para establecer conclusiones firmes, pero la tasa de RpC fue mayor en las pacientes que recibieron Perjeta más trastuzumab y docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un ensayo clínico de fase II multicéntrico, aleatorizado, realizado en 225 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que anteriormente no hubieran recibido trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver sección 4.4) o FEVI < 55% no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los tres siguientes tratamientos en neoadyuvancia antes de la cirugía:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados simultáneamente con Perjeta y trastuzumab
- 3 ciclos de FEC solo seguidos de 3 ciclos de docetaxel, con trastuzumab y Perjeta administrados simultáneamente
- 6 ciclos de THC en combinación con Perjeta.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad ER y/o PgR.

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. FEC (5-fluorouracilo [500mg/m²], epirubicina [100mg/m²], ciclofosfamida [600mg/m²]) fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas durante 3 ciclos. Docetaxel fue administrado con una dosis inicial de 75 mg/m² en perfusión intravenosa cada tres semanas, con la opción de aumentar a 100 mg/m² a elección del investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa en 75 mg/m² (no se permitió aumento) y carboplatino (AUC 6) fue administrado por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron trastuzumab para completar un año de tratamiento.

La variable principal de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el periodo del tratamiento neoadyuvante del estudio. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de RpC en mama (ypT0/is), SLE, SLP y SG.

Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los grupos (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas [77%]) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 6% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 25% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 69% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía la enfermedad con ER positivo y/o PgR positivo.

En comparación con datos publicados de regímenes similares sin pertuzumab, se observó un aumento de las tasas de RpC en los 3 grupos de tratamiento (ver tabla 4). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de RpC fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (rango 46,2% a 50,0%) que en las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (rango 65,0% a 83,8%).

Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes.

Tabla 4 NEOSPHERE (WO20697) y THYPHAENA (BO22280): Datos de eficacia (población por intención de tratar)

Parámetro	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzumab N=107	Perjeta + Docetaxel N=96	Perjeta+ Trastuzumab+ FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=73	FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=75	Perjeta +TCH N=77
Tasa de RpC en la mama (ypT0/is) n (%) [IC del 95%] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferencia en tasas de RpC ² [IC del 95%] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (con correl. de Simes para la prueba CMH) ⁴		0,0141 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Tasa de RpC en la mama y ganglio linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC del 95%]	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 (%) [IC del 95%]	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]
Respuesta clínica	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. IC del 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson Clopper.

2. Tratamiento Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel y Perjeta+Trastuzumab son comparados con Trastuzumab+Docetaxel mientras que Perjeta+Docetaxel es comparado con Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel.

3. IC del 95% aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck-Anderson.
4. Valor de la p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste por multiplicidad de Simes.
5. La respuesta clínica representa a las pacientes con una mejor respuesta general de CR o PR durante el período neoadyuvante (en lesiones de mama primarias).

BERENICE (WO29217)

BERENICE es un ensayo de fase II no aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz HER2-positivo (con tumores primarios > 2 cm de diámetro o con afectación ganglionar).

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. Los pacientes considerados adecuados para el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclina/taxano fueron asignados para recibir una de las dos siguientes pautas de tratamiento antes de la cirugía:

- Cohorte A - 4 ciclos de dosis densa de doxorubicina y ciclofosfamida, cada 2 semanas seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con trastuzumab y paclitaxel
- Cohorte B - 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron Perjeta y trastuzumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

El objetivo primario del estudio BERENICE fue evaluar la seguridad cardíaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. El objetivo primario de seguridad cardíaca, es decir, la incidencia de DVI Clase III/IV de la NYHA y descensos de la FEVI fueron consistentes con los datos previos obtenidos en neoadyuvancia (ver sección 4.4 y 4.8).

Tratamiento adyuvante

En adyuvancia, de acuerdo con los resultados del estudio APHINITY, los pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída se definen como aquellos con afectación ganglionar o sin expresión de los receptores hormonales.

APHINITY (BO25126)

APHINITY es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 4.804 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo y a los que se les había extirpado su tumor primario antes de la aleatorización. Los pacientes fueron después aleatorizados para recibir Perjeta o placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia adyuvante. Los investigadores seleccionaron una de las siguientes quimioterapias basadas o no en antraciclinas para cada paciente en concreto:

- 3 o 4 ciclos de FEC o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC o epirubicina y ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa (ver sección 4.2) cada 3 semanas comenzando el Día 1 del primer ciclo que contenía taxano, durante un total de 52 semanas (hasta 18 ciclos) o hasta recaída, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se administraron las dosis habituales de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino.

Tras completar la quimioterapia, las pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal siguiendo la habitual práctica clínica local.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva de cáncer de mama invasivo, local o regional, ipsilateral, recidiva a distancia, recidiva de cáncer de mama invasivo contralateral o de fallecimiento por cualquier causa. Las variables secundarias de eficacia fueron SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama, supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), intervalo libre de recaída (ILR) e intervalo libre de recaída a distancia (ILRD).

La demografía estaba bien equilibrada en los dos grupos del estudio. La mediana de edad era de 51 años y alrededor del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de las pacientes tenían ganglios positivos (63%) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64%) y eran Caucásicas (71%).

Tras una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio APHINITY demostró un 19% (hazard ratio [HR]=0,81; IC del 95% 0,66, 1,00 valor de p 0,0446) de reducción del riesgo de recaída o muerte en los pacientes aleatorizados que recibieron Perjeta comparado con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo.

Tras una mediana de seguimiento de 101,2 meses (8,4 años), en el tercer análisis intermedio de SG, el número de muertes en los pacientes aleatorizados al grupo de Perjeta fue 168 muertes [7,0%] en comparación con 202 muertes [8,4%] en el grupo de placebo; HR=0,83, IC del 95% [0,68, 1,02].

Los resultados de eficacia del ensayo APHINITY se resumen en la Tabla 5 y en la Figura 3.

Tabla 5 Eficacia Global: Población ITT

	Perjeta + trastuzumab + Quimioterapia N=2.400	Placebo + trastuzumab + Quimioterapia N=2.404
Objetivo Primario		
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEI) *		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,66, 1,00]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0446	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Objetivos secundarios¹		
SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama*		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC 95%]	0,82 [0,68, 0,99]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0430	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) *		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,67, 0,98]	
valor p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0327	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supervivencia Global (SG) **		
Número (%) de pacientes con evento	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [IC 95%]	0,83 [0,68, 1,02]	

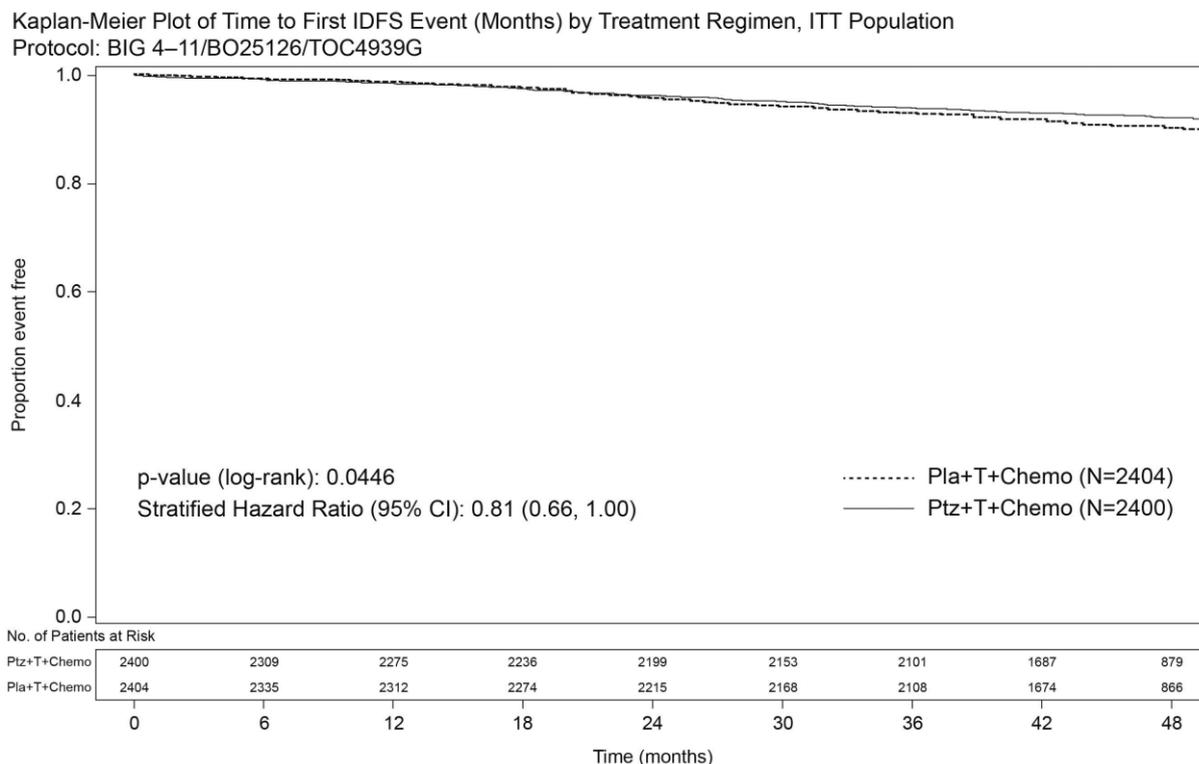
Clave de abreviaturas (Tabla 5): HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza

* Análisis primario de supervivencia libre de enfermedad invasiva, fecha de corte 19 de diciembre de 2016.

** Datos de 3er análisis intermedio de supervivencia global, fecha de corte 10 de enero de 2022.

1. Todos los análisis se estratificaron por el estado de los ganglios, versión del protocolo, estado central de receptores hormonales y régimen de quimioterapia adyuvante.
2. Tasa libre de evento a los 3 años derivada de las estimaciones de las curvas Kaplan-Meier.

Figura 3 Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva



IDFS= supervivencia libre de enfermedad invasiva, SLEI; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

La estimación de SLEI a los 4 años fue del 92,3% en el grupo tratado con Perjeta *versus* el 90,6% en el grupo tratado con placebo. En el momento de la estimación, la mediana de seguimiento fue de 45,4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

En el momento del análisis primario, los beneficios de Perjeta fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recaída: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo.(ver Tabla 6)

Tabla 6 Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal¹

Población	Número de eventos SLEI /Total N (%)		HR no estratificado (IC del 95%)
	Perjeta + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	
Estado de los ganglios			
Positivo	139/1.503 (9,2%)	181/1.502 (12,1%)	0,77 (0,62, 0,96)
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68, 1,86)
Estado del receptor hormonal			
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56, 1,04)
Positivo	100/1.536 (6,5%)	119/1.546 (7,7%)	0,86 (0,66, 1,13)

¹ Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos.

Las tasas estimadas de SLEI en el subgrupo con ganglios linfáticos positivos fue del 92,0% *versus* el 90,2% a los 3 años y del 89,9% *vs* 86,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios linfáticos negativos, las tasas estimadas de SLEI fueron del 97,5% *versus* el 98,4% a los 3 años y del 96,2% *versus* el 96,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, la estimación de la tasa de SLEI fue del 92,8% *versus* 91,2% a los 3 años y del 91,0% *versus* 88,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo la estimación de la tasa de SLEI fue del 94,8% *versus* 94,4% a los 3 años y del 93,0% *versus* 91,6% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente.

Resultados Notificados por los Pacientes (RNP)

Las variables secundarias incluyeron la evaluación del estado de salud global evaluado por los pacientes, de la función física y de tareas y de los síntomas del tratamiento empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el EORTC QLQ-BR23. En los análisis de resultados notificados por los pacientes se consideró una diferencia de 10 puntos como clínicamente significativa.

Las puntuaciones de función física de los pacientes, el estado de salud global y de diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La disminución media desde el nivel basal en ese tiempo para la función física fue -10,7 (IC del 95% -11,4, -10,0) en el grupo con Perjeta y -10,6 (IC del 95% -11,4, -9,9) en el grupo con placebo; el estado de salud global fue de -11,2 (IC del 95% -12,2, -10,2) en el grupo con Perjeta y de -10,2 (IC del 95% -11,1,-9,2) en el grupo con placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC del 95% 21,0, 23,6) en el grupo con Perjeta *versus* +9,2 (IC del 95% 8,2, 10,2) en el grupo con placebo.

A partir ese momento, en ambos grupos, la función física y las puntuaciones del estado de salud global volvieron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea volvieron a niveles basales después del tratamiento con HER2 en el grupo con Perjeta. La adición de Perjeta a trastuzumab más quimioterapia no afectó la función global de las tareas de los pacientes a lo largo del estudio.

Inmunogenicidad

Las pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos anti-fármaco (ADA) frente a Perjeta en varios momentos. El 3,3% (13/389 pacientes) de las pacientes tratadas con Perjeta y el 6,7 % (25/372 pacientes) de las pacientes tratadas con placebo dieron positivo para ADA. En la parte neoadyuvante de BERENICE, el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta dieron positivo para ADA. Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones anafilácticas/hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ADA.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Perjeta en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó con datos de 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (fase I, II y III) con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido pertuzumab en monoterapia o en combinación a dosis con un rango entre 2 y 25 mg/kg administrados en perfusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Absorción

Perjeta se administra en perfusión intravenosa.

Distribución

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) y periférico (V_p) de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Biotransformación

El metabolismo de pertuzumab no se ha estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de pertuzumab fue de 0,235 litros/día y la mediana de la semivida fue de 18 días.

Linealidad/No linealidad

Se obtuvo una farmacocinética lineal con pertuzumab dentro del rango de dosis recomendado.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis de farmacocinética poblacional, no se observó una diferencia significativa de la farmacocinética de pertuzumab entre los pacientes < 65 años (n=306) y los pacientes \geq 65 años (n=175).

Insuficiencia renal

No se ha realizado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. En base a los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCr] 60 a 90 ml/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLCr 30 a 60 ml/min, n=71) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CLCr mayor de 90 ml/min, n=200). No se observó relación entre el CLCr y la exposición de pertuzumab en el rango de CLCr (27 a 244 ml/min).

Otras poblaciones especiales

El análisis de FC poblacional no indicó diferencias FC basadas en la edad, el sexo y la raza (japoneses frente a no japoneses). La albúmina basal y el peso corporal magro fueron las covariables más importantes que influían en el CL. El CL descendió en pacientes con concentraciones de albúmina basales más altas y aumentó en pacientes con mayor peso corporal magro. Sin embargo, los análisis de

sensibilidad realizados con la dosis y la pauta recomendadas de Perjeta mostraron que en los valores extremos de estas dos covariables no había una repercusión importante sobre la capacidad de alcanzar las concentraciones diana en estado de equilibrio identificadas en los modelos de xenoinjertos tumorales preclínicos. Por consiguiente, basándose en estas covariables no es necesario ajustar la posología de pertuzumab.

Los resultados de FC de pertuzumab en el ensayo NEOSPHERE y APHINITY fueron coherentes con las predicciones del anterior modelo de FC poblacional. No se observaron diferencias en la FC de pertuzumab entre pacientes con cáncer de mama precoz y pacientes con cáncer de mama metastásico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. De los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en monos cynomolgus no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

Se han realizado estudios de toxicología para la reproducción en monos cynomolgus embarazadas (desde el día de gestación (DG) 19 hasta el DG 50) con dosis iniciales de 30 a 150 mg/kg seguidas de dosis de 10 a 100 mg/kg dos veces por semana. En base a la C_{max} , estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis recomendada en humanos. La administración intravenosa de pertuzumab desde el DG 19 hasta el DG 50 (periodo de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dosis dependiente de las muertes embriofetal entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50, y 85 % para las hembras de monos embarazadas tratadas dos veces por semana con dosis de pertuzumab de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la C_{max} son 2,5 a 20 veces mayores que con la dosis recomendada en humanos). En la cesárea del DG 100, en todos los grupos que recibieron dosis de pertuzumab se identificaron oligohidramnios, disminución relativa del peso del pulmón y de los riñones y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuente con el retraso del desarrollo renal. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron asociado a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg y 1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg), comunicación intraventricular (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg), estrechamiento de la pared del ventrículo (1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg) y anomalías menores en el esqueleto (externo – 3 de 6 en el grupo de 30 mg/kg). La exposición a Pertuzumab se notificó en la descendencia de todos los grupos de tratamiento, con valores del 29 % al 40 % de los niveles de suero materno en el DG 100.

En monos cynomolgus, la administración IV semanal de pertuzumab en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea asociada con el tratamiento leve e intermitente. En un subgrupo de monos, la administración crónica (7 a 26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con terapia de soporte incluyendo tratamiento de reposición de líquido intravenoso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
L-histidina
Sacarosa
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No debe utilizarse solución de glucosa (5 %) para diluir Perjeta porque es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

2 años.

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 30°C y hasta 30 días a 2 °C-8 °C protegido de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico) que contiene 14 ml de solución.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, hay que tener cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada para perfusión y debe prepararla un profesional sanitario.

Perjeta es de un solo uso.

No se debe agitar el vial. Se deben extraer 14 ml de concentrado de Perjeta del vial utilizando una aguja y una jeringa estéril y diluirlo en bolsas para perfusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %). Después de la dilución, un ml de la solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 ml) para la dosis inicial en la que se necesitan dos viales y aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 ml) para la dosis de mantenimiento en la que se necesita un vial.

La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración en busca de partículas y cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, no se debe usar la solución. Una vez preparada la perfusión, debe administrarse de inmediato (ver sección 6.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Perjeta es compatible con bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o bolsas de poliolefina sin PVC incluyendo las de polietileno.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/813/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/Marzo/2013
Fecha de la última renovación: 08/Diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

26 de abril de 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario.

12. PRESENTACIÓN Y PRECIO

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión, envase de 1 vial. C.N. 697235.9. PVP IVA notificado (no SNS): 3.206,23 €. Precio financiado por el SNS (consultar).

La indicación de Perjeta en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída no está financiada por el SNS.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de mama precoz

Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1)
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver sección 4.4 y 5.1).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (Ver secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico metastásico

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea a dosis fijas) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa.

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa, utilizando un régimen posológico cada tres semanas, se investigó en el estudio MO22982 (ver sección 4.8).

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas

En el estudio pivotal (BO16216) se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas:

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Ver sección 5.1 para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas:

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Herceptin durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (ver sección 5.1).

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o

inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Herceptin en la población pediátrica.

Forma de administración

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de Herceptin debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de Herceptin intravenoso antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver sección 5.1).

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herceptin como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herceptin, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o

ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de Herceptin en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el

comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el brazo de Herceptin.

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Herceptin frente al tratamiento con la formulación intravenosa de Herceptin basado en las variables co-primarias de farmacocinética y de eficacia (C_{min} de trastuzumab en el Ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente) (Ver sección 5.1 de la ficha técnica de la formulación subcutánea de Herceptin). En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/ insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de Herceptin intravenoso.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección 4.8). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 4.2). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de Herceptin (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de Herceptin no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin Herceptin. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más Herceptin. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con Herceptin. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más Herceptin.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herceptin en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herceptin y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales Herceptin se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con Herceptin, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde Herceptin se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Herceptin o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin, desde el día 120 al día 150 de embarazo, demostró que trastuzumab se excreta en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir mareos o somnolencia (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección 4.4.) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$). Se ha añadido una categoría adicional, "frecuencia no conocida", cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 1 de incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ /leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Raras
	+Shock anafiláctico	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	¹ Palpitaciones	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺ ¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	⁺ ¹ Sibilancia	Poco frecuentes
	Neumonitis	Poco frecuentes
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
Dolor en una extremidad	Frecuentes	
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
		conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

+Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

1Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclina y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herceptin y se ha asociado a fallecimientos (ver la sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con Herceptin (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de Herceptin adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron Herceptin) y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la

administración simultánea de Herceptin con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró Herceptin tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de Herceptin fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con Herceptin. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con Herceptin.

En los ensayos pivotaes en metástasis de Herceptin intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 9 %. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin y docetaxel, comparado con 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia. Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de Herceptin (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen, pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Los detalles de medidas para minimizar el riesgo de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos EU se presentan en (la sección 4.4) Advertencias y Precauciones especiales de empleo.

Inmunogenicidad

En el estudio neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con Herceptin intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el brazo de Herceptin intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC] y supervivencia libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para Herceptin en cáncer gástrico.

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa

En el ensayo MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por la vía intravenosa o subcutánea para la administración de trastuzumab. En este ensayo se investigaron 2 cohortes (una utilizando la formulación subcutánea en vial y otra con la formulación subcutánea en sistema de administración) utilizando un diseño cruzado de 2 brazos con 488 pacientes que fueron aleatorizados a una de las dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada tres semanas (IV [ciclos 1-4]→ SC [ciclos 5-8], o SC [ciclos 1-4]→ IV [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin IV (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin IV (79,7%). Para la secuencia IV→SC (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre-cambio (ciclos 1-4) y post-cambio (ciclos 5-8) de 53,8% frente a 56,4% respectivamente; para la secuencia SC→IV (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre y post-cambio de 65,4% frente a 48,7% respectivamente.

Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron bajas (<5%) y similares a las tasas post-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron acontecimientos adversos de grado 4 o grado 5.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8mg/kg . Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC03

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20 %-30 % de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama
Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver sección 4.4). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC en cáncer de mama

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en <10 % de las células tumorales	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en >10 % de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en >10 % de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana en >10 % de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50 % de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de Her 2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico
Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar HER2.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3 + por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia (>95 %) entre las técnicas SISH y FISH, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación in situ por fluorescencia usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC en cáncer gástrico

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia– patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10 % de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10 % de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en ≥ 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por SISH o FISH si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Herceptin se ha empleado en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (Herceptin solo).

Se ha utilizado también Herceptin en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² perfundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² perfundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60 % de los pacientes habían recibido quimioterapia

adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad.

No ha sido estudiada la eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con Herceptin más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigacional llevado a cabo en un laboratorio central empleaba una escala de 0 a 3+. Las pacientes clasificadas con tinción 2+ o 3+ fueron incluidas mientras que aquellas con 0 o 1+ fueron excluidas. Más del 70 % de las pacientes incluidas tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre las pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87 % de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95 % de los pacientes era IHC3+ y/o FISH-positivo.

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin más paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin más docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Tasa de respuesta (95 %CI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95 %CI)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP (Mediana, meses) (95 %CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95 %CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+
2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+
3. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses

Tratamiento de combinación con Herceptin y anastrozol

Herceptin ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopáusicas con CMM, que sobreexpresan HER 2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos (ER) y/o el receptor de progesterona (PR)). La supervivencia libre de progresión fue del doble en el grupo de Herceptin y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejoras observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5 % frente a 6,7 %); tasa de beneficio clínico (42,7 frente a 27,9 %) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía Herceptin tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin mas paclitaxel ³ N=32	Herceptin mas docetaxel ⁴ N=110
Tasa de respuesta (95 %CI)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana TTP (meses) (95 %CI)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana Supervivencia (meses) (95 %CI)	ne	Ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
2. Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente 45,7%; p=0,004). Más pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo (12,6% frente 6,5%; p=0,377).

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama. Para el tratamiento adyuvante, Herceptin se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas versus observación, en pacientes con CMP con HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con Herceptin de un año frente al tratamiento con Herceptin de dos años. Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas bien durante uno o dos años.
- Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de Herceptin con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio HERA (cáncer de mama precoz) se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP-B31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglios linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, el CMP se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como ganglio linfático envolvente negativo (pN0), y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad < 35 años).

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 6:

Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetro	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
	Observación N=1.693	Herceptin 1 Año N = 1.693	Observación N= 1.697***	Herceptin 1 Año N = 1.702***
Supervivencia libre de enfermedad				
- N° pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N° pacientes sin evento	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,54		0,76	
Supervivencia libre de recaída				
- N° pacientes con evento	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N° pacientes sin evento	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,51		0,73	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia				
- N° pacientes con evento	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N° pacientes sin evento	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte)				
- N° pacientes con evento	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N° pacientes sin evento	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
Valor de p frente Observación	0,24		0,0005	
Hazard Ratio frente Observación	0,75		0,76	

*La variable coprimaria de SLE de 1 año frente observación cumplió el límite estadístico predefinido

**El análisis final (incluyendo el cruce de tratamiento del 52 % de los pacientes del grupo de observación al de Herceptin)

***Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico preespecificado para la comparación de 1 año de Herceptin frente observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 % (IC 95 % 0,44 - 0,67) expresado en beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos porcentuales (85,8 % frente 78,2 %) a favor del grupo de Herceptin.

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con Herceptin está asociado con una reducción del riesgo del 24 % comparada con observación solo (HR=0,76, IC 95 % 0,67 - 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con Herceptin.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con Herceptin a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre el tratamiento a 1 año [HR de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de 2 años frente a 1 año=0,99 (IC 95 %: 0,87 - 1,13), valor de p=0,90 y HR de SG =0,98

(0,83 – 1,15); valor de $p=0,78$]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años de tratamiento (8,1 % frente a 4,6 % en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3 ó 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4 %) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3 %).

En los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos
- ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m^2 administrado en 30 minutos, cada tres semanas durante 4 ciclos

Paclitaxel en combinación con Herceptin, se administró de la siguiente manera:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas
- o
- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada tres semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo)

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 7. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH

Tabla 7: Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetros	AC→P (n=1.679)	AC→PH (n=1.672)	Hazard Ratio frente AC→P (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad No. pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p<0,0001$
Recaídas a distancia No. pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p<0,0001$
Muerte (casos SG): No. pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) $p=0,014^{**}$

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* En la mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH

** El valor de p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparativa de AC→PH frente a AC→P

Para la variable primaria, SLE, la adición de Herceptin a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52 % del riesgo de recaídas de la enfermedad. El hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11,8 % (87,2 % frente 75,4 %) en el grupo AC→PH (Herceptin).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la SLE reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la SLE. A pesar del cruce a Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución del 52 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC→PH). El tratamiento con AC→PH resultó en una mejora estadísticamente significativa en SG comparada con AC→P (HR estratificado=0,64; 95% IC [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia de 86,9% en el grupo AC→PH y 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4% (95% IC 4,9%, 10,0%). Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 8 de abajo:

Tabla 8 Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N=2.032)	AC→PH (N=2.031)	valor de p frente a AC→P	Hazard Ratio frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): Nº pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

El análisis de SLE se realizó también en el análisis final de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados del análisis de SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; 95% IC [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio de SLE similar comparado con el análisis de SLE primario definitivo, a pesar de que el 24,8% de los pacientes en el grupo AC→P pasaron a recibir Herceptin. A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 77,2% (95% IC: 75,4, 79,1) en el grupo de AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el estudio BCIRG 006, Herceptin fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia AC (AC→DH) como en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).
- o
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior) que fue seguido de:
- carboplatino –AUC = 6 mg/ml/min administrado como perfusión intravenosa durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

Herceptin fue administrado semanalmente con quimioterapia y cada 3 semanas después durante un total de 52 semanas.

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 9 y 10. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC→D y 3,0 años mediana de duración en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 9: Esquema de los Análisis de Eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetros	AC→D (N=1.073)	AC→DH (N=1.074)	Hazard Ratio frente AC→D (95 % IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Muerte (Evento supervivencia global) Nº pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel más trastuzumab; CI = intervalo de confianza

Tabla 10: Esquema de los Análisis de Eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

Parámetros	AC→D (N=1.073)	DCarbH (N=1.074)	Hazard Ratio frente AC→D (95 % IC) ^a
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Muerte (evento SG) Nº pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; CI = intervalo de confianza

En el estudio BCIRG 006, para el objetivo primario, SLE, el hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5,8 % (86,7 % frente 80,9 %) en el grupo AC→DH (Herceptin) y de 4,6% (85,5 % frente 80,9 %) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC→D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤90 (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la SLE en el subgrupo de pacientes (Hazard ratio= 1,16, IC 95% [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente AC→D (AC→T); Hazard ratio 0,97, IC 95% [0,60 - 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente AC→D)

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando los eventos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 11:

Tabla 11: Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE Hazard ratios (IC 95%) Valor-p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE Hazard ratios (IC 95%) Valor-p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y efectos sintomáticos cardíacos Seguimiento a largo plazo** Hazard ratios (IC 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervalo de confianza

* En el momento del análisis definitivo de SLE. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y 2,0 años en el grupo AC→PH

** La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los ensayos clínicos fue 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el brazo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el brazo AC→P; La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue 10,3 años tanto en el brazo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el brazo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el brazo AC→DH

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el ensayo MO16432, ensayo multicéntrico aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de Herceptin con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de Herceptin en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el estudio se reclutó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o CMP inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2 + se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el estudio MO16432, se administró Herceptin (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante tal como sigue:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3-semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3-semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

- CMF el 1^{er} y 8^o día de cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

- ciclos adicionales de Herceptin en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 12. La duración mediana del seguimiento el grupo de Herceptin fue 3,8 años.

Tabla 12: Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + Herceptin (n=115)	Quimio solo (n=116)	
Supervivencia libre de eventos			Hazard Ratio (95% IC)
Nº pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Supervivencia global			Hazard Ratio (95 % IC)
Nº Pacientes con eventos	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*definida como la ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en mama como en ganglios axilares.

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin en términos de tasa de supervivencia libre de eventos a los tres años (65% frente 52%).

Cáncer gástrico metastásico

Herceptin se ha estudiado en el ensayo ToGA (BO18255) de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina – 1000 mg/m² diarios, por vía oral dos veces al día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo)
- o
- 5 fluoracilo intravenoso – 800 mg/m²/día, en perfusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al 5 día de cada ciclo)

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

- cisplatino – 80 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 13:

Tabla 13: Resultados de eficacia del BO18225

Parámetros	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % IC)	Valor de p
Mediana de Supervivencia Global (meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión, (meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana del Tiempo hasta progresión de la enfermedad (meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasa de Respuesta Global (%)	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Mediana de Duración de Respuesta (meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

a: Odds ratio

Los pacientes que fueron reclutados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue supervivencia global, definida como, el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento, por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 pacientes (62,8 %) en el grupo control y 167 pacientes (56,8 %) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Posterior análisis por subgrupos, indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FIS+ o IHQ 3+). La mediana de supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR 0,65 (95 % IC 0,51-0,83) y la mediana de Supervivencia Libre de Progresión fue 5,5 meses frente a 7,6 meses, HR 0,64 (95 % IC 0,51-0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (95% IC 0,51-1,11) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58 (95% IC 0,41-0,81) en el grupo de IHQ3+/FISH+.

En un análisis exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo ToGA (BO18255) no se observó un beneficio aparente en la supervivencia global, con la adición de Herceptin en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal [HR 0,96 (IC 95% 0,51-1,79)], no medible [HR 1,78 (IC 95% 0,87-3,66)] y con enfermedad localmente avanzada [HR 1,20 (IC 95% 0,29-4,97)].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en todos los grupos de la población pediátrica para cáncer de mama y cáncer gástrico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron Herceptin IV. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 16). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento (Cl), volumen del compartimento central (V_c)) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{min} , C_{max} and AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 l/día para CMM, 0,112 l/día para CMP y 0,176 l/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y 8,92 $\mu\text{g/ml}$ para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 l para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 l para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) y los valores de los parámetros PK a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} y C_{min}) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 14 (Ciclo 1), Tabla 15 (estado estacionario) y Tabla 16 (parámetros PK).

Tabla 14 Valores de exposición PK del Ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 días} ($\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	CMP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabla 15 Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{min,ee}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ee}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ee, 0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMP	390	53.8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	CGA	274	32.9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

* $C_{min,ee} - C_{min}$ en el estado estacionario

** $C_{max,ee} = C_{max}$ en el estado estacionario

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

Tabla 16 Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de CI total desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (l/día)	Rango de $t_{1/2}$ desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (día)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	CMP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	CGA	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	CMP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Lavado de trastuzumab

El periodo de lavado de trastuzumab se valoró tras la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son $<1 \mu\text{g/ml}$ (aproximadamente 3% de $C_{min,ee}$ de la población predictora, o alrededor del 97% del lavado) en 7 meses.

HER2 ECD circulante (Shed) El análisis exploratorio de las covariables con información en sólo un subconjunto de pacientes indicó que los pacientes con mayor nivel de HER2-ECD circulante tuvieron un aclaramiento no lineal más rápido (menor K_m) ($P < 0,001$). Había una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de SGOT/AST; parte del impacto del antígeno circulante en el aclaramiento se puede explicar por los niveles de SGOT/AST.

Se observó que los niveles basales de HER2 -ECD (shed) en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes de CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre el aclaramiento de trastuzumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herceptin no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de Herceptin o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina hidrocloreuro monohidrato
L-histidina
 α,α -trehalosa dihidrato
polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado
4 años.

Reconstitución y dilución aséptica:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para preparación inyectable, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 48 horas a 2 °C - 8 °C.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, se ha demostrado la estabilidad física y química de Herceptin durante un periodo de hasta 30 días a 2 °C – 8 °C y 24 horas a temperatura que no exceda de 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Herceptin deben ser utilizadas inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de Herceptin:

Un vial de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluoro-resina contiene 150 mg de trastuzumab.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Herceptin IV se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

Se debe asegurar el manejo aséptico cuando se prepare la perfusión. La preparación debe ser:

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo a buenas prácticas, especialmente respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparada en campana de flujo laminar o cabina de seguridad biológica empleando precauciones habituales para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para asegurar el mantenimiento de condiciones asépticas.

Cada vial de Herceptin se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Se debe manejar cuidadosamente el Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El Herceptin reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

Volumen (ml) = $\frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso

Volumen (ml) = $\frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial usando una aguja y jeringa estéril y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se debe emplear soluciones de glucosa (ver sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de Agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 28 de Agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20 de Agosto de 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario.

12. PRESENTACIÓN Y PRECIO

Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, envase de 1 vial. C.N. 903674.4. PVP IVA notificado (no SNS): 678,53€.Precio financiado por el SNS (consultar)

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 600 mg solución inyectable en vial

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 5 ml contiene 600 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver secciones 4.4 y 5.1).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea a dosis fijas) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin subcutáneo no está prevista para la administración intravenosa y se debe administrar solamente por vía subcutánea.

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa, utilizando un régimen posológico cada tres semanas, se investigó en el estudio MO22982 (ver sección 4.8).

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Posología

La dosis recomendada de la formulación subcutánea de Herceptin es 600 mg independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas.

En el ensayo pivotal (BO22227) la formulación de Herceptin subcutáneo se administró en la neoadyuvancia/adyuvancia a pacientes con cáncer de mama precoz. El tratamiento preoperatorio con quimioterapia consistió en docetaxel (75 mg/m²) seguido de FEC (5FU, epirubicina y ciclofosfamida) a la dosis estándar.

Ver sección 5.1 para el tratamiento de combinación con quimioterapia.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Herceptin durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad,

lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (ver sección 5.1).

Reducción de dosis

No se hicieron reducciones de dosis de Herceptin durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le administra alguna dosis de la formulación de Herceptin subcutáneo, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de la formulación de Herceptin subcutáneo no debe ser inferior a tres semanas.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes en edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Herceptin en la población pediátrica.

Forma de administración

La dosis de 600 mg debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2-5 minutos cada tres semanas. Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel este roja, tenga hematomas, sea sensible o este dura. Durante el tratamiento con la formulación de Herceptin subcutáneo, los otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán preferentemente en sitios diferentes. Se debe observar a los pacientes durante 30 minutos después de la primera inyección y durante 15 minutos después de las siguientes inyecciones para los signos o síntomas de las reacciones relacionadas con la administración (ver secciones 4.4 y 4.8).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de la formulación de Herceptin subcutáneo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, hialuronidasa o a alguno de los otros excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver sección 5.1).

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herceptin como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8).

Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida, deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herceptin, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el médico debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser interrumpido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean

considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor que si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con cáncer de mama precoz se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herceptin. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración de Herceptin, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de Herceptin en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin (formulación intravenosa) tras la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin (formulación intravenosa) se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxanos y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el

comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin y un Índice de Masa Corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para un tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el brazo de Herceptin.

En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de Herceptin intravenoso y 0,7% en el brazo de Herceptin subcutáneo.

En pacientes con un peso corporal bajo (<59kg, el cuartil de peso corporal más bajo) la dosis fija utilizada en el brazo de Herceptin subcutáneo no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos cardíacos o con un descenso significativo de la FEVI.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones relacionadas con la administración

Con la formulación de Herceptin subcutáneo se sabe que ocurren reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Se podría usar medicación previa para reducir el riesgo de la aparición de RRAs.

Aunque en un ensayo clínico con la formulación de Herceptin subcutáneo no se notificaron RRAs graves, en las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, se debe prestar atención ya que estas reacciones adversas se han asociado con la formulación intravenosa. Los pacientes deben ser observados para las RRAs durante 30 minutos después de la primera inyección y durante 15 minutos después de las siguientes inyecciones. Las RRAs consideradas de gravedad leve pueden ser tratadas con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones graves a Herceptin intravenoso se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RAA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3).

Reacciones pulmonares

Se recomienda precaución con la formulación de Herceptin subcutáneo ya que durante el periodo de poscomercialización se han notificado reacciones pulmonares graves con el uso de la formulación intravenosa (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Adicionalmente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3). Se debe prestar atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Sodio

Herceptin contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de Herceptin (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de Herceptin no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin Herceptin. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más Herceptin. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con Herceptin. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más Herceptin.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herceptin en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto FC de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados FC en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herceptin y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales Herceptin se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con Herceptin, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde Herceptin se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos *Cynomolgus* a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Herceptin o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin desde el día al 120 al 150 de embarazo, demostró que trastuzumab se excreta en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de

edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir mareos y somnolencia (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la administración (ver sección 4.4) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y acontecimientos adversos pulmonares.

El perfil de seguridad de la formulación de Herceptin subcutáneo (evaluado en 298 y 297 pacientes tratados con las formulaciones intravenosa y subcutánea respectivamente) en el ensayo clínico en CMP fue en general similar al perfil de seguridad conocido para la formulación intravenosa.

Los acontecimientos adversos graves (definidos según los Criterios de Terminología Común para los Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE grado ≥ 3) versión 3.0) se distribuyeron igualmente entre ambas formulaciones de Herceptin (52,3 % frente 53,5% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente).

Algunos acontecimientos/reacciones adversas se notificaron con una frecuencia más elevada en la formulación subcutánea:

- Acontecimientos adversos graves (la mayoría de las cuales fueron identificadas por la hospitalización de los pacientes o prolongación de la hospitalización ya existente): 14,1 % para la formulación intravenosa frente a 21,5 % para la formulación subcutánea respectivamente. La diferencia en la tasa de acontecimientos adversos graves entre las formulaciones fue principalmente debida a las infecciones con o sin neutropenia (4,4 % frente 8,1 %) y trastornos cardíacos (0,7 % frente 1,7 %).
- Infecciones de heridas postoperatorias (intensas y/o graves): 1,7 % frente 3,0 % para la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea, respectivamente;
- Reacciones relacionadas con la administración: 37,2% frente 47,8% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente durante la fase de tratamiento;
- Hipertensión: 4,7% frente 9,8% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente.

Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 1 de incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N=8.386) y en la poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ /Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Raras
	+Shock anafiláctico	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardíaco (congestivo)	Frecuentes
	⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	¹ Palpitaciones	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺ ¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	⁺ ¹ Sibilancia	Poco frecuentes
	Neumonitis	Poco frecuentes
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
⁺ Hipoxia	Frecuencia no	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
		conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
Sequedad de boca	Frecuentes	
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

⁺Indica reacciones adversas que han sido comunicadas asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la administración. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a Herceptin. Se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con Herceptin (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes en CMP de Herceptin intravenoso adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron Herceptin) y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de Herceptin con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró Herceptin tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de Herceptin fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con Herceptin. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con Herceptin.

En los ensayos pivotaes en metástasis de Herceptin intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 9 %. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin y docetaxel, comparado con 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones relacionadas con la administración/hipersensibilidad

En ensayos clínicos con Herceptin se observaron reacciones relacionadas con la administración (RRAs)/reacciones de hipersensibilidad tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (ver sección 4.4). La tasa de RRAs de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas relacionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas con la administración

En el ensayo pivotal, la tasa de RRAs de todos los niveles fue de 37,2 % con la formulación intravenosa de Herceptin y 47,8 % con la formulación de Herceptin subcutáneo; reacciones graves de grado 3 fueron notificadas en 2,0 % y 1,7 % de los pacientes, respectivamente durante la fase de tratamiento; no se observaron reacciones graves de grado 4 ó 5.

Todas las RRAs graves con la formulación de Herceptin subcutáneo ocurrieron durante la administración simultánea con quimioterapia. La reacción grave más frecuente fue hipersensibilidad al medicamento.

Las reacciones sistémicas incluyeron hipersensibilidad, hipotensión, taquicardia, tos, y disnea. Las reacciones locales incluyeron eritema, prurito, edema, rash y dolor en el lugar de la inyección.

Infecciones

La tasa de infecciones graves (NCI-CTCAE grado ≥ 3) fue 5,0 % frente 7,1 % en el grupo de la formulación intravenosa de Herceptin y en el grupo de la formulación de Herceptin subcutáneo respectivamente.

La tasa de infecciones graves (la mayoría de las cuales fueron identificadas por la hospitalización de los pacientes o prolongación de la hospitalización ya existente) fue 4,4 % en el grupo de la formulación intravenosa de Herceptin y 8,1 % en el grupo de la formulación de Herceptin subcutáneo. La diferencia entre las formulaciones se observó principalmente durante la fase de tratamiento adyuvante (monoterapia) y se debió principalmente a las infecciones de heridas postoperatorias, pero también a otras diversas infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio, pielonefritis aguda y sepsis. Los acontecimientos se resolvieron dentro de una media de 13 días en el grupo de tratamiento con Herceptin intravenoso y de una media de 17 días en el grupo de tratamiento de Herceptin subcutáneo).

Acontecimientos hipertensivos

En el ensayo pivotal BO22227 hubo más del doble de notificaciones en pacientes de todos los niveles de hipertensión con la formulación de Herceptin subcutáneo (4,7% frente 9,8% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente), con una proporción mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves (NCI-CTCAE grado ≥ 3) <1 % frente 2,0 % en las formulaciones intravenosa y subcutánea respectivamente. Todos los pacientes con excepción de uno para los que se les había notificado hipertensión grave tuvieron una historia de hipertensión antes de entrar en el ensayo. Algunos de los acontecimientos graves ocurrieron el día de la inyección.

Inmunogenicidad

En el estudio neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1 % (30/296) de los pacientes tratados con Herceptin intravenoso y el 15,9% (47/295) de los pacientes que recibieron los viales de Herceptin subcutáneo desarrollaron anticuerpos anti-trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el brazo de Herceptin intravenoso y en 3 de 47 en el brazo de Herceptin subcutáneo. El 21,0% de los pacientes tratados con la formulación de Herceptin subcutáneo desarrollaron anticuerpos contra el excipiente hialuronidasa (rHuPH20).

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC]) y supervivencia libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos de la UE se presentan en la sección 4.4.

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa

En el estudio MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por la vía intravenosa o subcutánea para la administración de trastuzumab. En este ensayo se investigaron 2 cohortes (una utilizando la formulación subcutánea en vial y otra con la formulación subcutánea en sistema de administración) utilizando un diseño cruzado de 2 brazos con 488 pacientes que fueron aleatorizados a una de las dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada tres semanas (IV [ciclos 1-4]→ SC [ciclos 5-8], o SC [ciclos 1-4]→ IV [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin IV (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin IV (79,7%). Para la secuencia IV→SC (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre-cambio (ciclos 1-4) y post-cambio (ciclos 5-8) de 53,8% frente a 56,4% respectivamente; para la secuencia SC→IV (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre y post-cambio de 65,4% frente a 48,7% respectivamente.

Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron bajas (<5%) y similares a las tasas post-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron acontecimientos adversos de grado 4 o grado 5.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación de Herceptin subcutáneo sin notificación de efectos inesperados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC03

La formulación de Herceptin subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima usado para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20 %-30 % de los cánceres de mama primarios. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Se ha demostrado *in vitro*, que la CCDA mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama
Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados (ver sección 4.4). La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración. El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10 % de las células tumorales	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en > 10 % de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en > 10 % de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana en > 10 % de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17, o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50 % de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Formulación intravenosa

Herceptin se ha empleado en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (Herceptin solo).

Se ha utilizado también Herceptin en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² perfundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² perfundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60 % de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con Herceptin más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigacional llevado a cabo en un laboratorio central empleaba una escala de 0 a 3+. Las pacientes clasificadas con tinción 2+ o 3+ fueron incluidas mientras que aquellas con 0 o 1+ fueron excluidas. Más del 70 % de las pacientes incluidas tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre las pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87 % de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95 % de los pacientes era IHC3+ y/o FISH-positivo.

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3: Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin más paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin más docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Tasa de respuesta (95 %IC)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95 %IC)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP (Mediana, meses) (95 %IC)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95 %IC)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+
2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+
3. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses

Tratamiento de combinación con Herceptin y anastrozol

Herceptin ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopáusicas con CMM, que sobreexpresan HER2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos (RE) y/o el receptor de progesterona (RP)). La supervivencia libre de progresión fue del doble en el grupo de Herceptin y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejoras observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5 % frente a 6,7 %); tasa de beneficio clínico (42,7 frente a 27,9 %) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía Herceptin tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
	Herceptin ¹ N=105	Herceptin ² N=72	Herceptin mas paclitaxel ³ N=32	Herceptin mas docetaxel ⁴ N=110
Tasa de respuesta (95 %IC)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana TTP (meses) (95 %IC)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana Supervivencia (meses) (95 %IC)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
2. Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente 45,7%; p=0,004). Más pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo (12,6% frente 6,5%; p=0,377).

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

Formulación intravenosa

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama.

Para el tratamiento adyuvante, Herceptin se ha investigado en 4 grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas frente observación, en pacientes con cáncer de mama precoz HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con Herceptin de un año frente al tratamiento con Herceptin de dos años. Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas bien durante uno o dos años.

- Los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de Herceptin con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el ensayo NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC→P en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.
- El ensayo BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

En el ensayo BO16348 de cáncer de mama precoz se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los ensayos NSABP-B31 y NCCTG N9831, el cáncer de mama precoz se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglios linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, el cáncer de mama precoz se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo sin ganglio linfático envolvente negativo (pN0), y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad < 35 años.

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetro	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
	Observación N=1.693	Herceptin 1 Año N = 1.693	Observación N= 1.697***	Herceptin 1 Año N = 1.702***
Supervivencia libre de enfermedad				
- N° pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N° pacientes sin evento	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	1.231 (72,3 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,54		0,76	
Supervivencia libre de recaída				
- N° pacientes con evento	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N° pacientes sin evento	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,51		0,73	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia				
- N° pacientes con evento	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N° pacientes sin evento	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte)				
- N° pacientes con evento	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N° pacientes sin evento	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	1.424 (83,7 %)
Valor de p frente Observación	0,24		0,0005	
Hazard Ratio frente Observación	0,75		0,76	

*La variable coprimaria de SLE de 1 año frente observación cumplió el límite estadístico predefinido

**El análisis final (incluyendo el cruce de tratamiento del 52 % de los pacientes del grupo de observación al de Herceptin)

***Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico preespecificado para la comparación de 1 año de Herceptin frente observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 % (IC 95 % 0,44 - 0,67) expresado en beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos porcentuales (85,8 % frente 78,2 %) a favor del grupo de Herceptin.

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con Herceptin está asociado con una reducción del riesgo del 24 % comparada con observación solo (HR=0,76, IC 95 % 0,67 - 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con Herceptin.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con Herceptin a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre el tratamiento a 1 año [HR de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de 2 años frente a 1 año=0,99 (IC 95 %: 0,87 – 1,13), valor de p=0,90 y HR de SG =0,98

(0,83 – 1,15); valor de $p=0,78$]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años de tratamiento (8,1 % frente a 4,6 % en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3 ó 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4 %) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3 %).

En los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrados simultáneamente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos
- ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m^2 administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos

Paclitaxel en combinación con Herceptin, se administró de la siguiente manera:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas
- o
- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo)

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 6. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH

Tabla 6: Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetro	AC→P (n=1.697)	AC→PH (n=1.672)	Hazard Ratio frente AC→P (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) $p<0,0001$
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p<0,0001$
Muerte (casos SG): Nº pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) $p=0,014^{**}$

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* En la mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH

** El valor de p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparativa de AC→PH frente a AC→P

Para la variable primaria, SLE, la adición de Herceptin a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. El hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11,8 puntos porcentuales (87,2 % frente 75,4 %) en el grupo AC→PH (Herceptin).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la SLE reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis

definitivo de la SLE. A pesar del cruce a Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC→PH). El tratamiento con AC→PH resultó en una mejora estadísticamente significativa en SG comparada con AC→P (HR estratificado=0,64; 95% IC [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia de 86,9% en el grupo AC→PH y 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4% (95% IC 4,9%, 10,0%).

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 7 de abajo:

Tabla 7 Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N=2.032)	AC→PH (N=2.031)	valor de p frente a AC→P	Hazard Ratio frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): Nº pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

El análisis de SLE se realizó también en el análisis final de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados del análisis de SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; 95% IC [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio de SLE similar comparado con el análisis de SLE primario definitivo, a pesar de que el 24,8% de los pacientes en el grupo AC→P pasaron a recibir Herceptin. A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 77,2% (95% IC: 75,4, 79,1) en el grupo AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el ensayo BCIRG 006, Herceptin fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia AC (AC→DH) como en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m² como perfusión i.v. durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).
 - o
 - docetaxel intravenoso - 75 mg/m² como perfusión durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior)
- que fue seguido de:
- carboplatino –AUC = 6 mg/ml/min administrado como perfusión IV durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

Herceptin fue administrado semanalmente con quimioterapia y cada 3 semanas después durante un total de 52 semanas.

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 8 y 9. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC→D y 3,0 años en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 8: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parámetro	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Hazard Ratio frente AC→D (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Muerte (Supervivencia global) Nº pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel más trastuzumab; IC = intervalo de confianza

Tabla 9: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

Parámetro	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Hazard Ratio frente AC→D (95% IC)
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Muerte (evento SG) Nº pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC = intervalo de confianza

En el ensayo BCIRG 006, para el objetivo primario, SLE, el hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5,8 puntos porcentuales (86,7 % frente 80,9 %) en el grupo AC→DH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5 % frente 80,9 %) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC→D.

En el ensayo BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1.073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la SLE en el subgrupo de pacientes (Hazard ratio= 1,16, 95% IC [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente AC→D (AC→T); Hazard ratio 0,97, 95% IC [0,60, 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente AC→D).

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando los eventos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 10:

Tabla 10: Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE Hazard ratios (95% IC) Valor-p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE Hazard ratios (IC 95 %) Valor-p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y acontecimientos sintomáticos cardíacos Seguimiento a largo plazo** Hazard ratios (95% IC)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervalo de confianza

* En el momento del análisis definitivo de SLE. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y 2,0 años en el grupo AC→PH

** La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los ensayos clínicos fue 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el brazo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el brazo AC→P; La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue 10,3 años tanto en el brazo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el brazo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el brazo AC→DH

Cáncer de mama precoz – (Tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Formulación intravenosa

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el ensayo MO16432, ensayo multicéntrico aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de Herceptin con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de Herceptin en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el ensayo se reclutó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o CMP inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2 + se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el ensayo MO16432, se administró Herceptin (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante tal como sigue:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3-semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3-semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

- CMF el 1^{er} y 8^o día de cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

- ciclos adicionales de Herceptin en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 11. La duración media del seguimiento en el grupo de Herceptin fue 3,8 años.

Tabla 11: Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + Herceptin (n=115)	Quimio solo (n=116)	
Supervivencia libre de eventos			Hazard Ratio (95% IC)
Nº pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Total de respuesta patológica completa* (95% IC)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p=0,0014
Supervivencia global			Hazard Ratio (95% IC)
No. Pacientes con eventos	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*definida como la ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en mama como en ganglios axilares.

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin en términos de porcentaje de supervivencia libre de eventos a los tres años (65% frente 52%).

Formulación subcutánea

El ensayo BO22227 se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con la formulación de Herceptin subcutáneo frente la formulación intravenosa de Herceptin según las variables coprimarias de FC y eficacia (C_{min} de trastuzumab en el Ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente). Un total de 595 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable o localmente avanzado (CMLA), incluyendo cáncer de mama inflamatorio que recibieron ocho ciclos de la formulación de Herceptin intravenoso o de la formulación de Herceptin subcutáneo simultáneamente con quimioterapia (4 ciclos de docetaxel, perfusión intravenosa de 75 mg/m² seguidos de 4 ciclos de FEC ([5-Fluorouracilo, 500 mg/m², epirubicina, 75 mg/m², ciclofosfamida, 500 mg/m² en cada perfusión o bolo intravenoso]), seguidos de cirugía, y tratamiento continuado con la formulación de Herceptin intravenoso o formulación de Herceptin subcutáneo tal y como se randomizó inicialmente para los 10 ciclos adicionales, para un total de un año de tratamiento.

El análisis de la variable coprimaria de eficacia, RpC, definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, dio como resultado tasas de 40,7 % (95 % IC: 34,7, 46,9) en el grupo de Herceptin intravenoso y 45,4 % (95 % IC: 39,2 %, 51,7 %) en el grupo de Herceptin subcutáneo, con una diferencia de 4,7 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin subcutáneo.

El límite inferior de uno de los lados del intervalo de confianza de 97,5 % para la diferencia de tasas de RpC fue -4,0, estableciendo la no inferioridad de Herceptin subcutáneo para las variables co-primarias.

Tabla 12: Resumen de la respuesta patológica completa (RpC)

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
RpC (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
No respondedores	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC del 95% exacto para tasa de RpC*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferencia en RpC (SC menos brazo IV)	4,70	
Límite inferior del IC del 97,5% unilateral para la diferencia en RpC**	-4,0	

*Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de *Pearson-Clopper*

**En este cálculo se ha utilizado la corrección de continuidad de Anderson y Hauck (1986)

Análisis de seguimiento a largo plazo con una mediana de duración de más de 40 meses apoyan la no inferioridad de la eficacia de Herceptin subcutáneo comparado con Herceptin intravenoso con resultados comparables de SLE y SG (tasa de SLE a 3 años del 73% en el brazo Herceptin intravenoso y del 76% en el brazo Herceptin subcutáneo, y tasa de SG a 3 años del 90% en el brazo de Herceptin intravenoso y del 92% en el brazo de Herceptin subcutáneo).

Para la no inferioridad de la variable co-primaria de farmacocinética, el valor de C_{min} de trastuzumab en el estado estacionario al final del Ciclo 7, ver sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas.

Para el perfil de seguridad comparativo ver la sección 4.8.

El análisis final en una mediana de seguimiento de más de 70 meses demostró una SLE y una SG similar entre los pacientes que recibieron Herceptin IV y los que recibieron Herceptin SC. La tasa de SLE a 6 años fue 65% en ambos brazos (población ITT: HR=0,98 [IC del 95%: 0,74;1,29]) y la tasa de SG, 84% en ambos brazos (población ITT: HR=0,94 [IC del 95%: 0,61;1,45]).

En el ensayo MO28048, que investiga la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de Herceptin subcutáneo como terapia adyuvante en pacientes con CMP HER2 positivo que fueron incluidos o en la cohorte de Herceptin subcutáneo en vial (N=1868 pacientes, incluyendo 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante) o en la cohorte de Herceptin subcutáneo en sistema de administración (N=710 pacientes, incluyendo 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no hubo nuevas señales de seguridad. Los resultados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo. Además, el tratamiento del CMP adyuvante con una dosis fija de Herceptin subcutáneo en pacientes de menor peso corporal no se asoció con un aumento del riesgo para la seguridad, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves, comparado con los pacientes de mayor peso corporal. Los resultados finales del estudio BO22227 en una mediana de seguimiento de más de 70 meses fueron también coherentes con el perfil de seguridad conocido de Herceptin IV y Herceptin SC, y no se observaron nuevas señales de seguridad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en todos los grupos de la población pediátrica para cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En el ensayo de fase III BO22227 la farmacocinética de trastuzumab en una dosis de 600 mg administrados tres veces en semana por vía subcutánea fue comparada con la vía intravenosa (8 mg/kg dosis de carga, 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas). Los resultados farmacocinéticos para la variable coprimaria, C_{\min} pre-dosis Ciclo 8, demostró no inferioridad de Herceptin subcutáneo comparado con la dosis de Herceptin intravenoso ajustado al peso corporal.

La media de la C_{\min} durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la pre-dosis en el Ciclo 8 fue mayor en el grupo de Herceptin subcutáneo (78,7 $\mu\text{g/ml}$) que en el grupo de Herceptin intravenoso (57,8 $\mu\text{g/ml}$) del ensayo. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la pre-dosis del Ciclo 13, los valores de la media de la C_{\min} fueron 90,4 $\mu\text{g/ml}$ y 62,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. En base a los datos observados en el ensayo BO22227, el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 8 con la formulación intravenosa. Con la formulación de Herceptin subcutáneo, las concentraciones estuvieron aproximadamente en el estado estacionario tras la dosis del ciclo 7 (pre-dosis ciclo 8) con un pequeño aumento de la concentración (<15%) hasta el ciclo 13. La media de la C_{\min} en la pre-dosis subcutánea del ciclo 18 fue de 90,7 $\mu\text{g/ml}$ y es similar al ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después del ciclo 13.

La mediana T_{\max} siguientes a la administración subcutánea fue aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1-14 días). La media de la C_{\max} fue según se esperaba más baja en el grupo de la formulación de Herceptin subcutáneo (149 $\mu\text{g/ml}$) que en el intravenoso (valor al final de la perfusión: 221 $\mu\text{g/ml}$).

La media del $AUC_{0-21 \text{ días}}$ siguiente a la dosis del Ciclo 7 fue aproximadamente un 10 % mayor con la formulación de Herceptin subcutáneo comparado con la formulación de Herceptin intravenosa, con valores medios de AUC de 2.268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. La $AUC_{0-21 \text{ días}}$ siguiente a la dosis del Ciclo 12 fue aproximadamente 20 % superior con la formulación de Herceptin subcutáneo que con la dosis de Herceptin intravenoso con unos valores medios de AUC de 2.610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. Debido al impacto significativo del peso corporal en el aclaramiento de trastuzumab y el uso de una dosis fija para la administración subcutánea la diferencia de exposición entre la administración subcutánea e intravenosa dependió del peso corporal: en pacientes con un peso corporal <51 kg, la media del AUC de trastuzumab en el estado de equilibrio fue sobre un 80 % mayor después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso mientras que en el grupo de mayor peso corporal (>90 kg) el AUC fue 20 % más baja después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso.

Un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central se realizó utilizando datos farmacocinéticos agrupados de Herceptin SC y Herceptin IV del estudio fase III BO22227 para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas tras la administración de Herceptin IV y Herceptin SC en pacientes con CMP. Se estimó que la biodisponibilidad de trastuzumab administrado como formulación subcutánea era de 77,1%, y se estimó que la constante de la tasa de absorción de primer orden era 0,4 día⁻¹. El aclaramiento lineal fue 0,111 l/día y el volumen del compartimento central (V_c) fue 2,91 l. Los valores del parámetro de Michaelis-Menten fueron 11,9 mg/día y 33,9 $\mu\text{g/ml}$ para V_{\max} y K_m , respectivamente. El peso corporal y la alanina aminotransferasa sérica (SGPT/ALT) mostraron una influencia estadísticamente significativa en la farmacocinética, sin embargo, las simulaciones demostraron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con CMP. Los valores de los parámetros de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de Herceptin SC en pacientes con CMP se muestran a continuación en la Tabla 13.

Tabla13 Valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de Herceptin SC 600 mg cada 3 semanas en pacientes con CMP

Tipo de tumor primario y Régimen	Ciclo	N	C _{min} (µg/ml)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-21 días} (µg.día/ml)
CMP 600 mg Herceptin SC q3w	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Lavado de trastuzumab

El periodo de lavado de trastuzumab se valoró tras la administración subcutánea utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son <1 µg/ml (aproximadamente 3% de C_{min,ee} de la población predictora, o alrededor del 97% del lavado) en 7 meses.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Herceptin intravenoso

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herceptin no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de Herceptin o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

Herceptin subcutáneo

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad a dosis repetidas durante 13 semanas en monos *Cynomolgus*. El estudio en conejos se realizó específicamente para examinar aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del excipiente nuevo hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) no tuvo un efecto en las características de seguridad de Herceptin. La formulación de Herceptin subcutáneo se toleró bien localmente y sistémicamente.

La hialuronidasa se encontró en la mayoría de tejidos del cuerpo humano. Los datos preclínicos de la hialuronidasa recombinante humana mostraron que en base a los estudios convencionales a dosis repetidas incluyendo las variables farmacológicas de seguridad no hay un riesgo especial en humanos. Los estudios toxicológicos reproductivos con rHuPH20 mostraron embriotoxicidad en ratones a una exposición sistémica alta, pero no mostraron potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina hidrocloreto monohidrato

α,α -trehalosa dihidrato

L-metionina

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

La formulación de Herceptin subcutáneo es una solución lista para su uso y no debe mezclarse o diluirse con otros productos.

No se han observado incompatibilidades entre la formulación subcutánea de Herceptin y el material de jeringa de polipropileno o de policarbonato o entre las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable y los tapones cono Luer de polietileno.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

Una vez transferido el medicamento del vial a la jeringa es física y químicamente estable durante 28 días a 2° C - 8° C y durante 6 horas (tiempo total en el vial y en la jeringa) a temperatura ambiente (max. 30 °C) con luz natural difusa.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez fuera de la nevera la formulación de Herceptin subcutáneo se debe administrar dentro de las 6 horas y no se debe conservar por encima de 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de 6 ml de cristal transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluoro-resina contiene 5 ml de solución (600 mg de trastuzumab).

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente Herceptin para asegurar que no hay partículas sólidas o cambios de color.

Herceptin es únicamente para un solo uso.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas validadas y controladas. Después de transferir la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja por un tapón de cierre de jeringa para evitar que se seque la solución en la aguja y que no afecte a la calidad del medicamento. La aguja de inyección hipodérmica debe ajustarse inmediatamente a la jeringa antes de la administración seguido de un ajuste del volumen a 5 ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/Agosto/2000
Fecha de la última renovación: 28/Agosto/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20 de Agosto de 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario.

12. PRESENTACIÓN Y PRECIO

Herceptin 600mg solución inyectable en vial, envase de 1 vial. C.N. 699409.2. PVP IVA notificado (no SNS): 1.693,32€. Precio financiado por el SNS (consultar).