

Perjeta®

Pertuzumab

Abril de 2023

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal IgG₁ humanizado recombinante.

Inhibidor de la dimerización de HER2.

Código ATC: L01FD02

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para infusión

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Pertuzumab.

Forma farmacéutica: Perjeta se presenta en viales monodosis con 14 ml de concentrado líquido sin conservantes, en una concentración de 30 mg/ml. Cada vial de Perjeta contiene 420 mg de pertuzumab.

Excipientes: L- Histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua estéril para preparaciones estériles.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama metastásico

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irreseccable que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la metástasis.

Cáncer de mama incipiente

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y quimioterapia para el:

- tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema completo de tratamiento para el cáncer de mama incipiente (v. *Posología y forma de administración y Ensayos clínicos*);
- tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo incipiente con un alto riesgo de recidiva (véase 3.1.2 *Estudios clínicos*).

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación *in situ* (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, las pruebas se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Perjeta.

Perjeta debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional sanitario, y se administrará en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión i.v. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión i.v. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión i.v. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas.
- o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (s.c.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin y docetaxel hasta la progresión tumoral o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento. El tratamiento con Perjeta y Herceptin puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Cáncer de mama incipiente (CMI)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con Herceptin y quimioterapia (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia*).

En el marco del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos o hasta la recidiva tumoral, o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. La administración de Perjeta y de Herceptin debe comenzar el día 1 del primer ciclo que contenga un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia*).

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Los pacientes que comiencen a recibir Perjeta y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, deben proseguir el tratamiento adyuvante con Perjeta y Herceptin hasta completar 1 año de tratamiento (máximo de 18 ciclos).

Dosis diferidas u omitidas

En lo que respecta a las recomendaciones sobre las dosis diferidas u omitidas, consúltese la tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones sobre las dosis diferidas u omitidas

Periodo entre dos dosis secuenciales	Perjeta	Herceptin	
		i.v.	s.c.
<6 semanas	La dosis de 420 mg de Perjeta i.v. debe administrarse en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis de 6 mg/kg de Herceptin i.v. se administrará en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis fija de 600 mg de Herceptin s.c. se administrará en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.
≥6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de Perjeta i.v. debe readministrarse en una infusión de 60 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 420 mg en infusión i.v. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.	La dosis de carga de 8 mg de Herceptin i.v. debe readministrarse en una infusión de aproximadamente 90 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 6 mg en infusión i.v. de 30 o 90 minutos, cada 3 semanas.	

Modificación de la dosis

Se retirará Perjeta si se suspende el tratamiento con Herceptin.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de Herceptin (véase la ficha técnica de Herceptin).

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, se puede reducir la velocidad de la infusión o interrumpir la administración.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la infusión inmediata y permanentemente (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones* para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

2.2.1 PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Perjeta en menores de 18 años.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad ≥ 65 años (v. 2.5.5 *Uso en geriatría*).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática: No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática.

2.3 CONTRAINDICACIONES

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES GENERALES

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (DVI

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

[insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin y quimioterapia en comparación con Herceptin más quimioterapia. Los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia que contenía una antraciclina (v. *2.6 Reacciones adversas*).

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento <50 %; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a <50 % durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el mismo para comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. la tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado o incluso ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Tabla 2 Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de PERJETA y Herceptin durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores:	Reanudar la administración de PERJETA y Herceptin después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores:
Cáncer de mama metastásico	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de estas opciones	Cualquiera de estas opciones
			<40 %	40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
Cáncer de mama incipiente	≥55 %*	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones
				≥50 %

* En los pacientes que reciben quimioterapia que contenga una antraciclina, antes de comenzar la administración de Perjeta y Herceptin y tras completar el tratamiento con la antraciclina es necesario que la FEVI sea ≥50 %.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión, que en algunos casos han tenido un desenlace mortal (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la primera infusión y hasta 60 minutos después, así como durante las infusiones posteriores de Perjeta y hasta 30 minutos después. Si se produjera una reacción importante relacionada con la infusión, se reducirá la velocidad de esta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han registrado casos de reacción de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia y eventos que han tenido un desenlace mortal, en pacientes tratados con Perjeta (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

2.4.2 ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

No hay datos al respecto.

2.4.3 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Perjeta tiene escasa influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos durante el tratamiento con Perjeta (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 MUJERES Y HOMBRES CON POSIBILIDAD DE PROCREAR

Anticoncepción: Las mujeres con posibilidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de Perjeta y en los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis de Perjeta.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

2.5.2 EMBARAZO

Perjeta no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han realizado estudios de Perjeta en embarazadas. La administración de Perjeta a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embrionofetal (v. 3.3.4 *Toxicidad en la reproducción*). Así pues, teniendo en cuenta estos estudios en animales y el mecanismo de acción, se considera que Perjeta puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Parto: No se ha estudiado la seguridad del uso de Perjeta durante el parto.

2.5.3 LACTANCIA

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con Perjeta, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la semivida de eliminación del pertuzumab (v. 3.2.4 *Eliminación*).

2.5.4 USO EN PEDIATRÍA

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Perjeta en menores de 18 años.

2.5.5 USO EN GERIATRÍA

En general, no se han observado diferencias en la eficacia de Perjeta entre los pacientes ≥ 65 y < 65 años. La incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos un 5% superior en los pacientes ≥ 65 años, en comparación con los pacientes menores de 65 años: apetito disminuido, anemia, peso disminuido, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

2.5.6 INSUFICIENCIA RENAL

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 6000 pacientes en ensayos de fase I-III realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos. Entre estos estudios se encontraban los ensayos clínicos fundamentales CLEOPATRA ($n = 808$), NEOSPHERE ($n = 417$), TRYPHAENA ($n = 225$) y APHINITY ($n = 4804$) [agrupados en la tabla 3]. La seguridad de Perjeta fue generalmente coherente en todos los estudios, aunque la incidencia de reacciones adversas y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si Perjeta se administró como monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

La tabla 3 resume las reacciones adversas de los grupos de tratamiento con Perjeta de los siguientes ensayos clínicos fundamentales:

- CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM ($n = 453$).
- NEOSPHERE ($n = 309$) y TRYPHAENA ($n = 218$), en los que se administró Perjeta como tratamiento neoadyuvante en combinación con Herceptin y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o CMI.
- APHINITY, en el que se administró tratamiento adyuvante con Perjeta en combinación con Herceptin y un esquema de quimioterapia con un taxano que contenía o no una antraciclina a pacientes con CMI ($n = 2364$)

Dado que Perjeta se utilizó junto con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\ %$) de este conjunto de datos agrupados fueron las siguientes: diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los *Criterios comunes de terminología para eventos adversos* (del inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, *National Cancer Institute*) de los EE.UU. (NCI-CTCAE) más frecuentes ($\geq 10\ %$) fueron la neutropenia y la neutropenia febril.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Perjeta [^]

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^^} <i>n</i> = 3344 ^{^^^} (100 %) Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0,1	<0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía periférica sensitiva	15,7	0,5	Muy frecuente
Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

[^] La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento global en el estudio CLEOPATRA (fecha límite de obtención de datos: 11 de febrero de 2014; mediana del número de ciclos de Perjeta administrados: 24); del periodo de tratamiento neoadyuvante en los estudios NEOSPHERE (mediana del número de ciclos de Perjeta de 4 en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (mediana del número de ciclos de Perjeta de 3 en el grupo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y de Ptz+TCH); y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY (mediana del número de ciclos de Perjeta: 18).

^{^^} En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^{^^^} En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados al placebo y sin exposición previa a Perjeta pasaron a recibir este medicamento, y forman parte de los 3344 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla el asterisco indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

** La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

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 del placebo y 1,5 % en el grupo tratado con Perjeta) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En el estudio NEOSPHERE, en el que las 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, Herceptin y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (*esto excluye a las pacientes que sufrieron una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel*) y también del 1,3 % en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ninguna paciente del grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV según la escala de la New York Heart Association (NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con Perjeta más Herceptin y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con Perjeta más Herceptin y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue de <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con Perjeta frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte de inclusión de datos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con Perjeta y el 66,8 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en los pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con Perjeta y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con Perjeta y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte de inclusión de datos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas, que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a la administración de Herceptin y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas a Perjeta. El primer día, cuando solo se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con Perjeta; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo de Perjeta fueron: fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0$ %) en el grupo de Perjeta fueron: fatiga, hipersensibilidad a fármacos, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En ensayos realizados en el marco del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, Perjeta se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de Perjeta (en combinación con Herceptin y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la frecuencia general de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes del grupo de placebo y del 11,3 % en los tratados con Perjeta, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron episodios de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con Perjeta (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

En ensayos realizados en el marco del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron episodios de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia general más elevada de hipersensibilidad y anafilaxia correspondió al grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del número de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con Perjeta y los grupos de referencia.

2.6.2 EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

En la experiencia poscomercialización se ha identificado la siguiente reacción adversa con el empleo de Perjeta, basada en notificaciones espontáneas de casos o en casos publicados en la literatura médica. La reacción adversa se indica según la categoría de órgano, aparato o sistema afectado del MedDRA.

Tabla 4. Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

Categoría MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

2.7 SOBREDOSIS

No existe experiencia acerca de la sobredosis en ensayos clínicos en el ser humano. No se han estudiado dosis únicas >25 mg/kg (1727 mg).

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o el trastuzumab coadministrado con pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cinco estudios se han evaluado los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Perjeta es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa específicamente en el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) del receptor proteínico HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y que, por tanto, inhibe la heterodimerización de HER2 dependiente de ligandos con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, Perjeta inhibe la transmisión de señales intracelulares iniciada por ligandos a través de dos vías principales de transmisión de señales: la de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede detener el crecimiento celular y dar lugar a apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque Perjeta en monoterapia inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de Perjeta y Herceptin aumentó significativamente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos con sobreexpresión de HER2.

3.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS / EFICACIA

La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ en una prueba de IHQ o un índice de amplificación $\geq 2,0$ en una prueba de ISH en los ensayos que se describen a continuación.

Cáncer de mama metastásico

Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

CLEOPATRA es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego) y comparativo con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, metastásico o localmente recidivante e irresecable que no habían recibido previamente tratamiento anti-HER2 o quimioterapia para las metástasis. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con placebo más Herceptin y docetaxel o al tratamiento con Perjeta más Herceptin y docetaxel. La aleatorización se estratificó según el estado respecto al tratamiento anterior (con o sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante anterior) y la región geográfica (Europa, América del Norte, América del Sur y Asia). En el caso de los pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento adyuvante o neoadyuvante, se exigió un intervalo sin cáncer de al menos 12 meses antes de incluirlos en el ensayo.

Perjeta y Herceptin se administraron por vía i.v. tal como se indica en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. Los pacientes fueron tratados con Perjeta y Herceptin hasta la progresión tumoral, la retirada del consentimiento o hasta que aparecieran reacciones adversas que no respondieran al tratamiento. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión i.v., cada 3 semanas, durante al menos 6 ciclos. En el caso de que la dosis inicial de docetaxel se tolerara bien, podía aumentarse hasta 100 mg/m² según el criterio del investigador.

En el momento de realizar el análisis principal, la media del número de ciclos recibidos del tratamiento del estudio fue de 16,2 en el grupo de placebo y de 19,9 en el grupo de Perjeta.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin progresión (SVSP), evaluada por un comité independiente de evaluación (CIE) y definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión tumoral o el fallecimiento (por cualquier causa), en el caso de que la muerte tuviera lugar en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SVG), la SVSP (evaluada por el investigador), la tasa de respuesta global u objetiva (TRG), la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas según el cuestionario de la calidad de vida FACT-B.

Las características demográficas estaban adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 54 años, la mayoría de los pacientes [59 %] eran de raza blanca y todos, salvo 2, eran mujeres). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con receptores hormonales (definidos como aquellos que presentan receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RPG] o ambos) y cerca de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido anteriormente tratamiento adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47,3 %] en el grupo del placebo y 184 pacientes [45,8 %] en el grupo de Perjeta).

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

En el momento de realizar el análisis principal de la SVSP, un total de 242 pacientes (59 %) del grupo del placebo y 191 pacientes (47,5 %) del grupo de Perjeta presentaban una progresión tumoral confirmada por el CIE o habían fallecido en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor.

En el momento del análisis principal, el estudio CLEOPATRA evidenció una mejoría estadísticamente significativa de la SVSP evaluada por el CIE (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR]: 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,51-0,75; $p < 0,0001$) en el grupo de Perjeta en comparación con el grupo del placebo, y un aumento de la mediana de la SVSP de 6,1 meses (mediana de la SVSP de 12,4 meses en el grupo del placebo y 18,5 meses en el grupo de Perjeta) (figura 1). Los resultados de la SVSP evaluada por el investigador fueron comparables a los de la SVSP evaluada por el CIE (la mediana de la SVSP fue de 12,4 meses con el placebo y de 18,5 meses con Perjeta) (tabla 5). Se obtuvieron resultados coherentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, como los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el cáncer de mama metastásico con o sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante anterior (figura 2).

Los resultados sobre la eficacia obtenidos en el ensayo CLEOPATRA se resumen en la tabla 5.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Tabla 5 Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + Herceptin + docetaxel n = 406	Perjeta + Herceptin + docetaxel n = 402	HR (IC95 %)	p
Variable principal de valoración				
Supervivencia sin progresión (revisión del CIE)				
N.º (%) de pacientes con eventos Mediana (meses)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN				
Supervivencia global (análisis final de la SVG)				
N.º (%) de pacientes con eventos* Mediana (meses)	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Supervivencia sin progresión (evaluación del investigador)				
N.º (%) de pacientes con eventos Mediana (meses)	250 (61,6 %) 12,4	201 (50,0 %) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	<0,0001
Tasa de respuesta global u objetiva (TRG)	336	343	Diferencia en la TRG:	0,0011
N.º (%) de pacientes con eventos	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8 %	
Pacientes con respuesta**	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5] %	
IC95 % de la TRG	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta completa (RC)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Respuesta parcial (RP)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Cáncer estable (CE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Progresión tumoral (PT)				
Duración de la respuesta ^ n =	233	275		
Mediana (semanas)	54,1	87,6		
IC95 % de la mediana				

* Análisis final de la supervivencia global; fecha de corte de inclusión de datos: 11 de febrero de 2014.

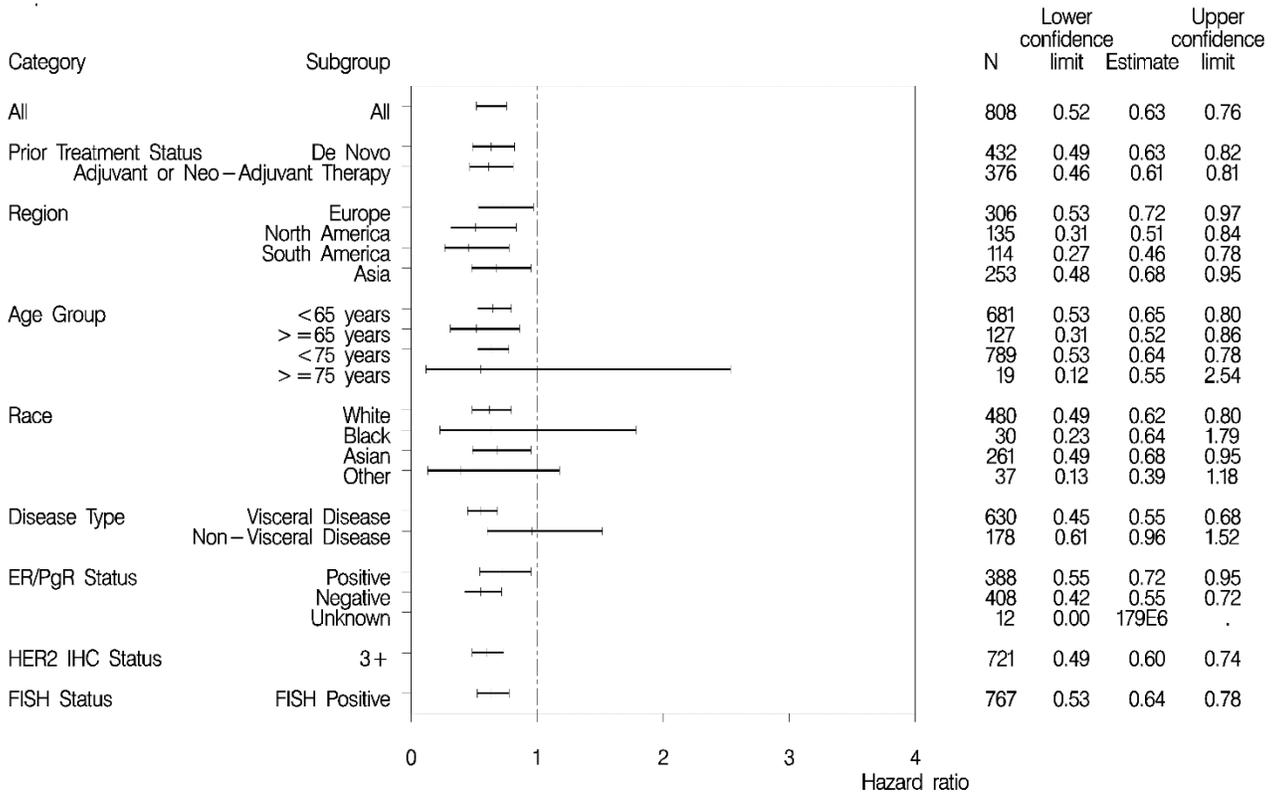
** Pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP confirmada según los criterios RECIST.

^ Evaluada en pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP.

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las evaluaciones del tumor realizadas por el CIE.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Figura 2 Supervivencia sin progresión evaluada por el CIE, por subgrupos de pacientes



De arriba abajo: Category: Categoría; Subgroup: Subgrupo; All: Todos; Prior Treatment Status: Estado respecto al tratamiento previo; De Novo: *De novo*; Adjuvant or Neo-Adjuvant Therapy: Tratamiento adyuvante o neoadyuvante; Region: Región; Europe: Europa; North America: América del Norte; South America: América del Sur; Asia: Asia; Age group: Grupo de edad; Years: Años; Race: Raza; White: Blanca; Black: Negra; Asian: Asiática; Other: Otra; Disease Type: Tipo de enfermedad; Visceral Disease: Enfermedad visceral; Non-visceral disease: Enfermedad no visceral; ER/PgR Status: Estado respecto a los RE/RPG; Positive: Positivo; Negative: Negativo; Unknown: Desconocido; HER2 IHC Status: Estado respecto a HER2 (IHQ); FISH Status: Estado según la FISH; FISH positive: FISH-positivo. Lower confidence limit: Límite inferior del intervalo de confianza; Estimate: Estimación; Upper confidence limit: Límite superior del intervalo de confianza; Hazard ratio: Cociente de riesgos instantáneos (*Hazard ratio*).

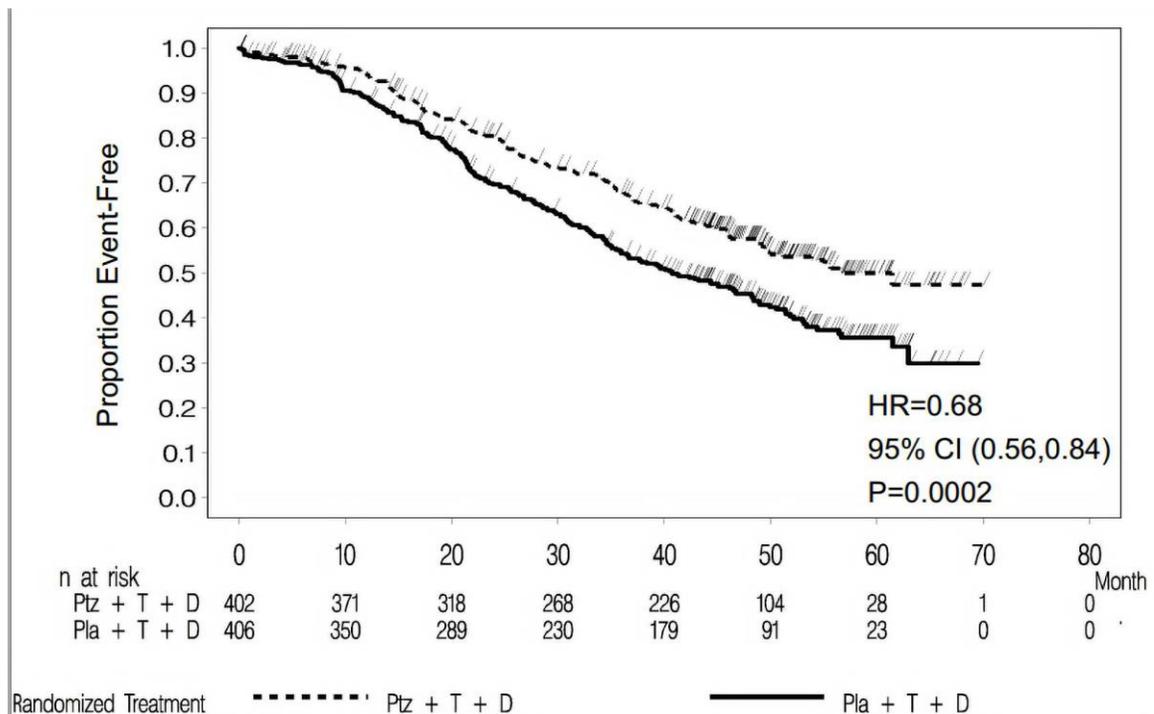
Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

En el análisis principal de la eficacia, un análisis provisional de la SVG evidenció una notable tendencia indicativa de un beneficio en cuanto a la supervivencia a favor del grupo tratado con Perjeta.

Un análisis provisional de la SVG —realizado un año después del análisis principal de la eficacia— evidenció un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SVG a favor del grupo tratado con Perjeta (HR = 0,66; $p = 0,0008$, prueba de orden logarítmico). La mediana de tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue de 37,6 meses en el grupo del placebo y aún no se había alcanzado en el grupo tratado con Perjeta.

Se realizó el análisis final de la SVG cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo del placebo y 168 en el grupo de Perjeta). El beneficio estadísticamente significativo en lo que respecta a la SVG a favor del grupo tratado con Perjeta se mantuvo (HR = 0,68; $p = 0,0002$, prueba de orden logarítmico). La mediana del tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue de 40,8 meses en el grupo del placebo y de 56,5 meses en el grupo de Perjeta (v. tabla 5, figura 3).

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



D = docetaxel; HR = cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin).

De arriba abajo: Proportion Event-Free: Proporción de pacientes sin el evento; 95% CI: IC95 %; n at risk: N.º de pacientes en riesgo; Month: Mes; Randomized Treatment: Tratamiento asignado aleatoriamente.

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

No se registró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas en la subescala TOI-PFB de la escala FACT-B, definida como una reducción de 5 puntos en la puntuación de la subescala (HR: 0,97; IC95 %: 0,81-1,16). En un análisis exploratorio, el riesgo de progresión de los síntomas en la subescala del cáncer de mama de la escala FACT-B (definida como una reducción de 2 puntos en la puntuación de la subescala) fue menor en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel que en los tratados solo con Herceptin y docetaxel (HR: 0,78, IC95 %: 0,65-0,94).

BO17929

El ensayo BO17929 fue un estudio de fase II, no aleatorizado y con un solo grupo, en el que se administró Perjeta a pacientes con CMM HER2-positivo que habían recibido previamente tratamiento con Herceptin. El ensayo constaba de 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2: 66 pacientes de las cohortes 1 y 2 recibieron al menos una dosis de Perjeta y Herceptin (toda la población tratada y todas las pacientes habían recibido anteriormente tratamiento del cáncer metastásico: la mitad recibieron tratamiento de segunda línea del cáncer metastásico y un 35 % tratamiento de tercera línea y de líneas posteriores; además, el 71 % habían recibido quimioterapia neoadyuvante). En el momento de realizar el análisis principal, la mediana de la duración del tratamiento en estudio era de 9 ciclos (27 semanas). En la tabla 6 se presentan la TRG y la tasa de beneficio clínico (TBC) en el momento del análisis principal. Las medianas de la SVSP y del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) fueron de 24 semanas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 11 semanas; en las pacientes con respuesta, la mediana de la duración de la respuesta fue de 25 semanas.

Cohorte 3: 29 pacientes recibieron al menos un ciclo de Perjeta. De estas 29 pacientes, 12 participaron en una fase de monoterapia solamente y 17 comenzaron a recibir tratamiento con Perjeta y Herceptin cuando se confirmó la progresión tumoral bajo tratamiento con Perjeta solo. Las 29 pacientes habían sufrido la progresión tumoral bajo el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico, y en el 41,4 % se registró también la progresión tumoral después del tratamiento de segunda línea. Todas las pacientes de la cohorte 3 recibieron al menos una dosis completa de Perjeta. Las pacientes tratadas con Perjeta y Herceptin recibieron una mediana de 12 ciclos. La tabla 6 muestra que Perjeta en monoterapia tuvo una actividad moderada en las pacientes después del fracaso de Herceptin (columna central). Estas respuestas ocurrieron en pacientes que habían presentado recientemente una progresión tumoral bajo tratamiento con cada uno de dichos anticuerpos cuando se administraron por separado. Además, en 3 pacientes el cáncer permaneció estable durante ≥ 6 meses, con una tasa total de beneficio clínico del 35,3 %.

Tabla 6 Estudio BO17929: Datos relativos a la eficacia

Respuesta, n (%)	Cohortes 1 y 2 Perjeta + Herceptin (n = 66)	Cohorte 3 (Perjeta solo) (n = 29)	Cohorte 3 (Perjeta + Herceptin) (n = 17)
Respuesta completa (RC)	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	12 (18,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Tasa de respuesta global u objetiva (TRG)	16 (24,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Cáncer estable (CE) ≥6 meses	17 (25,8)	2 (6,9)	3 (17,6)
Tasa de beneficio clínico (RC + RP + EE ≥ 6 meses)	33 (50,0)	3 (10,3)	6 (35,3)
Progresión tumoral (PT)	33 (50,0)	26 (89,7)	9 (52,9)
Sin datos (sin evaluación de la respuesta)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)

Nota: >6 meses = 8 ciclos de tratamiento.

Cáncer de mama incipiente

ESTUDIO NEOSPHERE (WO20697)

El estudio NEOSPHERE es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y aleatorizado, que se llevó a cabo en 417 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo operable, localmente avanzado o inflamatorio (T2-4d) en las que se había programado el tratamiento neoadyuvante. Se aleatorizó a las pacientes para que recibieran alguno de los siguientes esquemas neoadyuvantes antes del tratamiento quirúrgico: Herceptin más docetaxel, Perjeta más Herceptin y docetaxel, Perjeta más Herceptin, o Perjeta más docetaxel. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la positividad respecto a los receptores de estrógenos (RE) o a los receptores de progesterona (RPG).

Perjeta y Herceptin se administraron por vía i.v. (v. 2.2 *Posología y forma de administración*) durante 4 ciclos. Después del tratamiento quirúrgico, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados por vía i.v. cada 3 semanas y Herceptin administrado por vía i.v. cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Las pacientes del grupo de Perjeta más Herceptin y docetaxel recibieron docetaxel cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de recibir FEC después de la intervención quirúrgica, de modo que todas las pacientes recibieron dosis acumuladas equivalentes de los antineoplásicos y de Herceptin.

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

La variable principal de valoración del estudio fue la tasa de respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) en la mama (ypT0/is). Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (solamente T2-3), la supervivencia sin cáncer (SVSC) y la SVSP. Otras tasas de RCap exploratorias incluían el estado de afectación de los ganglios linfáticos (ypT0/isN0 y ypT0N0).

Las características demográficas estaban adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 49-50 años; la mayoría de las pacientes eran de raza blanca [71 %]) y todas eran mujeres. El 7 % de las pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, el 32 % presentaban un cáncer de mama localmente avanzado y el 61 % tenían un cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían un tumor con receptores hormonales (definido como RE positivo, RPG positivo o ambos).

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 7. Se observó una mejoría estadística y clínicamente significativa en la tasa de RCap (ypT0/is) en las pacientes que recibieron Perjeta más Herceptin y docetaxel en comparación con las que recibieron Herceptin y docetaxel (45,8 % frente al 29,0 %; $p = 0,0141$). Se observó un patrón de resultados constante independientemente de la definición de RCap.

Las tasas de RCap, así como la magnitud de la mejoría con Perjeta, fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en las pacientes con tumores sin receptores hormonales (5,9-26,0 % y 27,3-63,2 %, respectivamente).

ESTUDIO TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un estudio clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, realizado en 225 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d).

Se aleatorizó a las pacientes para que recibieran alguno de los tres siguientes esquemas neoadyuvantes antes del tratamiento quirúrgico: 3 ciclos de FEC y a continuación 3 ciclos de docetaxel, todos en combinación con Perjeta y Herceptin; 3 ciclos de FEC solo y a continuación 3 ciclos de docetaxel y Herceptin en combinación con Perjeta; o 6 ciclos de TCH en combinación con Perjeta. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la positividad respecto a los receptores de estrógenos (RE) o a los receptores de progesterona (RPG).

Perjeta y Herceptin se administraron por vía i.v. tal como se indica en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. El 5-fluorouracilo (500 mg/m^2), la epirubicina (100 mg/m^2) y la ciclofosfamida (600 mg/m^2) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 3 ciclos. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m^2 en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de aumentar hasta 100 mg/m^2 según el criterio del investigador en el caso de que la dosis inicial se tolerara bien. Sin embargo, en el grupo de Perjeta en combinación con TCH, el

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

docetaxel se administró por vía i.v. en dosis de 75 mg/m² y no se permitió aumentar la dosis, y se administró carboplatino (ABC: 6) por vía i.v. cada 3 semanas. Después de la intervención quirúrgica, todas las pacientes recibieron Herceptin por vía i.v. cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.

La variable de valoración principal de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la tasa de RCap en la mama (ypT0/is), la SVSC, la SVSP y la SVG.

Las características demográficas estaban adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 49-50 años, todas las pacientes eran mujeres y la mayoría eran de raza blanca [77 %]). El 6 % de las pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, el 25 % presentaban un cáncer de mama localmente avanzado y el 69 % tenían un cáncer de mama operable; aproximadamente la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores RE-positivos, RPG-positivos, o RE y RPG-positivos.

Se observaron tasas elevadas de RCap en los 3 grupos de tratamiento (v. tabla 7). Se encontró un patrón de resultados constante independientemente de la definición de RCap. Las tasas de RCap fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en las pacientes con tumores sin receptores hormonales (46,2-50,0 % y 65,0-83,8 %, respectivamente).

**Tabla 7 Estudios NEOSPHERE (WO20697) y TRYPHAENA (BO22280):
Resumen de la eficacia (población IDT)**

Parámetro	ESTUDIO NEOSPHERE (WO20697)				ESTUDIO TRYPHAENA (BO22280)		
	T+D n = 107	Ptz+T+D n = 107	Ptz+T n = 107	Ptz+D n = 96	Ptz+T+FEC / Ptz+T+D n = 73	FEC/ Ptz+T+D n = 75	Ptz+TCH n = 77
ypT0/is n (%) [IC95 %] 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 las tasas de RCap ² [IC95 %] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	No procede	No procede	No procede
p (con corrección de Simes de la prueba de CMH) ⁴		0,0141 (frente a T+D)	0,0198 (frente a T+D)	0,0030 (frente a Ptz+T+D)	No procede	No procede	No procede
ypT0/is N0 n (%) [IC95 %]	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 (%) [IC95 %]	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 ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

Clave de las abreviaturas (tabla 7): T: Herceptin; D: docetaxel; Ptz: Perjeta; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab.

1. IC95 % para una muestra binomial mediante el método de Pearson-Clopper.
2. Se compara el tratamiento con Ptz+T+D y -Ptz+T con T+D, mientras que el tratamiento con Ptz+D se compara con Ptz+T+D.
3. IC95 % aproximado para la diferencia de dos tasas mediante el método de Hauck-Anderson.
4. 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 global de RC o RP durante el periodo de tratamiento neoadyuvante (en la lesión mamaria primaria).

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

ESTUDIO BERENICE (WO29217)

El estudio BERENICE es un ensayo de fase II multicéntrico, multinacional, no aleatorizado, sin enmascaramiento, que se llevó a cabo en 401 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.

El ensayo BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. A los pacientes a los que se consideró aptos para recibir tratamiento neoadyuvante con Herceptin más un esquema de quimioterapia que incluía una antraciclina y un taxano se les asignó la administración de uno de los dos esquemas siguientes antes del tratamiento quirúrgico:

Cohorte A: 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 2 semanas (dosis densas de AC), seguidos por 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin y paclitaxel.

Cohorte B: 4 ciclos de FEC, seguidos por 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

Perjeta y Herceptin se administraron por vía i.v. tal como se indica en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. La doxorubicina en dosis de 60 mg/m² por vía i.v. y la ciclofosfamida en dosis de 600 mg/m² por vía i.v. se administraron cada 2 semanas (dosis densas de AC) durante 4 ciclos (ciclos 1-4), con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) como complemento a criterio del investigador, y a continuación se administró paclitaxel en dosis de 80 mg/m² por vía i.v. cada semana durante 12 semanas (ciclos 5-8), con Perjeta y Herceptin cada 3 semanas durante los ciclos 5-8 (desde el inicio del tratamiento con paclitaxel; 4 ciclos de Perjeta y Herceptin en total durante el periodo de tratamiento neoadyuvante). El 5-fluorouracilo (500 mg/m²), la epirubicina (100 mg/m²) y la ciclofosfamida (600 mg/m²) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de aumentarla hasta 100 mg/m², según el criterio del investigador si se toleraba bien la dosis inicial. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron Perjeta y Herceptin, administrados por vía i.v. cada 3 semanas, hasta completar 1 año de tratamiento.

La variable principal de valoración fue la seguridad cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Las principales variables de valoración secundarias en el momento del análisis principal fueron la seguridad del tratamiento neoadyuvante y la tasa de RCap en la mama y los ganglios linfáticos (es decir, ypT0/is ypN0). Otros criterios secundarios de valoración del estudio fueron los resultados clínicos y de seguridad a largo plazo (SVSCi, SVSE y SVG).

Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos. La mediana de la edad era de 49 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [83 %], y todos los pacientes, salvo uno, eran mujeres. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes (64,3 % [n = 128])

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

en la cohorte A y 61,7 % [$n = 124$] en la cohorte B) tenían tumores con receptores hormonales.

Las tasas de RCap fueron elevadas en ambos grupos de tratamiento, con tasas de RCap (ypT0/is ypN0) del 61,8 % en la cohorte A y del 60,7 % en la cohorte B. Se observó un patrón de resultados coherente con independencia de la definición de RCap. Las tasas de RCap fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en los pacientes con tumores sin receptores hormonales en ambas cohortes (51,6-81,5 % y 57,3-68,0 %, respectivamente).

ESTUDIO APHINITY (BO25126)

El estudio APHINITY es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo incipiente a los que se extirpó el tumor primario antes de la aleatorización. Luego se asignó aleatoriamente a los pacientes al tratamiento con Perjeta o al placebo, en combinación con Herceptin y quimioterapia adyuvantes. Con cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia habituales que contienen o no contienen una antraciclina:

- 3 o 4 ciclos de FEC o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguidos por 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel administrado semanalmente;
- 4 ciclos de AC o de EC, seguidos por 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel administrado semanalmente;
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino.

Perjeta y Herceptin se administraron por vía i.v. (v. 2.2 *Posología y forma de administración*) cada 3 semanas, comenzando el día 1 del primer ciclo que contuviera un taxano, durante un total de 52 semanas (máximo de 18 ciclos) o hasta la recidiva, la retirada del consentimiento o la aparición de reacciones adversas que no pudieran resolverse con tratamiento. Se administraron las dosis habituales de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino. Tras completar la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia, tratamiento hormonal o ambos, conforme a los esquemas clínicos locales.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de recidiva homolateral local o regional del cáncer de mama invasivo, metástasis a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, o hasta la muerte por cualquier causa.

Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 51 años y más del 99 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

pacientes presentaban afectación ganglionar (63 %), tenían tumores con receptores hormonales (64 %) y eran de raza blanca (71 %).

Tras una mediana de seguimiento de hasta 45,4 meses, el estudio APHINITY evidenció una reducción del 19 % (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,81) del riesgo de recidiva o muerte en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir Perjeta, en comparación con los pacientes asignados al placebo.

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio APHINITY se resumen en la tabla 8 y en las figuras 4 y 5.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Tabla 8 Eficacia global (población IDT)

	Perjeta + Herceptin + quimioterapia N = 2400	Placebo + Herceptin + quimioterapia N = 2404
Variable principal de valoración		
Supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI)		
N.º (%) de pacientes con eventos	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC95 %]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0446	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Variables secundarias de valoración¹		
SVSCI incluidos segundos cánceres primarios no mamarios		
N.º (%) de pacientes con eventos	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC95 %]	0,82 [0,68, 0,99]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supervivencia sin cáncer (SVSC)		
N.º (%) de pacientes con eventos	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC95 %]	0,81 [0,67, 0,98]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0327	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supervivencia global (SVG)⁴		
N.º (%) de pacientes con eventos	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [IC95 %]	0,89 [0,66, 1,21]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,4673	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	97,7 [97,0, 98,3]	97,7 [97,1, 98,3]
Intervalo sin recidiva (ISR)		
N.º (%) de pacientes con eventos	138 (5,8%)	173 (7,2%)
HR [IC95 %]	0,79 [0,63, 0,99]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

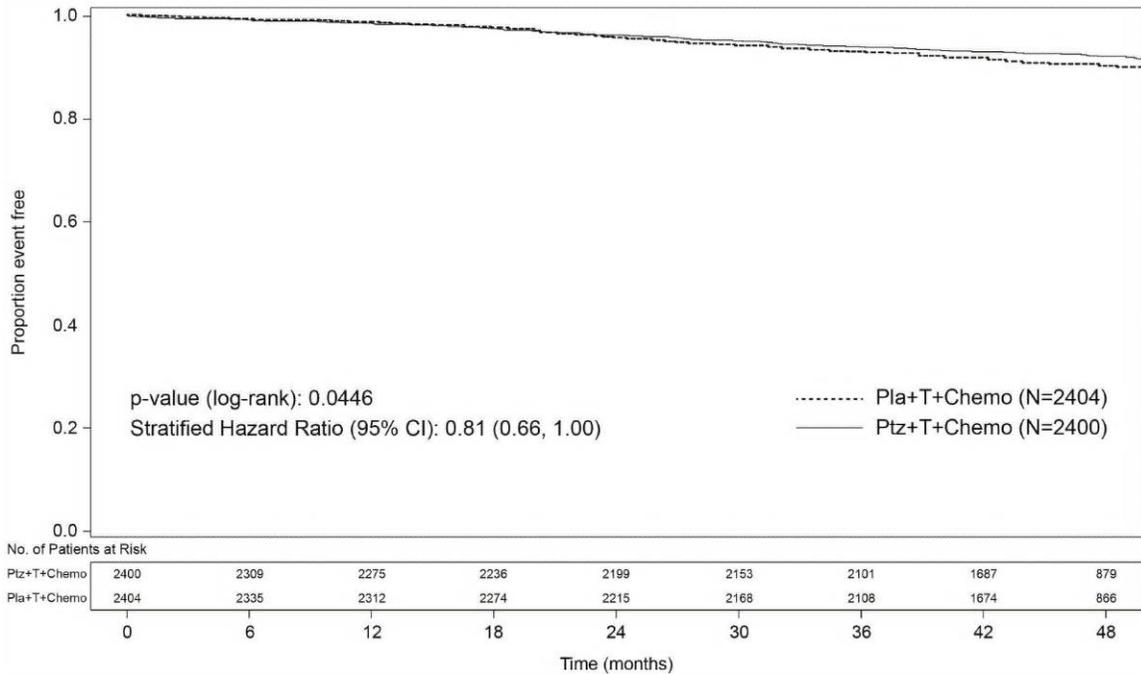
	Perjeta + Herceptin + quimioterapia N = 2400	Placebo + Herceptin + quimioterapia N = 2404
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	95,2 [94,3, 96,1]	94,3 [93,3, 95,2]
Intervalo sin metástasis a distancia (ISMD)		
N.º (%) de pacientes con eventos	119 (5,0%)	145 (6,0%)
HR [IC95 %]	0,82 [0,64, 1,04]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,1007	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	95,7 [94,9, 96,5]	95,1 [94,3, 96,0]

Clave de las abreviaturas (tabla 8): HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; IDT: Intención de tratar.

1. Se analizaron jerárquicamente todas las variables secundarias de valoración, con la excepción del ISR y el ISMD.
2. Todos los análisis se estratificaron en función del estado respecto a la afectación ganglionar, la versión del protocolo, el estado en cuanto a los receptores hormonales determinado centralmente y el esquema de quimioterapia adyuvante.
3. La tasa de pacientes sin eventos a los 3 años se calculó a partir de estimaciones de Kaplan-Meier.
4. Datos procedentes del primer análisis provisional

**Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0**

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer invasivo



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab (Perjeta); T: trastuzumab (Herceptin)

De arriba abajo: Proportion Event-Free: Proporción de pacientes sin eventos; p-value (log-rank): valor de p (prueba de orden logarítmico); Stratified hazard ratio: cociente de riesgos instantáneos estratificado; Chemo: quimioterapia; No. Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Time (months): Tiempo (meses).

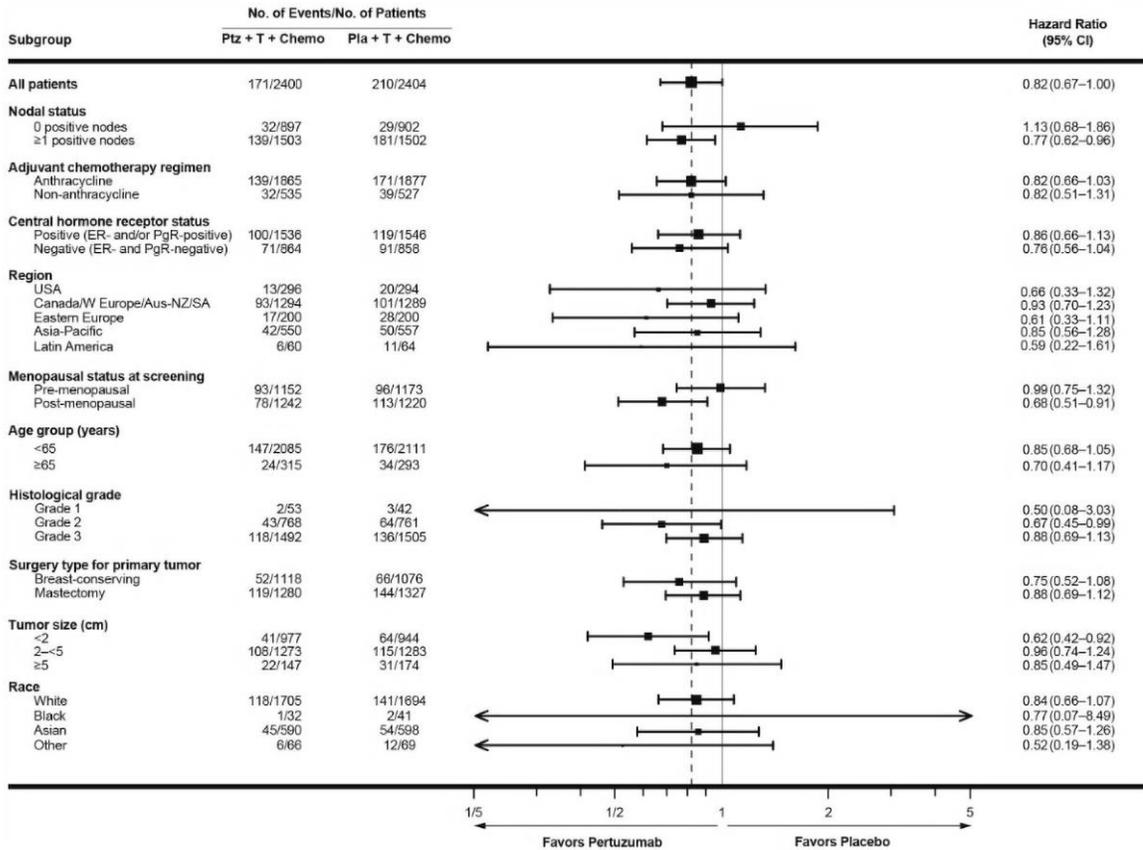
La estimación de la SVSCI a los 4 años fue del 92,3 % en el grupo tratado con Perjeta y del 90,6 % en el grupo que recibió el placebo. En el momento de la estimación, la mediana del seguimiento era de 45,4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

Se observaron resultados coherentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes preespecificados. Los beneficios de Perjeta fueron más evidentes en los pacientes de ciertos grupos de alto riesgo, especialmente en los pacientes con cáncer con afectación ganglionar o sin receptores hormonales.

**Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0**

Figura 5 Gráfico de bosque de la supervivencia sin cáncer invasivo por subgrupo



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab (Perjeta); T: trastuzumab (Herceptin)

De arriba abajo: Subgroup: Subgrupo; No. of Events/No. of Patients: N.º de eventos/N.º de pacientes; Chemo: Quimioterapia; Hazard ratio: cociente de riesgos instantáneos; 95% CI: IC95 %; All patients: Todos los pacientes; Nodal status: Estado respecto a la afectación ganglionar; 0 positive nodes: 0 ganglios afectados; ≥1 nodes positivos: ≥1 ganglios afectados; Adjuvant chemotherapy regimen: Esquema de quimioterapia adyuvante; Anthracycline: Con antraciclina; Non-anthracycline: Sin antraciclina; Central hormone receptor status: Estado respecto a los receptores hormonales determinado centralmente; Positive (ER- and/or PgR-positive): Positivo (RE-positivo y/o RPG-positivo); Negative (ER- and/or PgR-negative): Negativo (RE-negativo y/o RPG-negativo); Region: Región; USA: EE.UU.; Canada/W Europe/Aus-NZ/SA: Canadá/Europa occidental/Australia y Nueva Zelanda/Sur de Asia; Eastern Europe: Europa oriental; Asia-Pacific: Asia y región del Pacífico; Latin America: Latinoamérica; Menopausal status at screening: Estado menopáusico en la preselección; Pre-menopausal: Premenopáusico; Post-menopausal: Posmenopáusico; Age group (years): Grupo de edad (años); Histological grade: Grado histológico; Grade: Grado; Surgery type for primary tumor: Tipo de intervención quirúrgica para el tumor primario; Breast-conserving: Conservadora de la mama; Mastectomy: Mastectomía; Tumor size (cm): Tamaño tumoral (cm); Race: Raza; White: Blanca; Black: Negra; Asian: Asiática; Other: Otras; Favors Pertuzumab: favorable al pertuzumab; Favors Placebo: favorable al placebo.

Las estimaciones de la tasa de SVSCI en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar fueron del 92,0 % frente al 90,2 % a los 3 años y del 89,9 % frente al 86,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo sin afectación ganglionar, las estimaciones de la tasa de SVSCI fueron del 97,5 % frente al

Pertuzumab (Ro 436-8451)

CDS 13.0

98,4 % a los 3 años y del 96,2 % frente al 96,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales, las estimaciones de la SVSCI fueron del 94,8 % frente al 94,4 % a los 3 años y del 93,0 % frente al 91,6 % a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con tumores sin receptores hormonales, las estimaciones de la tasa de SVSCI fueron del 92,8 % frente al 91,2 % a los 3 años y del 91,0 % frente al 88,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente.

Resultados facilitados por los pacientes (RFP)

Entre las variables secundarias de valoración se encontraban la evaluación del estado de salud general, el funcionamiento de rol y el funcionamiento físico, y los efectos secundarios del tratamiento notificados por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 (cuestionario de evaluación de la calidad de vida de los enfermos de cáncer C30) y QLQ-BR23 (cuestionario de evaluación de la calidad de vida de los enfermos de cáncer, módulo específico del cáncer de mama de 23 preguntas) de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; del inglés, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). En los análisis de los resultados facilitados por los pacientes, una diferencia de 10 puntos se consideró clínicamente significativa.

Las puntuaciones de los pacientes sobre el funcionamiento físico, el estado general de salud y la diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La media de la disminución respecto al inicio del estudio en ese momento en lo que respecta al funcionamiento físico fue de -10,7 (IC95 %: -11,4, -10,0) en el grupo de Perjeta y de -10,6 (IC95 %: -11,4, -9,9) en el grupo del placebo; en cuanto al estado general de salud, fue de -11,2 (IC95 %: -12,2, -10,2) en el grupo de Perjeta y de -10,2 (IC95 %: -11,1, -9,2) en el grupo del placebo. La variación en los síntomas de diarrea aumentó hasta +22,3 (IC95 %: 21,0, 23,6) en el grupo de Perjeta frente a +9,2 (IC95 %: 8,2, 10,2) en el grupo del placebo.

Posteriormente, en ambos grupos, las puntuaciones del funcionamiento físico y del estado general de salud recuperaron los valores iniciales durante el tratamiento dirigido. Los síntomas de diarrea recuperaron sus valores iniciales después del tratamiento dirigido contra HER2 en el grupo de Perjeta. La adición de Perjeta al tratamiento con Herceptin más quimioterapia no afectó al funcionamiento de rol general de los pacientes en el transcurso del estudio.

3.1.3 INMUNOGENICIDAD

En varios momentos del ensayo fundamental CLEOPATRA se llevaron a cabo determinaciones de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) contra Perjeta. Se detectaron AcAT en el 6,7 % (25/372) de los pacientes del grupo del placebo y en el 3,3 % (13/389) de los pacientes del grupo tratado con Perjeta. En el ensayo

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

BERENICE, se detectaron AcAT en el 4,1 % (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta. Ninguno de estos pacientes presentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad relacionadas claramente con los AcAT.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de estas, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo. Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Perjeta con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En múltiples ensayos clínicos y en diversas indicaciones, no varió el aclaramiento del pertuzumab en dosis de 2-25 mg/kg. En un análisis de farmacocinética poblacional de 481 pacientes, la mediana del aclaramiento (CL) del pertuzumab fue de 0,235 l/día, y la mediana de la semivida fue de 18 días.

El resultado del análisis de farmacocinética poblacional apuntaba a la ausencia de diferencias farmacocinéticas por razón de edad, sexo o etnia (japoneses en comparación con no japoneses). Las covariables principales que influían en el aclaramiento fueron la albúmina y el peso corporal magro al inicio del estudio. El aclaramiento disminuyó en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina más altas y aumentó en los pacientes con un peso corporal magro mayor. Ahora bien, los análisis de la sensibilidad efectuados con la dosis y el esquema de Perjeta recomendados revelaron que en los valores extremos de estas dos covariables no había ninguna repercusión importante en la capacidad de alcanzar las concentraciones en equilibrio deseadas, identificadas en modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Perjeta en función de dichas covariables.

Los resultados farmacocinéticos del pertuzumab en los estudios NEOSPHERE y APHINITY concordaron con las predicciones realizadas a partir del modelo farmacocinético poblacional previo. No se observaron diferencias en la farmacocinética del pertuzumab en pacientes con cáncer de mama incipiente en comparación con los pacientes con cáncer de mama metastásico.

3.2.1 ABSORCIÓN

El pertuzumab se administra en infusión i.v.

3.2.2 DISTRIBUCIÓN

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución en el compartimiento central (V_{d_c}) y en el compartimiento periférico (V_{d_p}) en un paciente típico fue de 3,11 litros y 2,46 litros, respectivamente.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

3.2.3 METABOLISMO

No se ha estudiado directamente el metabolismo del pertuzumab. Los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

3.2.4 ELIMINACIÓN

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

3.2.5 FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Población geriátrica: No se han realizado estudios específicos del Perjeta en pacientes geriátricos. En un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no afectó de manera significativa a la farmacocinética del pertuzumab. El 32,5 % ($n = 143$) de los pacientes de este análisis tenían ≥ 65 años, y el 9,1 % ($n = 40$), ≥ 75 años.

Insuficiencia renal: No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, no es previsible que la insuficiencia renal influya en la exposición al pertuzumab, si bien los datos de pacientes con insuficiencia renal moderada y grave incluidos en dicho análisis eran limitados.

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 CARCINOGENICIDAD

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno del pertuzumab.

3.3.2 GENOTOXICIDAD

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutagénico del pertuzumab.

3.3.3 TRASTORNOS DE LA FECUNDIDAD

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar el efecto del pertuzumab en la fecundidad. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración realizados en el macaco cangrejero no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos o femeninos.

3.3.4 TOXICIDAD EN LA REPRODUCCIÓN

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad en la función reproductora en el macaco cangrejero con dosis iniciales de 30-150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10-100 mg/kg, que representan exposiciones clínicamente relevantes. Se observó que la administración i.v. del pertuzumab entre los días de gestación 19 y 50 (periodo de organogénesis) era embriotóxica y que aumentaban las muertes

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

embriofetales entre los días de gestación 25 y 70 en función de la dosis. Se registró un retraso del desarrollo renal y oligohidramnios en el día de gestación 100.

3.3.5 OTROS EFECTOS

En el macaco cangrejero, la administración i.v. semanal de pertuzumab en dosis ≤ 150 mg/kg se toleró bien en general. Con dosis ≥ 15 mg/kg se observó diarrea leve intermitente asociada al tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (7-26 dosis semanales) se tradujo en episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, la cual se controló con rehidratación mediante fluidoterapia i.v.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación: Conforme al registro local

Los viales se conservarán en un refrigerador a 2-8 °C.

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

NO DEBE CONGELARSE. NO SE DEBE AGITAR EL VIAL.

Periodo de validez

Conforme al registro local.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Periodo de validez de la solución para infusión con el producto

Perjeta no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo que se deberá actuar con cautela y velar por la esterilidad de la solución preparada.

La solución para infusión de Perjeta diluida en bolsas de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC con cloruro de sodio al 0,9 % inyectable, según la Farmacopea de los EE. UU. (USP), se mantiene física y químicamente estable durante un máximo de 30 días a 2-8 °C y 24 horas a temperatura ambiente (≤ 30 °C). Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Perjeta debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación hasta su administración serán responsabilidad del usuario y normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Instrucciones para la dilución

Perjeta es de un solo uso y se administra por vía i.v. mediante infusión.

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, se debe actuar con cuidado para garantizar la esterilidad de la solución para infusión preparada, y debe ser un profesional sanitario quien la prepare.

La preparación de Perjeta debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Extráiganse del vial 14 ml de concentrado líquido de Perjeta usando una aguja y una jeringa estériles y dilúyanse en una bolsa de infusión de PVC o poliolefina sin PVC de 250 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9 %. No debe extraerse solución salina de la bolsa de infusión.

Después de la dilución, la solución contiene una concentración nominal de 3,0 mg de pertuzumab por mililitro para la dosis inicial, para la cual se necesitan 2 viales, y 1,6 mg de pertuzumab por mililitro para la dosis subsiguiente, para la cual se necesita solamente un vial.

No se debe usar solución de glucosa (5 %) (v. *Incompatibilidades*).

La bolsa se invertirá suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma.

Antes de administrar medicamentos por vía parenteral, deben examinarse visualmente para detectar partículas o cambios de color. Una vez preparada la infusión, se administrará inmediatamente (v. *4.1 Conservación*).

Incompatibilidades

No se ha descrito ninguna incompatibilidad entre Perjeta y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o poliolefina sin PVC.

No se debe utilizar una solución glucosada al 5 % para diluir Perjeta, ya que es química y físicamente inestable en tales soluciones (las formulaciones líquidas diluidas de pertuzumab en bolsas para infusión i.v. con solución glucosada al 5 % no mantenían estable el pH después de permanecer a temperatura ambiente [27-33 °C] durante 24 horas, seguidas de 24 horas a temperatura de refrigeración [2-8 °C]).

Perjeta no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

Pertuzumab (Ro 436-8451)
CDS 13.0

Toda cantidad de medicamento no utilizada o material de desecho deberá eliminarse cumpliendo las normativas locales.

4.3 PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 1 vial de 420mg/14ml de concentrado para solución para infusión + inserto.

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biológico Innovador

Información de abril del 2023

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica