

## **Phesgo®**

*Pertuzumab y trastuzumab*

Enero de 2024

---

### **1. DESCRIPCIÓN**

#### **1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Agentes antineoplásicos, anticuerpos (IgG1) monoclonales recombinantes humanizados

Código ATC: L01FY01.

#### **1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para inyección subcutánea

#### **1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Inyección subcutánea (s.c.)

#### **1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD**

Producto estéril

#### **1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Principios activos:* pertuzumab y trastuzumab

Phesgo es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y ligeramente parda, que se presenta en viales unidosis con solución estéril, sin conservantes y apirógena.

Los viales unidosis contienen:

1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab en 15 ml de solución en un vial  
600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab en 10 ml de solución en un vial

*Excipientes:* rHuPH20, L-histidina, Clorhidrato de L-histidina monohidratado,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidratada, sacarosa, polisorbato 20, L-metionina y agua para preparaciones inyectables.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

Phesgo contiene vorhialuronidasa  $\alpha$  (hialuronidasa humana recombinante [rHuPH20]), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coformulados cuando se administran por vía s.c.

**2. DATOS CLÍNICOS**

**2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Cáncer de mama incipiente (CMi)**

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos*);
- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos*).

**Cáncer de mama metastásico (CMm)**

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irreseccable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

**2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Selección de los pacientes**

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, 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, los análisis 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.

**Administración de Phesgo**

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

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

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

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628 (v. 2.6.1 *Reacciones adversas* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

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 Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

**Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente**

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

**Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo**

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación <sup>a, b</sup>
Dosis de carga	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

<sup>a</sup> Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

<sup>b</sup> El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido  $\geq 6$  semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

### **Cáncer de mama incipiente (CMi)**

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

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables 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. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

### **Cáncer de mama metastásico (CMm)**

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

**Dosis diferidas u omitidas**

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

**Modificaciones de la dosis**

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

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

*Reacciones relacionadas con la inyección*

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección (v. *2.4 Advertencias y precauciones*).

*Hipersensibilidad y anafilaxia*

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva (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 Phesgo en menores de 18 años.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

**Uso en geriatría**

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  años de edad (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**Disfunción renal**

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

**Disfunción hepática**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

**2.3           CONTRAINDICACIONES**

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab 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 disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento  $< 55$  % (CMi)

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); 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 una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

**Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo**

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

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

<b>Cáncer de mama incipiente</b>		tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de $\geq 10$ puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	$\geq 50$ %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento
----------------------------------	--	---------------------------	--	-------------	---

<sup>a</sup> Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

<sup>b</sup> Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de  $\geq 50$  % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

### **Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)**

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

### **Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

**2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

**2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas*).

**2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

**2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

*Fecundidad*

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar los efectos de Phesgo.

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar el efecto del pertuzumab. En estudios de toxicidad tras dosis múltiples de pertuzumab de hasta 6 meses de duración en el macaco cangrejero, no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos o femeninos (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

En estudios de la función reproductora realizados en macacos cangrejeros con trastuzumab no se encontró ningún indicio de trastornos de la fecundidad en las hembras (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

*Anticoncepción*

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Phesgo y en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Phesgo.

**2.5.2 Embarazo**

Se evitará administrar Phesgo durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han realizado estudios clínicos de Phesgo en embarazadas. La administración de pertuzumab por vía i.v. a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embrionofetal (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*). En el contexto del uso desde la comercialización, se han notificado en mujeres embarazadas casos de alteración del crecimiento renal o la función

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

renal del feto asociados a oligohidramnios, algunos de los cuales dieron lugar a una hipoplasia pulmonar mortal del feto.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos desde la comercialización y los estudios en animales ya mencionados, Phesgo puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Phesgo o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Phesgo o en los 7 meses siguientes a la última dosis de Phesgo, es conveniente el seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario.

*Parto*

No se ha determinado la seguridad del uso de Phesgo durante el parto.

**2.5.3 Lactancia**

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce la posibilidad de absorción y daño para el lactante, se aconsejará a las mujeres suspender la lactancia natural durante el tratamiento con Phesgo y en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Phesgo.

**2.5.4 Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años.

**2.5.5 Uso en geriatría**

No se han observado diferencias generales en la eficacia y la seguridad de Phesgo en pacientes de  $\geq 65$  ( $n = 26$ ) y  $< 65$  años de edad ( $n = 222$ ).

Sin embargo, con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab, la incidencia de los siguientes eventos adversos (EA) de cualquier grado fue al menos un 5 % superior en los pacientes con  $\geq 65$  años de edad ( $n = 418$ ), en comparación con los pacientes  $< 65$  años ( $n = 2926$ ): apetito disminuido, anemia, peso disminuido, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea.

**2.5.6 Disfunción renal**

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

**2.5.7 Disfunción hepática**

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática.

**2.6 REACCIONES ADVERSAS**

**2.6.1 Ensayos clínicos**

**Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo ( $n = 248$ ) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. ( $n = 252$ ), en combinación con quimioterapia (neoadyuvante) y sin quimioterapia (adyuvante). En la Tabla 3 se presenta información detallada sobre las reacciones adversas (RA) notificadas con Phesgo.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) notificadas en pacientes tratados con Phesgo fueron las siguientes: diarrea, reacción en el lugar de la inyección, astenia, fatiga (cansancio), erupción, sequedad de piel, mialgia, artralgia, neutropenia y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) notificados en pacientes tratados con Phesgo fueron los siguientes: neutropenia febril, insuficiencia cardiaca, sepsis neutropénica y recuento de neutrófilos disminuido.

Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab: alopecia, 79 % frente al 73 %; mialgia, 27,0 % frente a 20,6 % y disnea, 12,1 % frente al 6 %.

**Lista tabulada de las reacciones adversas**

En este apartado 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 ( $< 1/10\ 000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 3** Resumen de las reacciones adversas al medicamento notificadas para Phesgo en el estudio FEDERICA

	N = 248	
	Phesgo + quimioterapia	Phesgo en monoterapia

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

<b>Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado</b>	Cualquier grado	Grados 3-4 (%)	Categoría de frecuencia	Cualquier grado	Grados 3-4 (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Neutropenia	21,4	14,5	Muy frecuente	5,6	0,8	Frecuente
Anemia	33,5	1,2	Muy frecuente	6,9	0,4	Frecuente
Neutropenia febril	6,5	6,5	Frecuente	0	0	Desconocida
Leucopenia	8,1	2,8	Frecuente	4,0	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>						
Disfunción del ventrículo izquierdo	0,4	0	Poco frecuente	0,8	0	Poco frecuente
Insuficiencia cardiaca	0,8	0,4	Poco frecuente	1,2	0,8	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>						
Aumento del lagrimeo	5,2	0,4	Frecuente	0,4	0	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	59,7	6,5	Muy frecuente	17,3	0	Muy frecuente
Náuseas	60,1	1,6	Muy frecuente	6,0	0	Frecuente
Vómitos	19,0	0,8	Muy frecuente	2,4	0	Frecuente
Estomatitis	24,6	0,8	Muy frecuente	1,6	0	Frecuente
Estreñimiento	21,8	0	Muy frecuente	2,4	0	Frecuente

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Dispepsia	12,5	0	Muy frecuente	3,6	0	Frecuente
Dolor abdominal	7,3	0,4	Frecuente	2,4	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Fatiga	25,8	2,0	Muy frecuente	6,9	0	Frecuente
Inflamación de mucosas	15,7	0,8	Muy frecuente	0,4	0	Poco frecuente
Astenia	29,4	0,8	Muy frecuente	10,9	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	10,5	0	Muy frecuente	3,6	0	Frecuente
Edema periférico	6,0	0	Frecuente	3,2	0	Frecuente
Reacción en el lugar de la inyección	6,9	0	Frecuente	13,3	0	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>						
Hipersensibilidad	0,4	0	Poco frecuente	0	0	Desconocida
Hipersensibilidad al fármaco	0,4	0	Poco frecuente	0,4	0	Poco frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Rinofaringitis	6,9	0	Frecuente	6,9	0	Frecuente
Infección respiratoria de vías altas	8,9	0	Frecuente	6,5	0	Frecuente
Paroniquia	5,6	0,4	Frecuente	2,8	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Apetito disminuido	15,7	0,8	Muy frecuente	2,0	0	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Artralgia	13,3	0	Muy frecuente	19,4	0	Muy frecuente
Mialgia	20,2	0,4	Muy frecuente	8,5	0	Frecuente
Dolor en una extremidad	3,2	0	Frecuente	6,5	0	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Disgeusia	16,5	0	Muy frecuente	1,6	0	Frecuente
Cefalea	14,1	0	Muy frecuente	7,3	0	Frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	14,9	0,8	Muy frecuente	2,4	0	Frecuente
Neuropatía periférica	10,1	0,4	Muy frecuente	3,6	0	Frecuente
Mareo	6	0	Frecuente	8,1	0	Frecuente
Parestesia	7,7	0,8	Frecuente	2,8	0	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	13,3	0	Muy frecuente	5,2	0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Epistaxis	10,9	0	Muy frecuente	2,4	0	Frecuente
Tos	12,9	0,4	Muy frecuente	4,8	0	Frecuente

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Disnea	9,3	0,4	Muy frecuente	2,8	0,4	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Alopecia	78,6	0	Muy frecuente	0,4	0	Poco frecuente
Erupción	10,9	0,4	Muy frecuente	8,1	0	Frecuente
Trastorno ungueal	5,2	0	Frecuente	2,0	0	Frecuente
Prurito	2,4	0	Frecuente	9,7	0	Frecuente
Piel seca	12,5	0,4	Muy frecuente	3,2	0	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>						
Sofoco	5,2	0	Frecuente	11,3	0	Muy frecuente

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales ( $n = 3344$ ):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm ( $n = 453$ ).
- NEOSPHERE ( $n = 309$ ) y TRYPHAENA ( $n = 218$ ), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina ( $n = 2364$ ).

Consulte en la ficha técnica de Perjeta el perfil de seguridad del pertuzumab.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

**Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos**

**Disfunción del ventrículo izquierdo**

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v en el periodo de tratamiento neoadyuvante. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Las incidencias de insuficiencia cardíaca sintomática con disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al inicio y hasta un valor <50 % fueron similares en los periodos de tratamiento adyuvante y de seguimiento. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0 de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,4 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. en el periodo de tratamiento neoadyuvante; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado. Las incidencias de disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % (confirmado por la FEVI secundaria) fueron similares en el periodo de tratamiento adyuvante. En el periodo de seguimiento, el 3,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa y el 1,6 % de los tratados con Phesgo presentaron este tipo de eventos cardíacos.

**Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión**

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 10,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. en el periodo de tratamiento neoadyuvante. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0 % de los pacientes tratados con Phesgo y en el 1,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa en el periodo de tratamiento adyuvante.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 6,9 % y en el 12,1 % de los pacientes tratados con Phesgo en el periodo de tratamiento neoadyuvante y en el periodo de tratamiento adyuvante, respectivamente; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

**Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia**

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,2 % en los pacientes tratados con Phesgo y del 0,8 % en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). En el periodo de tratamiento neoadyuvante, el 0,4 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa presentaron hipersensibilidad al fármaco y el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo presentaron hipersensibilidad. En el periodo de tratamiento adyuvante, el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo presentaron hipersensibilidad al fármaco.

**Alteraciones analíticas**

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v. en el periodo de tratamiento neoadyuvante y fueron significativamente menores en el periodo de tratamiento adyuvante.

**Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)**

Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

**2.6.2 Experiencia poscomercialización**

No procede

**2.7 SOBREDOSIS**

No existe experiencia acerca de la sobredosis de Phesgo en ensayos clínicos en el ser humano. La mayor dosis de Phesgo estudiada es de 1200 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab.

**2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

#### **Pertuzumab intravenoso**

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas 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 de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios 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.

#### **Trastuzumab intravenoso**

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

**3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

**3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

**3.1.1 Mecanismo de acción**

El pertuzumab y el trastuzumab son anticuerpos monoclonales (inmunoglobulina [Ig]G1κ) recombinantes humanizados que actúan específicamente en el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también conocido como c-erbB-2), una glicoproteína transmembranaria con actividad tirosina-cinasa intrínseca. El pertuzumab y el trastuzumab se unen a diferentes epítomos de HER2, los subdominios II y IV, respectivamente, sin competir entre sí, y tienen mecanismos complementarios de interferencia en la transducción de señales de HER2. Esto da lugar a un aumento de la actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* cuando el pertuzumab y el trastuzumab se administran en combinación.

Además, la porción Fc de ambas secuencias estructurales de IgG1 proporciona una activación potente de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). *In vitro*, la CCDA del pertuzumab y del trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas con sobreexpresión de HER2 en comparación con las células cancerosas sin sobreexpresión de HER2.

**3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia**

En este apartado se presenta la experiencia clínica con Phesgo y con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente y metastásico. En todos los ensayos que se describen a continuación, la sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ en un análisis de IHQ o un índice de amplificación  $\geq 2,0$  en un análisis de ISH.

**Cáncer de mama incipiente**

**Combinación de dosis fijas de pertuzumab y trastuzumab Phesgo**

**ESTUDIO FEDERICA, WO40324**

FEDERICA es un estudio multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento realizado en 500 pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente operable o cáncer de mama localmente avanzado (incluido el inflamatorio) con un tamaño tumoral  $>2$  cm o con afectación ganglionar en el contexto de tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con

## Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574) CDS 4.0

administración concomitante de 4 ciclos de Phesgo o pertuzumab y trastuzumab i.v. durante los ciclos 5-8. Para cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas quimioterápicos neoadyuvantes:

- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) cada 2 semanas y a continuación paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) una vez por semana durante 12 semanas;
- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas seguidos por 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en el primer ciclo y luego 100 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores según el criterio del investigador) cada 3 semanas.

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes continuaron el tratamiento con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. según el esquema terapéutico previo a la intervención quirúrgica, durante otros 14 ciclos, hasta completar 18 ciclos de tratamiento dirigido contra HER2. Los pacientes también recibieron radioterapia y tratamiento endocrino adyuvantes según la práctica local. En el contexto del tratamiento adyuvante, se permitió la sustitución del trastuzumab i.v. por trastuzumab subcutáneo (s.c.) según el criterio del investigador. Se administró tratamiento dirigido contra HER2 cada 3 semanas según se indica en la tabla 4:

**Tabla 4: Posología y administración de Phesgo, pertuzumab i.v., trastuzumab i.v. y trastuzumab s.c.**

Medicación	Administración	Dosis	
		De carga	De mantenimiento
Phesgo	Inyección s.c.	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Infusión i.v.	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Infusión i.v.	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Inyección s.c.	600 mg	

El estudio FEDERICA se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad de la C<sub>min</sub> sérica de pertuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) del pertuzumab incluido en Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. (criterio principal de valoración). Los criterios secundarios clave de valoración en el momento del análisis principal fueron la ausencia de inferioridad de la C<sub>min</sub> sérica de trastuzumab del ciclo 7 del trastuzumab incluido en Phesgo en comparación con el trastuzumab i.v., y criterios de valoración de la seguridad y la eficacia (respuesta completa anatomopatológica total [RCapt]). Otros criterios secundarios de valoración fueron la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos (SVSCI, SVSCI incluidos segundos cánceres primarios no mamarios, SVSE, SVSE incluidos segundos cánceres primarios no mamarios, ISRC y SVG). Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento, y la mediana de la edad de los pacientes tratados en el estudio fue de 51 años. La mayoría de los pacientes tenían cáncer con receptores hormonales (61,2 %), tenían afectación ganglionar (57,6%) y eran blancos (65,8 %).

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Se demostró la ausencia de inferioridad de la exposición al pertuzumab y al trastuzumab de Phesgo (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). El análisis del criterio secundario de valoración de la eficacia de la RCapt, definida como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y la axila (ypT0/is, ypN0), se presenta en la tabla 5. Los análisis de los resultados clínicos secundarios a largo plazo se presentan también en la Tabla 5.

**Tabla 5: Resumen de la eficacia (población IDT)**

Parámetro	Phesgo (n = 248)	Pertuzumab + trastuzumab i.v. (n = 252)
Respuesta completa anatomopatológica total (RCapt (ypT0/is, ypN0))	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
IC 95 % exacto de la tasa de RCapt <sup>1</sup>	(53,28, 65,84)	(52,18, 65,64)
Diferencia de la tasa de RCapt (grupo de pertuzumab s.c. menos grupo de pertuzumab i.v.)	0,15	
IC95 % de la diferencia entre las tasas de RCapt <sup>2</sup>	-8,67 a 8,97	

<b>Resultados clínicos a largo plazo<sup>3</sup></b>		
<b>Supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI)</b>		
N	234	239
Pacientes con eventos (%)	26 (11,1 %)	23 (9,6 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,20 (0,68, 2,11)	
Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	89,9 (85,9, 93,8)	90,7 (86,9, 94,5)
<b>SVSCI incluidos segundos cánceres primarios no mamaros</b>		
N	234	239
Pacientes con eventos (%)	28 (12,0 %)	26 (10,9 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,15 (0,68, 1,97)	
Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	88,5 (84,4, 92,7)	89,4 (85,4, 93,4)
<b>Supervivencia sin eventos (SVSE)</b>		
N	248	252
Pacientes con eventos (%)	32 (12,9 %)	29 (11,5 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,20 (0,72, 1,98)	

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	88,3 (84,2, 92,4)	89,8 (86,0, 93,6)
<b>SVSE incluidos segundos cánceres primarios no mamarios</b>		
N	248	252
Pacientes con eventos (%)	34 (13,7 %)	32 (12,7 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,16 (0,71, 1,88)	
Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	87,0 (82,8, 91,3)	88,5 (84,5, 92,5)
<b>Intervalo sin recidiva del cáncer (ISRC)</b>		
N	248	252
Pacientes con eventos (%)	19 (7,7 %)	18 (7,1 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,17 (0,61, 2,24)	
Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	93,2 (90,0, 96,4)	93,8 (90,7, 96,8)
<b>Supervivencia global (SVG)</b>		
N	248	252
Pacientes con el evento (%)	14 (5,6 %)	12 (4,8 %)
Cociente de riesgos instantáneos <sup>4</sup> (IC95%)	1,26 (0,58, 2,72)	
Tasa sin eventos a los 3 años <sup>5</sup> (IC95%)	95,8 (93,3, 98,4)	96,7 (94,5, 99,0)

<sup>1</sup> Intervalo de confianza para una muestra binomial mediante el método de Pearson-Clopper.

<sup>2</sup> En este cálculo se usó la corrección por continuidad de Hauck y Anderson.

<sup>3</sup> Análisis final, fecha de corte para la inclusión de datos clínicos 2 de junio de 2023, mediana de seguimiento de 51 meses.

<sup>4</sup> Todos los análisis se estratificaron en función del estado del receptor hormonal central, el estadio clínico y el tipo de quimioterapia.

<sup>5</sup> La tasa de pacientes sin eventos a los 3 años se calculó a partir de estimaciones de Kaplan–Meier.

En general, los resultados fueron comparables en los dos grupos de tratamiento en lo que respecta a todos los parámetros de eficacia.

**Pertuzumab y trastuzumab i.v.**

***Tratamiento neoadyuvante***

**ESTUDIO NEOSPHERE (WO20697)**

El estudio NEOSPHERE es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y aleatorizado realizado en 417 pacientes con cáncer de mama HER2+ operable, localmente avanzado o inflamatorio (T2-4d) para los que se había programado tratamiento neoadyuvante. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran alguno de los siguientes esquemas de tratamiento neoadyuvante antes del tratamiento quirúrgico: trastuzumab más docetaxel, pertuzumab más trastuzumab y docetaxel, pertuzumab más trastuzumab, o pertuzumab

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574) CDS 4.0**

más docetaxel. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la existencia de un resultado positivo en el análisis de receptores de estrógenos (RE) o receptores de progesterona (RPg).

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v., tal como se indica en la tabla 4, durante 4 ciclos. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicina (90 mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) administrados por vía i.v. cada 3 semanas y trastuzumab administrado por vía i.v. cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Los pacientes del grupo de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel recibieron docetaxel cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de recibir FEC tras la intervención quirúrgica, de modo que todos los pacientes recibieron dosis acumuladas equivalentes de los antineoplásicos y de trastuzumab.

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa de respuesta completa anatomopatológica en la mama (RCapm) (ypT0/is). Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (solo T2-3), la supervivencia sin cáncer (SVSC) y la supervivencia sin progresión (SVSP). Otras tasas de respuesta completa anatomopatológica (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 los pacientes eran de raza blanca [71 %]) y todas eran mujeres. En general, el 7 % de los 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 los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con receptores hormonales (definidos como aquellos con un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos).

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 6. Se observó una mejoría de trascendencia clínica y estadísticamente significativa de la tasa de RCap (ypT0/is) en los pacientes que recibieron pertuzumab más trastuzumab y docetaxel en comparación con las que recibieron trastuzumab y docetaxel (45,8 % frente al 29,0 %; p = 0,0141). Se observó un patrón de resultados coherente independientemente de la definición de la RCap.

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

## **ESTUDIO TRYPHAENA (BO22280)**

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

TRYPHAENA es un estudio clínico de fase II, multicéntrico y aleatorizado realizado en 225 pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d). Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran alguno de los siguientes tres esquemas neoadyuvantes antes del tratamiento quirúrgico: 3 ciclos de FEC y a continuación 3 ciclos de docetaxel, todos en combinación con pertuzumab y trastuzumab; 3 ciclos de FEC solo y a continuación 3 ciclos de docetaxel y trastuzumab en combinación con pertuzumab; o 6 ciclos de TCH en combinación con pertuzumab. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la existencia de un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. El 5-fluorouracilo ( $500 \text{ mg/m}^2$ ), la epirubicina ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) y la ciclofosfamida ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 3 ciclos. El docetaxel se administró en una dosis inicial de  $75 \text{ mg/m}^2$  en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de un aumento escalonado hasta  $100 \text{ mg/m}^2$  según el criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien. Sin embargo, en el grupo del pertuzumab en combinación con TCH, el docetaxel se administró por vía i.v. en dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$  sin permitir el aumento escalonado de la dosis, y se administró carboplatino (ABC: 6) por vía i.v. cada 3 semanas. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron trastuzumab por vía i.v. cada 3 semanas, hasta completar 1 año de tratamiento.

El criterio principal de valoración de este estudio fue la seguridad para la función cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la tasa de RCapm (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; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [77 %]) y todas eran mujeres. El 6 % de los 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 los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos.

Se observaron tasas elevadas de RCap en los 3 grupos de tratamiento (v. tabla 6). Se observó un patrón de resultados coherente independientemente de la definición de la 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 (46,2-50,0 % y 65,0-83,8 % respectivamente).

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

**Tabla 6: 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 %] <sup>1</sup>	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Diferencia en las tasas de RCap <sup>2</sup> [IC95 %] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	n. p.	n. p.	n. p.
Valor de p (con corrección de Simes de la prueba de CMH) <sup>4</sup>		0,0141 (frente a T+D)	0,0198 (frente a T+D)	0,0030 (frente a Ptz+T+D)	n. p.	n. p.	n. p.
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 <sup>5</sup>	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

**Explicación de las abreviaturas (tabla 6):** T: trastuzumab; D: docetaxel; Ptz: pertuzumab; 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 de la diferencia de dos tasas mediante el método de Hauck-Anderson.
4. Valor de p en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con ajuste por multiplicidad de Simes.
5. La respuesta clínica representa a los pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP durante el periodo de tratamiento neoadyuvante (en la lesión mamaria primaria).

**ESTUDIO BERENICE (WO29217)**

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

El estudio BERENICE es un ensayo de fase II multicéntrico, multinacional, no aleatorizado y sin enmascaramiento realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. A los pacientes a los que se consideró aptos para recibir tratamiento neoadyuvante con trastuzumab 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 pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel.

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

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. La doxorubicina en dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. y la ciclofosfamida en dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> por vía i.v. cada semana durante 12 semanas (ciclos 5-8), con pertuzumab y trastuzumab cada 3 semanas durante los ciclos 5-8 (desde el inicio del tratamiento con paclitaxel; 4 ciclos de pertuzumab y trastuzumab en total durante el periodo de tratamiento neoadyuvante). El 5-fluorouracilo (500 mg/m<sup>2</sup>), la epirubicina (100 mg/m<sup>2</sup>) y la ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de un aumento escalonado hasta 100 mg/m<sup>2</sup>, según el criterio del investigador, si se toleraba bien la dosis inicial. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron pertuzumab y trastuzumab, administrados por vía i.v. cada 3 semanas, hasta completar 1 año de tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la seguridad para la función cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los principales criterios secundarios de valoración 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 la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos (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, salvo uno, eran mujeres. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes (64,3 % [*n* = 128] en la cohorte A y 61,7 % [*n* = 124] en la cohorte B) tenían tumores con receptores hormonales.

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574) CDS 4.0**

Se observaron tasas de RCap 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).

### ***Tratamiento adyuvante***

#### **ESTUDIO APHINITY (BO25126)**

El estudio APHINITY es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente a los que se extirpó el tumor primario antes de la aleatorización. Después se asignó aleatoriamente a los pacientes al tratamiento con pertuzumab o al placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia adyuvantes. Con cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia, que incluían o no 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.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4, comenzando el día 1 del primer ciclo del esquema terapéutico con 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 no controlables 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 pautas clínicas locales.

El criterio 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 una recidiva ipsilateral local o regional del cáncer de mama invasivo, metástasis a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, o hasta el fallecimiento 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

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

99 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los 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 fallecimiento en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir pertuzumab, en comparación con los asignados aleatoriamente a recibir el placebo.

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio APHINITY se resumen en la tabla 7 y en las figuras 1 y 2.

**Tabla 7: Eficacia global (población IDT)**

	<b>Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N = 2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + quimioterapia N = 2404</b>
<b><i>Criterio principal de valoración</i></b>		
<b>Supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI)</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [IC95 %]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> )	0,0446	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<b><i>Criterios secundarios de valoración<sup>1</sup></i></b>		
<b>SVSCI, incluidos segundos cánceres primarios no mamarios</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [IC95 %]	0,82 [0,68, 0,99]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> )	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
<b>Supervivencia sin cáncer (SVSC)</b>		
N.º (%) de pacientes con eventos	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [IC95 %]	0,81 [0,67, 0,98]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> )	0,0327	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
<b>Supervivencia global (SVG)<sup>4</sup></b>		

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

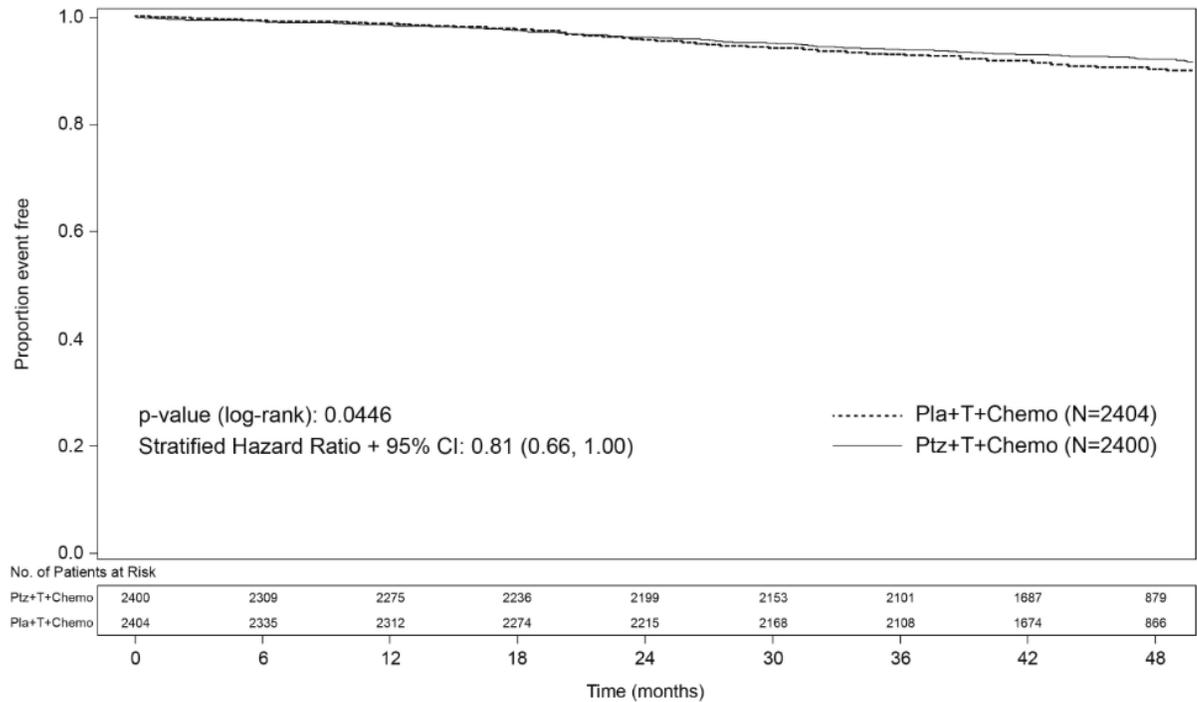
	<b>Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N = 2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + quimioterapia N = 2404</b>
N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC95 %] Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> ) Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	80 (3,3 %) 0,89 [0,66, 1,21] 0,4673 97,7 [97,0, 98,3]	89 (3,7 %) 0,89 [0,66, 1,21] 0,4673 97,7 [97,1, 98,3]
<b>Intervalo sin recidiva (ISR)</b> N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC95 %] Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> ) Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	138 (5,8 %) 0,79 [0,63, 0,99] 0,0430 95,2 [94,3, 96,1]	173 (7,2 %) 0,79 [0,63, 0,99] 0,0430 94,3 [93,3, 95,2]
<b>Intervalo sin metástasis a distancia (ISMD)</b> N.º (%) de pacientes con eventos HR [IC95 %] Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada <sup>2</sup> ) Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años <sup>3</sup> [IC95 %]	119 (5,0 %) 0,82 [0,64, 1,04] 0,1007 95,7 [94,9, 96,5]	145 (6,0 %) 0,82 [0,64, 1,04] 0,1007 95,1 [94,3, 96,0]

**Explicación de las abreviaturas (tabla 7):** HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalos de confianza.

1. Se analizaron jerárquicamente todos los criterios secundarios de valoración, salvo el ISR y el ISMD.
2. Todos los análisis se estratificaron en función del estado respecto a la afectación ganglionar, la versión del protocolo, el resultado en el análisis de receptores hormonales en un laboratorio central 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 and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer invasivo**



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *p-value (log-rank)*: Valor de p (prueba del orden logarítmico); *Stratified Hazard Ratio*: Cociente de riesgos instantáneos estratificado; *95% CI*; IC95%; *Chemo*: Quimio; *No. of Patients at Risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Time (months)*: Tiempo (meses).

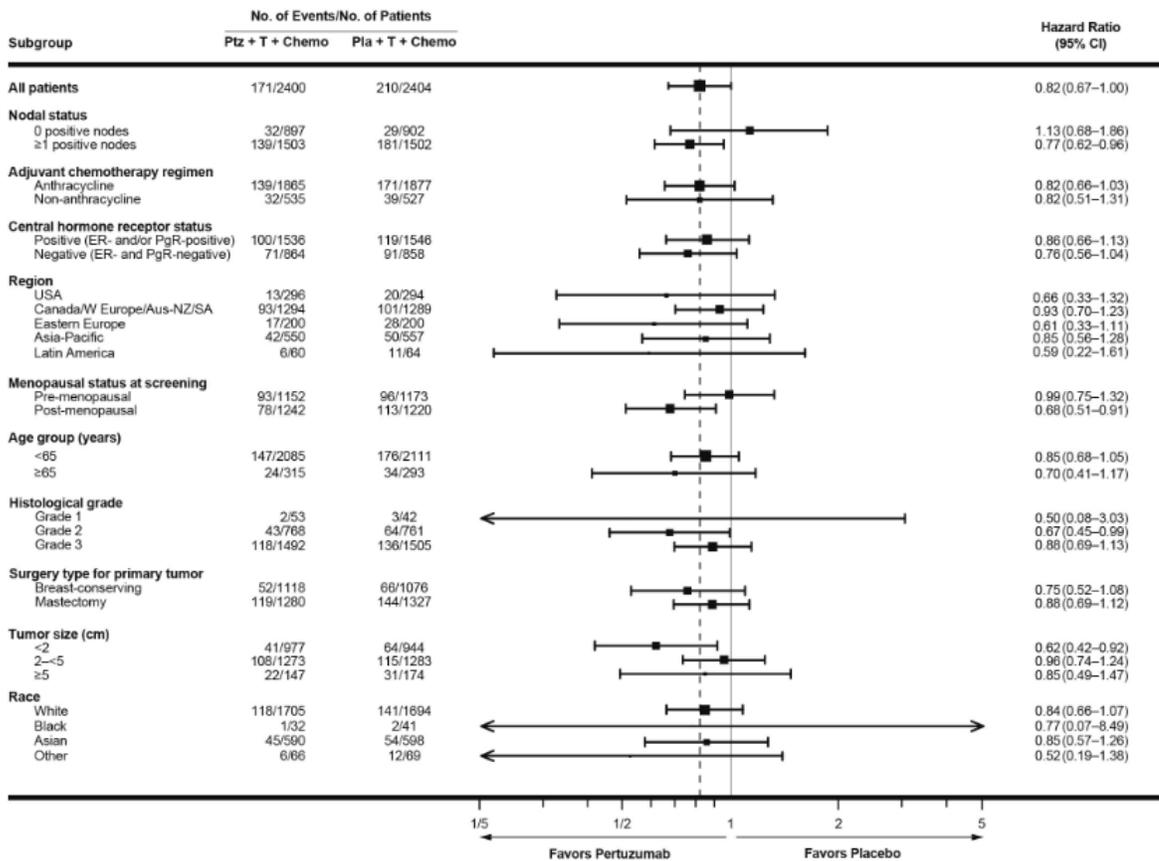
La estimación de la SVSCI a los 4 años fue del 92,3 % en el grupo tratado con pertuzumab y del 90,6 % en el grupo del placebo. En el momento de la estimación, la mediana del seguimiento era de 45,4 meses.

*Resultados del análisis de subgrupos*

Se observaron resultados coherentes en la mayoría de los subgrupos preespecificados de pacientes. Los beneficios del pertuzumab 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 (v. la figura 2 a continuación).

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

**Figura 2: Gráfico de bosque de la supervivencia sin enfermedad invasiva por subgrupo**



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Subgroup*: Subgrupo; *No. of Events*: N.º de eventos; *No. of Patients*: N.º de pacientes; *Hazard Ratio*: Cociente de riesgos instantáneos; *95%CI*: IC95 %; *Chemo*: Quimio; *All patients*: Todos los pacientes; *Nodal status*: Afectación ganglionar; *positive nodes*: ganglios afectados; *Adjuvant chemotherapy regimen*: Esquema quimioterápico adyuvante; *Anthracycline*: Con atraciclina; *Non-anthracycline*: Sin antraciclina; *Central hormone receptor status*: Resultado en el análisis de receptores hormonales en un laboratorio central; *Positive (ER- and/or PgR-positive)*: Resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos; *Negative (ER- and PgR-negative)*: Resultado negativo en el análisis de RE y RPg; *Region*: Región geográfica; *Canada/W Europe/Aus-NZ/SA*: Canadá/Europa Occidental/Australia-NZ/SA; *Eastern Europe*: Europa Oriental; *Asia-Pacific*: Asia-Pacífico; *Latin America*: Latinoamérica; *Menopausal status at screening*: Clasificación respecto a la menopausia; *Pre-menopausal*: Premenopáusicas; *Post-menopausal*: Postmenopáusicas; *Age group*: Grupo de edad; *Histological grade*: Grado de malignidad histopatológica; *Grade*: Grado (de malignidad); *Surgery type for primary tumor*: Tipo de cirugía escogida 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.

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 %

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab 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 98,4 % a los 3 años y del 96,2 % frente al 96,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente.

#### *Resultados percibidos por los pacientes (RPP)*

Entre los criterios secundarios de valoración se encontraban la evaluación del estado general de salud, el funcionamiento de rol y el funcionamiento físico, y los efectos secundarios del tratamiento percibidos por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-BR23 de la EORTC. En los análisis de los resultados percibidos por los pacientes, una diferencia de 10 puntos se consideró de trascendencia clínica.

Las puntuaciones de los pacientes sobre el funcionamiento físico, el estado general de salud y la diarrea mostraron una variación de trascendencia clínica durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La media de la disminución respecto al inicio del estudio en ese momento en la puntuación del funcionamiento físico fue de -10,7 (IC95 %: -11,4, -10,0) en el grupo del pertuzumab 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 del pertuzumab y de -10,2 (IC95 %: -11,1, -9,2) en el grupo del placebo. La variación en los síntomas de diarrea consistió en un aumento hasta +22,3 (IC95 %: 21,0, 23,6) en el grupo del pertuzumab 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 se recuperaron hasta la situación inicial después del tratamiento anti-HER2 en el grupo del pertuzumab. La adición del pertuzumab al trastuzumab más quimioterapia no afectó al funcionamiento de rol general de los pacientes en el transcurso del estudio.

#### **Cáncer de mama metastásico**

#### **ESTUDIO CLEOPATRA (WO20698)**

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

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

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. Los pacientes fueron tratados con pertuzumab y trastuzumab hasta la progresión del cáncer, la retirada del consentimiento o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> 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, se podía realizar un aumento escalonado de la dosis hasta 100 mg/m<sup>2</sup> según el criterio del investigador. En el momento de realizar el análisis principal, la media del número de ciclos de tratamiento del estudio recibidos fue de 16,2 en el grupo del placebo y de 19,9 en el grupo tratado con pertuzumab.

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin progresión (SVSP) evaluada por una entidad independiente de evaluación (EIE) y definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión del cáncer o el fallecimiento (por cualquier causa), siempre que dicho fallecimiento tuviera lugar en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SVG), la SVSP (evaluada por el investigador), la tasa de respuesta objetiva (TRO), 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 con un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos) y cerca de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido previamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47,3 %] en el grupo del placebo y 184 pacientes [45,8 %] en el grupo tratado con pertuzumab). 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 %)

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

del grupo tratado con pertuzumab presentaban una progresión del cáncer confirmada por la EIE o habían fallecido en las 18 semanas siguientes a la última evaluación del tumor.

En el momento del análisis principal, el estudio CLEOPATRA evidenció una mejoría estadísticamente significativa de la SVSP evaluada por la EIE (HR: 0,62; IC95 %: 0,51-0,75;  $p < 0,0001$ ) en el grupo tratado con pertuzumab 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 de 18,5 meses en el grupo tratado con pertuzumab) (v. figura 3). Los resultados de la SVSP evaluada por el investigador fueron comparables a los de la SVSP evaluada por la EIE (la mediana de la SVSP fue de 12,4 meses con el placebo y de 18,5 meses con el pertuzumab) (v. tabla 8). Se obtuvieron resultados coherentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluidos 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 previo (figura 4).

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el ensayo CLEOPATRA se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8: Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio CLEOPATRA**

<b>Parámetro</b>	<b>Placebo + trastuzumab + docetaxel <i>n</i> = 406</b>	<b>Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel <i>n</i> = 402</b>	<b>HR (IC95 %)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Criterio principal de valoración</b>				
<b>Supervivencia sin progresión (revisión de la EIE)</b>				
<b>N.º de pacientes con un evento Mediana (meses)</b>	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

<b>Criterios secundarios de valoración</b>				
<b>Supervivencia global (análisis final de la SVG)</b>				
<b>N.º de pacientes con un evento*</b>	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
<b>Mediana (meses)</b>	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
<b>Supervivencia sin progresión (evaluación del investigador)</b>				
<b>N.º de pacientes con un evento</b>	250 (61,6 %)	201 (50,0 %)	0,65	<0,0001
<b>Mediana (meses)</b>	12,4	18,5	[0,54; 0,78]	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b>				
<b>N.º de pacientes con un evento</b>	336	343	Diferencia en	0,0011
<b>Pacientes con respuesta**</b>	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	<b>la TRO:</b>	
<b>IC95 % de la TRO</b>	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	<b>10,8 %</b>	
<b>Respuesta completa (RC)</b>	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	<b>[4,2, 17,5] %</b>	
<b>Respuesta parcial (RP)</b>	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
<b>Cáncer estable (CE)</b>	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
<b>Progresión del cáncer (PC)</b>	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
<b>Duración de la respuesta ^</b>				
<b>n =</b>	233	275		
<b>Mediana (semanas)</b>	54,1	87,6		
<b>IC95 % de la mediana</b>	[46; 64]	[71; 106]		

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

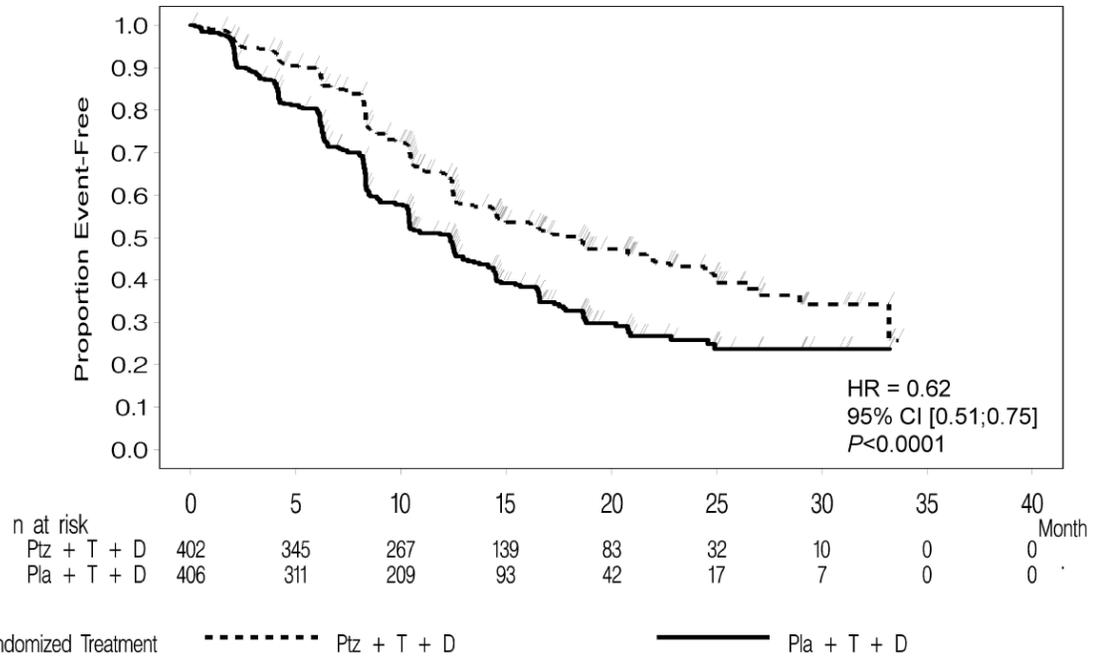
\*\* Pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP confirmada según los criterios RECIST.

^ 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 la EIE.

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por la EIE**

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

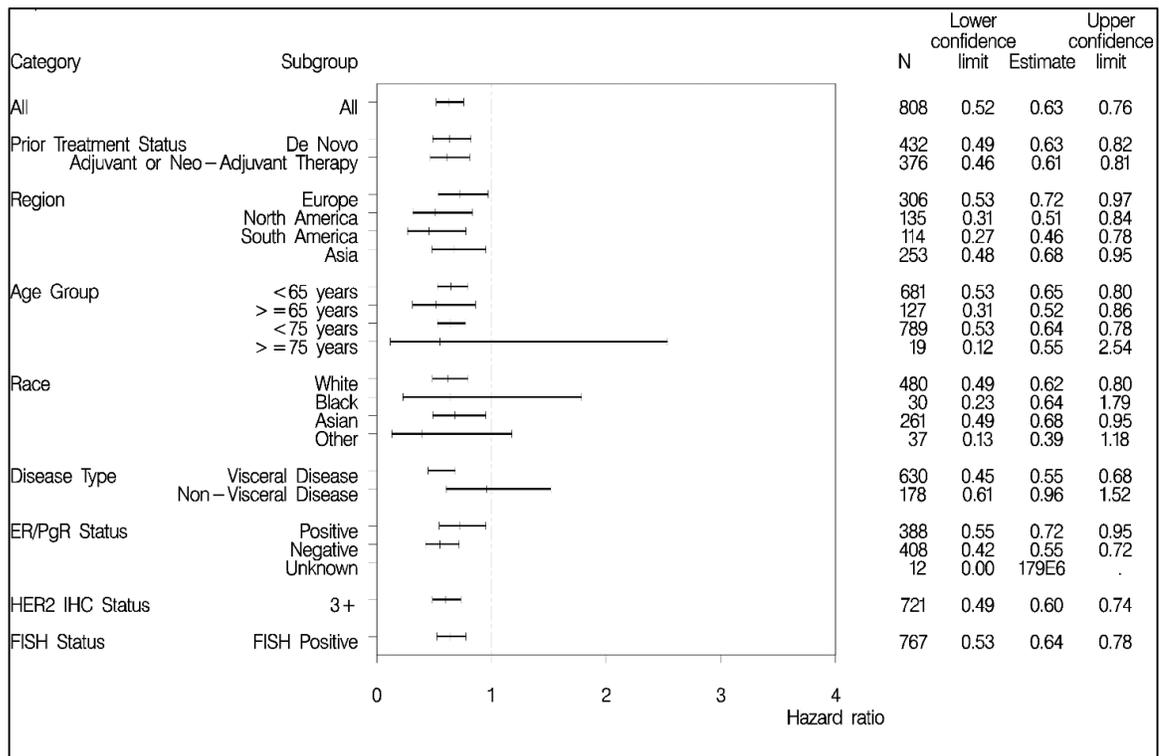


D: docetaxel; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *95% CI*; IC95%; *n at risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Month*: Mes; *Randomized Treatment*: Asignados aleatoriamente al tratamiento con.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

**Figura 4: Supervivencia sin progresión evaluada por la EIE, por subgrupos de pacientes**



De arriba abajo: *Category*: Categoría; *Subgroup*: Subgrupo; *Lower confidence limit*: Límite inferior del intervalo de confianza; *Estimate*: Calculado; *Upper confidence limit*: Límite superior del intervalo de confianza; *All*: Todos los pacientes; *Prior Treatment Status*: Existencia de un tratamiento previo; *De novo*: Sin tratamiento previo; *Adjuvant or Neo-adjuvant Therapy*: Con tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo; *Region*: Región geográfica; *Europe*: Europa; *North America*: Norteamérica; *South America*: Sudamérica; *Age group*: Grupo de edad; *years*: años; *Race*: Raza; *White*: Blanca; *Black*: Negra; *Asian*: Asiática; *Other*: Otras. *Disease Type*: Tipo de cáncer; *Visceral Disease*: Con metástasis viscerales; *Non-visceral Disease*: Sin metástasis viscerales; *ER/PgR Status*: Resultado en el análisis de RE y RPg; *Positive*: Positivo; *Negative*: Negativo; *Unknown*: Desconocido; *HER2 IHC Status*: Resultado en el análisis de IHQ de HER2; *FISH Status*: Resultado en el análisis de FISH; *FISH Positive*: Positivo en el análisis de FISH; *Hazard ratio*: Cociente de riesgos instantáneos.

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

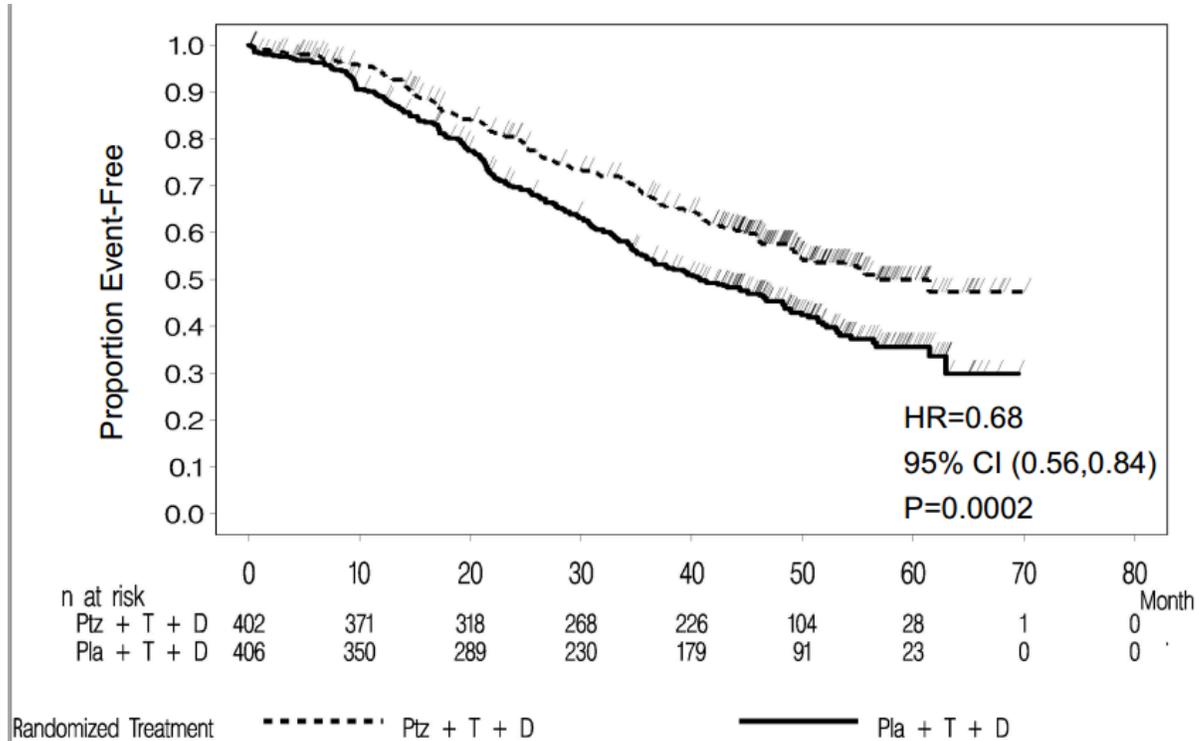
Un análisis provisional de la SVG, realizado 1 año después del análisis principal de la eficacia, evidenció un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SVG a favor del grupo tratado con pertuzumab (HR: 0,66; p = 0,0008, prueba del orden logarítmico). La mediana del tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue de 37,6 meses en el grupo del placebo y aún no se había alcanzado en el grupo tratado con pertuzumab.

Se realizó el análisis final de la SVG cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo del placebo y 168 en el grupo tratado con pertuzumab). El beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SVG a favor del grupo tratado con

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

pertuzumab 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 tratado con pertuzumab (v. tabla 8, figura 5).

**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global**



D: docetaxel; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *95% CI*; *IC95%*; *n at risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Month*: Mes; *Randomized Treatment*: Asignados aleatoriamente al tratamiento con.

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 pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel que en los tratados solo con trastuzumab y docetaxel (HR: 0,78, IC95 %: 0,65; 0,94).

**PHranceSCa (MO40628)**

En el estudio MO40628 se investigó la seguridad del cambio del pertuzumab y el trastuzumab i.v. por Phesgo (y viceversa) con el objetivo principal de evaluar las

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

preferencias de los pacientes por Phesgo. Un total de 160 pacientes fueron incluidos en este estudio cruzado de 2 grupos: 80 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo A (3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab i.v. seguidos por 3 ciclos de Phesgo) y 80 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo B (3 ciclos de Phesgo seguidos por 3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab i.v.). Después de esto, los pacientes podían elegir si mantenían el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. o con Phesgo hasta completar un total de 18 ciclos de tratamiento dirigido contra HER2.

En el análisis principal, 136 de 160 pacientes (85%) indicaron que preferían la administración s.c. de Phesgo en lugar del pertuzumab y el trastuzumab por vía i.v., y la razón más frecuente era que la administración requería pasar menos tiempo en el consultorio. Veintidós de 160 pacientes (14%) señalaron que preferían la administración de pertuzumab y trastuzumab por vía i.v. en lugar de Phesgo, y la razón más frecuente era que se sentían más cómodos durante la administración. Dos de 160 pacientes (1%) no preferían una vía de administración respecto a la otra.

Entre los pacientes del grupo A, la incidencia de EA fue similar cuando se pasó del pertuzumab y el trastuzumab i.v. a Phesgo. En el grupo A, la incidencia de EA durante los ciclos 1-3 (i.v.) fue del 77,5 % en comparación con los ciclos 4-6 (s.c.), con una incidencia del 72,5 %. En el grupo B, la incidencia de EA durante los ciclos 1-3 (s.c.) fue del 77,5 % en comparación con los ciclos 4-6 (i.v.), con una incidencia del 63,8 %. El número total de eventos fue mayor durante los ciclos 1-3 que durante los ciclos 4-6, independientemente del tratamiento administrado.

### **3.1.3 Inmunogenicidad**

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Phesgo.

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 momento de recogida de las mismas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra Phesgo con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

En el estudio FEDERICA, la incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra el pertuzumab y contra el trastuzumab fue del 10,6 % (26/245) y 0,4 % (1/245), respectivamente, en pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. Entre los pacientes con resultado positivo en la prueba de anticuerpos anti-pertuzumab, se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab en tres pacientes.

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

La incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra el pertuzumab, el trastuzumab y la vorhialuronidasa  $\alpha$  fue del 12,9 % (31/241), 2,1 % (5/241) y 6,3 % (15/238), respectivamente, en los pacientes tratados con Phesgo. Entre estos pacientes, se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab en dos pacientes, y anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en un paciente. Se desconoce la trascendencia clínica de la evolución posterior al tratamiento con Phesgo de los anticuerpos contra el pertuzumab, el trastuzumab o la vorhialuronidasa  $\alpha$ .

### **3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La exposición al pertuzumab y al trastuzumab después de la administración s.c. de Phesgo (dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas) en el estudio FEDERICA se muestra en la tabla 4. Los resultados farmacocinéticos del criterio principal de valoración de la  $C_{\min}$  del pertuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) demostraron la ausencia de inferioridad del pertuzumab incluido en Phesgo (media geométrica: 88,7  $\mu\text{g/ml}$ ) en comparación con el pertuzumab i.v. (media geométrica: 72,4  $\mu\text{g/ml}$ ), con un cociente entre medias geométricas de 1,22 (IC90 %: 1,14-1,31). El límite inferior del IC90 % bilateral del cociente entre medias geométricas del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v. fue de 1,14, es decir, superior al margen predefinido de 0,8.

Los resultados farmacocinéticos del criterio secundario de valoración de la  $C_{\min}$  del trastuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) demostraron la ausencia de inferioridad del trastuzumab incluido en Phesgo (media geométrica: 57,5  $\mu\text{g/ml}$ ) en comparación con el trastuzumab i.v. (media geométrica: 43,2  $\mu\text{g/ml}$ ), con un cociente entre medias geométricas de 1,33 (IC90 %: 1,24-1,43).

Se elaboró un modelo de farmacocinética poblacional del pertuzumab con eliminación lineal desde el compartimiento central, usando datos agrupados de la farmacocinética del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v. obtenidos en el estudio FEDERICA, para describir las concentraciones del análisis farmacocinético del pertuzumab observadas tras la administración s.c. de Phesgo y de la administración i.v. de pertuzumab.

Se elaboró un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal y eliminación no lineal en paralelo desde el compartimiento central, usando datos agrupados de la farmacocinética del trastuzumab obtenidos en el estudio de fase III BO2227 (Hannah) del trastuzumab s.c. en comparación con el trastuzumab i.v., para describir las concentraciones del análisis farmacocinético observadas tras la administración de trastuzumab i.v. o de trastuzumab s.c. en pacientes con CMi HER2+. El análisis farmacocinético en el que se usó el modelo farmacocinético poblacional del estudio HANNAH demostró que el pertuzumab incluido en Phesgo no tenía ninguna influencia en

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)  
CDS 4.0**

la farmacocinética del trastuzumab incluido en Phesgo, dada la coherencia de la farmacocinética observada con el trastuzumab incluido en Phesgo y el trastuzumab s.c.

Las exposiciones al pertuzumab y al trastuzumab previstas por el modelo farmacocinético poblacional se resumen en la tabla 9.

**Tabla 9: Exposición al pertuzumab y al trastuzumab (mediana con percentiles 5-95) tras la administración s.c. de Phesgo o la administración i.v. de pertuzumab o trastuzumab<sup>a</sup>**

Parámetro		Pertuzumab incluido en Phesgo	Pertuzumab i.v.	Trastuzumab incluido en Phesgo <sup>b</sup>	Trastuzumab i.v. <sup>b</sup>
C <sub>min</sub> (µg/ml)	Ciclo 5	85,1 (48,7-122,5)	74,9 (47,8-99,8)	27,7 (13,6-43,2)	31,4 (21,1-50,9)
	Ciclo 7	88,9 (51,8-142,5)	78,5 (41,3-114,9)	57,5 (27,2-92,7)	44,9 (29,7-76,2)
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	Ciclo 5	106,5 (62,9-152,6)	304,8 (191,1-409,7)	44,6 (31,0-63,1)	172,9 (133,7-238,9)
	Ciclo 7	149,5 (88,5-218,5)	225,9 (158,5-301,8)	117,3 (72,2-166,6)	169,1 (130,6-238,9)
ABC <sub>0-21 días</sub> (µg/ml·día)	Ciclo 5	2306,9 (1388,4-3376,2)	2519,7 (1898,4-3138,9)	1023,8 (634,3-1442,6)	1341,0 (1033,1-2029,0)
	Ciclo 7	2569,3 (1487,4-3786,1)	2454,3 (1561,4-3346,1)	1838,7 (1024,3-2715,5)	1668,6 (1264,7- 2576,9)

<sup>a</sup> Primera dosis de Phesgo, pertuzumab y trastuzumab i.v. administrados en el ciclo 5.

<sup>b</sup> Se utilizó el modelo farmacocinético poblacional del estudio BO22227 (Hannah) para la simulación de la farmacocinética del trastuzumab

### 3.2.1 Absorción

Las medianas de la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) del pertuzumab incluido en Phesgo y del tiempo en que se alcanza la concentración máxima (t<sub>máx</sub>) fueron de 157 µg/ml y 3,82 días, respectivamente. Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue de 0,712 y la constante de absorción de primer orden (K<sub>a</sub>) es de 0,348 (1/día).

Las medianas de la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) del trastuzumab incluido en Phesgo y del tiempo en que se alcanza la concentración máxima (t<sub>máx</sub>) fueron de 114 µg/ml y 3,84 días, respectivamente. Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue de 0,771 y la constante de absorción de primer orden (K<sub>a</sub>) es de 0,404 (1/día).

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

**3.2.2 Distribución**

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en el compartimiento central ( $V_{d,c}$ ) del pertuzumab incluido en Phesgo en un paciente típico fue de 2,77 l.

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en el compartimiento central ( $V_{d,c}$ ) del trastuzumab s.c. en un paciente típico fue de 2,91 l.

**3.2.3 Metabolismo**

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Phesgo. El aclaramiento de los anticuerpos se produce principalmente por catabolismo.

**3.2.4 Eliminación**

Según el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento del pertuzumab incluido en Phesgo fue de 0,163 l/día, y la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de aproximadamente 24,3 días.

Según el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento lineal del trastuzumab s.c. fue de 0,111 l/día. Se estima que el trastuzumab alcanzará concentraciones  $<1 \mu\text{g/ml}$  (aproximadamente el 3 % de la  $C_{\text{mín, eq}}$  prevista en el modelo farmacocinético poblacional, o un lavado del 97 % aproximadamente) en al menos el 95 % de los pacientes 7 meses después de administrar la última dosis.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

*Población pediátrica*

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Phesgo en la población pediátrica.

*Población geriátrica*

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Phesgo en pacientes geriátricos.

En análisis farmacocinéticos poblacionales del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v., no se observó una influencia significativa de la edad en la farmacocinética del pertuzumab.

En análisis farmacocinéticos poblacionales del trastuzumab s.c. o i.v., se ha demostrado que la edad no tiene ningún efecto sobre la disposición del trastuzumab.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

*Disfunción renal*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de Phesgo en pacientes con disfunción renal.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v., se ha demostrado que la disfunción renal no afecta a la exposición al pertuzumab; sin embargo, en los análisis farmacocinéticos poblacionales se incluyeron escasos datos de pacientes con disfunción renal grave.

En un análisis farmacocinético poblacional del trastuzumab s.c. e i.v., se demostró que la disfunción renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

*Disfunción hepática*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de Phesgo en pacientes con disfunción hepática.

**3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

No se han realizado estudios específicos con la combinación de pertuzumab, trastuzumab y vorhialuronidasa  $\alpha$  administrada por vía s.c.

***Pertuzumab y trastuzumab subcutáneo e intravenoso***

El pertuzumab s.c. (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) y el pertuzumab i.v. (hasta 150 mg/kg por semana durante hasta 26 semanas) fue bien tolerado por el macaco cangrejero (especie con unión específica), excepto en lo que respecta a la aparición de diarrea. Con dosis de pertuzumab i.v. de  $\geq 15$  mg/kg se observó diarrea leve intermitente asociada al tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (una dosis semanal durante 26 semanas) dio lugar a episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, que se controló con rehidratación mediante fluidoterapia i.v. El trastuzumab se toleró bien en el ratón (especie sin unión específica), el conejo (especie sin unión específica) y el macaco (macaco de la India y cangrejero, ambas especies con unión específica) en estudios de toxicidad tras dosis única (i.v.) y tras dosis múltiples (s.c. e i.v.) durante hasta 13 semanas (25 mg/kg dos veces por semana) o 26 semanas (25 mg/kg una vez por semana), respectivamente. No se encontró ningún indicio de toxicidad por exposición aguda o crónica.

***Trastuzumab intravenoso***

*Lactancia*

## **Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**

### **CDS 4.0**

En un estudio realizado en macacos cangrejeros que habían recibido trastuzumab en dosis 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab por vía i.v., del día 120 al 150 de la gestación, se demostró que el trastuzumab se secreta en la leche tras el parto. La exposición intrauterina al trastuzumab y la presencia de trastuzumab en el suero de los macacos lactantes no se asoció a efectos adversos en el crecimiento o el desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida.

#### **3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinógeno del pertuzumab o del trastuzumab incluidos en Phesgo.

#### **3.3.2 Genotoxicidad**

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico del pertuzumab o del trastuzumab incluidos en Phesgo.

#### **3.3.3 Trastornos de la fecundidad**

##### **Pertuzumab intravenoso**

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

##### **Trastuzumab intravenoso**

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción femenina en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab i.v., sin que se apreciaran indicios de trastornos de la fecundidad. Además, en estudios de toxicidad tras dosis múltiples 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 para la función reproductora**

##### **Pertuzumab intravenoso**

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la función reproductora en el macaco cangrejero con dosis de carga de 30-150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10-100 mg/kg, que representan exposiciones de trascendencia clínica. Se observó que la administración i.v. de pertuzumab entre los días de gestación (DG) 19 y 50 (periodo de

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

organogénesis) era embriotóxica y que las muertes embriofetales aumentaban entre los DG 25 y 70 de forma dependiente de la dosis. Se identificó un retraso del desarrollo renal y oligohidramnios en el DG 100.

**Trastuzumab intravenoso**

Se han realizado estudios de la reproducción en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab i.v., sin que se apreciaran indicios de daño fetal. Se ha observado que el trastuzumab atraviesa la barrera placentaria durante el periodo de desarrollo fetal temprano (días 20-50 de la gestación) y tardío (días 120-150 de la gestación).

**3.3.5 Otros efectos**

**Trastuzumab subcutáneo**

La administración de trastuzumab s.c. con vorhialuronidasa  $\alpha$  se toleró bien en un estudio de tolerabilidad local en el conejo (especie sin unión específica) y en un estudio de toxicidad tras dosis múltiples de 13 semanas realizado en el macaco cangrejero (especie con unión específica).

**4. DATOS FARMACÉUTICOS**

**4.1 CONSERVACIÓN**

Viales

Consérvese a 2-8 °C.

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

No debe congelarse.

Periodo de validez

Conforme al registro local.

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

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

**4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

La solución de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab y la de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab son soluciones listas para usar que no es preciso mezclar con otros fármacos ni diluir.

Antes de administrar Phesgo, se examinará visualmente para comprobar que no se observan partículas ni cambios de color. No se debe agitar.

La solución inyectable de Phesgo es de un solo uso únicamente y debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el medicamento debe usarse inmediatamente, dado que no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se fuera a usar de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2-8 °C o 24 horas a 9-30 °C.

Después de transferir la solución a la jeringa, se recomienda sustituir la aguja utilizada por un capuchón de jeringa para evitar que la solución se seque en la aguja y para que la calidad del medicamento no se vea afectada. Identifique la jeringa con la etiqueta adhesiva desprendible. La aguja de inyección hipodérmica debe colocarse en la jeringa inmediatamente antes de la administración, y a continuación se ajustará el volumen hasta llegar a 10 ml (600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab) o 15 ml (1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab).

No se han observado incompatibilidades entre Phesgo y el polipropileno, el policarbonato, el poliuretano, el polietileno, el cloruro de polivinilo y el etileno-polipropileno fluorado.

*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.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas utilizadas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

**Pertuzumab and trastuzumab (Ro 7198574)**  
**CDS 4.0**

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

**4.3 PRESENTACIONES COMERCIALES**

Caja x 1 vial con 1200 mg pertuzumab + 600 mg trastuzumab de solución para inyección subcutánea + prospecto.

Caja x 1 vial con 600 mg pertuzumab + 600 mg trastuzumab de solución para inyección subcutánea + prospecto.

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biotecnológico Innovador

Información de enero del 2024

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suiza.

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](mailto:ecuador.informacionmedica@roche.com).