

**Ficha técnica**  
**OGIVRI™**  
**TRASTUZUMAB 420 mg**  
**POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

### **Ogivri™**

Trastuzumab 420mg (Vial para Uso Múltiple)  
Polvo para concentrado para solución para perfusión.  
Producto Biológico Similar

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Composición de Ogivri™:

Vial multidosis con 420 mg de polvo para el concentrado para reconstituir como solución para perfusión intravenosa.

La solución reconstituida de **Ogivri™** contiene 21 mg/mL de Trastuzumab, un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado expresado en células de ovario de hámster chino (en inglés, CHO). Para obtener una lista completa de excipientes, (ver Sección 5.1).

### Composición de Agua bacteriostática para inyección (1 vial de 20 mL):

Alcohol bencílico 1.1 % v/v y agua para inyección c.s.p.

## 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

### 3.1 Indicaciones terapéuticas

#### **Tratamiento adyuvante en cáncer de mama**

Ogivri está indicado en adultos como tratamiento adyuvante en cáncer de mama con sobreexpresión HER2 nódulo positivo o nódulo negativo (ER/PR negativo o con una característica de alto riesgo [ver Estudios clínicos (7.1) cáncer de mama]).

- Como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorubicina, ciclofosfamida y también paclitaxel o docetaxel.
- Como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino
- Como agente único después de terapia multimodal basada en antraciclinas.

Seleccione a los pacientes para la terapia sobre la base de un diagnóstico complementario aprobado para un producto de trastuzumab [consulte Dosis y administración (3.2)].

#### **Cáncer de mama metastásico**

Ogivri está indicado en adultos:

- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión HER2.
- Como agente único para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Seleccione a los pacientes para la terapia sobre la base de un diagnóstico complementario aprobado para un producto de trastuzumab [consulte Dosis y administración (3.2)].

### **Cáncer gástrico metastásico**

Ogivri está indicado en adultos, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión HER2 o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que no hayan recibido previamente tratamiento para enfermedad metastásica.

Seleccione a los pacientes para la terapia sobre la base de un diagnóstico complementario aprobado para un producto de trastuzumab [consulte Dosis y administración (3.2)].

## **3.2 Dosis y administración**

### **3.2.1 Evaluación y pruebas antes de iniciar el tratamiento con Ogivri**

Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Ogivri y a intervalos regulares durante el tratamiento. [Consulte Dosis y Administración (3.2), Advertencias y Precauciones (3.4)].

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Ogivri [consulte Advertencias y precauciones (3.4), Uso en poblaciones específicas (3.9.1, 3.9.3)].

### **3.2.2 Selección del paciente**

Seleccione a los pacientes según la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [consulte Indicaciones terapéuticas (3.1) y estudios clínicos (7)]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 deberían de ser realizadas por laboratorios que cuenten con comprobadas competencias utilizando pruebas específicas para cáncer de mama o gástrico.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas específicas para cáncer gástrico debido a diferencias en la histopatología gástrica frente a la de mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la más frecuente expresión heterogénea del HER2 vista en cáncer gástrico.

La realización de ensayos incorrectos, incluyendo el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falla en la utilización de reactivos específicos, el no seguir las instrucciones específicas del ensayo y la falla de inclusión de controles adecuados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados no confiables.

### **3.2.3 Dosis recomendadas**

- **Ogivri se administra únicamente por perfusión intravenosa. No se debe administrar como bolo o inyección intravenosa.**
- **La dosis e instrucciones de administración de Ogivri son diferentes a las de los productos de trastuzumab subcutáneo.**
- **No mezcle Ogivri con otros medicamentos. .**

- **No sustituya Ogivri (trastuzumab-dkst) por o con ado-trastuzumab emtansina o fam-trastuzumab deruxtecan.**

#### **Tratamiento adyuvante en cáncer de mama:**

Administre según una de las siguientes dosis y programas para un total de 52 semanas de terapia con Ogivri:

#### ***Durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel y carboplatino:***

- Dosis inicial de 4 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel y carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Ogivri, administre Ogivri a 6 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

#### ***Como agente único dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de regímenes de quimioterapia multimodal basadas en antraciclinas:***

- Dosis inicial a 8 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos
- Dosis posteriores a 6 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.
- No se recomienda extender el tratamiento adyuvante más allá de un año [consulte Reacciones adversas (3.6)].

#### **Cáncer de mama metastásico:**

- Administre Ogivri, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg/kg en perfusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis semanales subsecuentes de 2 mg/kg en perfusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

#### **Cáncer gástrico metastásico**

- Administre Ogivri en una dosis inicial de 8 mg/kg en perfusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg en perfusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad.

### **3.2.4 Consideraciones importantes de dosificación**

#### **Dosis olvidada**

Si el paciente omite una dosis de Ogivri por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg/kg, régimen una vez cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores de Ogivri deben administrarse 7 o 21 días después, según los programas semanales o una vez cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Ogivri por más de una semana, debe administrarse una dosis de reposición de Ogivri durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg, régimen de una vez cada tres semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las siguientes dosis de mantenimiento de Ogivri (régimen semanal: 2 mg/kg, régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o cada 3 semanas, respectivamente.

### **3.2.5 Modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas**

#### ***Reacciones a la perfusión***

[consulte Advertencias y precauciones (3.4)]

- Disminuya la velocidad de perfusión para reacciones de perfusión leves o moderadas.
- Interrumpa la perfusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
- Suspender Ogivri por reacciones de perfusión graves o potencialmente mortales.

### **Miocardopatía**

[consulte Advertencias y precauciones (3.4)]

Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de Ogivri y en intervalos regulares durante el tratamiento. Retrase la administración de Ogivri por al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes:

- $\geq 16\%$  de disminución absoluta en la FEVI de los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y  $\geq 10\%$  de disminución absoluta en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Ogivri puede reanudarse si, dentro de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta desde el inicio es  $\leq 15\%$ .

Interrumpir permanentemente a Ogivri por una disminución persistente ( $> 8$  semanas) de la FEVI o por la suspensión de la administración de Ogivri en más de 3 ocasiones por miocardopatía.

### **3.2.6 Instrucciones de preparación**

Para evitar errores de medicación, es importante verificar las etiquetas del vial para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Ogivri (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

#### ***Vial de dosis múltiples de 420 mg***

**Reconstitución:** Reconstituir cada vial de 420 mg de Ogivri con 20 mL de Agua Bacteriostática para inyección, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservante para producir una solución de dosis múltiple que contiene 21 mg/mL de trastuzumab que administra 20 mL (420 mg de trastuzumab). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

Use la técnica aséptica apropiada cuando realice los siguientes pasos de reconstitución:

- Usando una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 mL de diluyente en el vial que contiene el polvo liofilizado de Ogivri. La corriente de diluyente debe dirigirse hacia el polvo liofilizado. El vial reconstituido produce una solución para el uso de dosis múltiples, que contiene 21 mg/mL de trastuzumab.
- Agite suavemente el vial para ayudar a la reconstitución. NO SACUDIR.
- Espuma leve del producto puede estar presente en la reconstitución. Permita que el vial permanezca inalterado por aproximadamente 5 minutos.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Inspeccione visualmente las partículas y la decoloración. La solución debe estar libre de partículas visibles, claras a ligeramente opalescentes e incoloras a amarillo pálido.

- Guarde Ogivri reconstituido en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C; descartar sin usar Ogivri después de 28 días. Si Ogivri se reconstituye con agua para inyección sin conservante, úselo inmediatamente y deseche la porción no utilizada. No congelar.

#### **Dilución:**

- Determine la dosis (mg) de Ogivri [consulte Dosis y administración (3.2)]. Calcule el volumen de la solución de Ogivri reconstituida de 21 mg/mL necesario, extraiga esta cantidad del vial y agréguela a una bolsa de perfusión que contenga 250 mL de Inyección de cloruro de sodio al 0,9%. **NO UTILICE LA SOLUCIÓN DEXTROSA (5%)**.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- La solución de Ogivri para perfusión diluida en bolsas de polivinilcloruro o polietileno que contiene 0,9% de cloruro de sodio inyectable, debe almacenarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) por no más de 24 horas antes del uso. No congelar.

### **3.3 Contraindicaciones**

Ninguna.

### **3.4 Advertencias y precauciones**

#### **3.4.1 Miocardiopatía**

Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardiopatía y muerte cardíaca. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática en pacientes que reciben productos de trastuzumab, como un agente único o en terapia combinada, en comparación con aquellos que no reciben productos de trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando un producto de trastuzumab se administra con una antraciclina.

Retrase Ogivri por una disminución absoluta  $\geq 16\%$  en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales normales y  $\geq 10\%$  de disminución absoluta de la FEVI desde los valores previos al tratamiento [consulte Dosis y administración (3.2)]. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Ogivri también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca [consulte Interacciones medicamentosas (3.8) y Propiedades farmacológicas (5.4)].

#### **Monitoreo cardíaco**

Realice una evaluación cardíaca completa que incluya la historia, el examen físico y la determinación del FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) mediante ecocardiograma o gammagrafía MUGA. Se recomienda el siguiente horario:

- Medición de la FEVI basal inmediatamente antes del inicio de Ogivri

- Mediciones FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización de Ogivri
- Repetir la medición de FEVI a intervalos de 4 semanas si Ogivri es retenido por una disfunción cardíaca importante del ventrículo izquierdo [consulte Dosis y administración (3.2)].
- Mediciones FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Ogivri como un componente de la terapia adyuvante.

En NSABP B31, el 15% (158/1031) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de la disfunción miocárdica o disminución significativa de la FEVI después de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo AC-TH (antraciclina, ciclofosfamida, paclitaxel y trastuzumab). En HERA (tratamiento con trastuzumab de un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a los 12.6 meses de duración mediana del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En BCIRG006, un total del 2,9 % (31/1056) de los pacientes en el grupo de TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab) (1,5 % durante la fase de quimioterapia y 1,4 % durante la fase de monoterapia) y el 5,7 % (61/1068) de los pacientes en el grupo de AC-TH (1,5% durante la fase de quimioterapia y 4,2% durante la fase de monoterapia) suspendieron el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que reciben quimioterapia adyuvante (NSABP B31 y NCCTG N9831) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de cardiomiopatía, un paciente falleció de repente sin etiología documentada y 33 pacientes estaban recibiendo medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como  $\geq 50\%$ ) y no presentaron síntomas sobre el tratamiento médico continuo en el momento del último seguimiento. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 1. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

**TABLA 1: Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en estudios de tratamiento adyuvante de cáncer de mama**

Estudio	Régimen	Incidencia de ICC	
		Trastuzumab	Control
NSABP B31 y NCCTG N9831 <sup>a</sup>	AC <sup>b</sup> → Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) <sup>c</sup>	1.3% (21/1655)
HERA <sup>d</sup>	Quimio → Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
BCIRG006	AC <sup>b</sup> → Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
BCIRG006	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

<sup>a</sup> La mediana de la duración del seguimiento para NSABP B31 y NCCTG N9831 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → Paclitaxel + Trastuzumab.

<sup>b</sup> Antraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida.

<sup>c</sup> Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

<sup>d</sup> Incluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración mediana del seguimiento en el grupo de trastuzumab de un año

En HERA (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV) fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue de 4,6. %

**Tabla 2: Incidencia de disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico**

		Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
Estudio	Evento	Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
H0648g (AC) <sup>b</sup>	Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%
H0648g (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
H0649g	Disfunción cardíaca	7%	N/A	5%	N/A

<sup>a</sup> Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.

<sup>b</sup> Antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

<sup>c</sup> Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En BCIRG006, la incidencia de isquemia/infarto de miocardio grado 3/4 de NCI-CTC fue más alta en los regímenes que contienen trastuzumab (AC-TH: 0.3% (3/1068) y TCH: 0.2% (2/1056)) comparado con ninguno en AC-T.

### **3.4.2 Reacciones a la perfusión**

Las reacciones a la perfusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, exantema y astenia [consulte Reacciones adversas (3.6)].

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la perfusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la perfusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejoría inicial seguida de un deterioro clínico o los eventos post perfusión tardíos con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió dentro de unas horas o días después de una reacción grave a la perfusión.

Interrumpir la perfusión de Ogivri en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitorizados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. La interrupción permanente debe considerarse en todos los pacientes con reacciones graves a la perfusión.

No existen datos sobre el método más apropiado para identificar a los pacientes que pueden volver a ser tratados con productos de trastuzumab de forma segura después de experimentar una reacción grave a la perfusión. Antes de la reanudación de la perfusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de perfusión severa fueron premedicados con antihistamínicos y/o corticosteroides. Mientras que algunos

pacientes toleraron perfusiones de trastuzumab, otros tuvieron recurrentes reacciones severas con la perfusión, a pesar de la premedicación.

### **3.4.3 Toxicidad embrio-fetal**

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de Ogivri [consulte Uso en poblaciones específicas (3.9) y Propiedades farmacológicas (5)].

### **3.4.4 Toxicidad pulmonar**

El uso de Trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia e hipoxia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales eventos pueden ocurrir como secuelas de reacciones a la perfusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

### **3.4.5 Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia**

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia NCI-CTC Grado 3 a 4 y de neutropenia febril fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no [ver Reacciones adversas (3.6)].

## **3.5 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

Ogivri puede afectar a su capacidad de conducir un vehículo o manejar máquinas. Si experimenta síntomas durante el tratamiento, tales como mareos, escalofríos o fiebre, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

## **3.6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones:

- Cardiomiopatía [consulte Advertencias y precauciones (3.4.1)]
- Reacciones de perfusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4.2)]
- Toxicidad embriofetal [consulte Advertencias y precauciones (3.4.3)]
- Toxicidad pulmonar [consulte Advertencias y precauciones (3.4.4)]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia [consulte Advertencias y precauciones (3.4.5)]

### 3.6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la perfusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la perfusión y toxicidad pulmonar [consulte Dosis y administración (3.2)].

En el caso de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que se incrementaron ( $\geq 5\%$  de diferencia) en pacientes que recibieron productos de trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia.

Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

#### **Tratamiento adyuvante en cáncer de mama**

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados, abiertos, NSABP B31, NCCTG N9831, y HERA, con (n = 3678) o sin (n = 3363) trastuzumab en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama.

#### **HERA**

La Tabla 3 refleja la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes en HERA; la duración media del tratamiento fue de 51 semanas y la cantidad media de perfusiones fue de 18 [ver Estudios clínicos (7.1)].

**Tabla 3: Reacciones adversas (>1%) en HERA (todos los grados)<sup>a</sup>**

Reacción adversa	Trastuzumab (n= 1678) %	Observación (n= 1708) %
<b>Sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	10	3
Parestesia	2	0.6
<b>Músculoesquelético</b>		
Artralgia	8	6
Dolor de espalda	5	3
Mialgia	4	1

Dolor de huesos	3	2
Espasmo muscular	3	0.2
<b>Infecciones</b>		
Nasofaringitis	8	3
Infección del tracto urinario	3	0.8
<b>Gastrointestinales</b>		
Diarrea	7	1
Náusea	6	1
Vomito	3.5	0.6
Constipación	2	1
Dispepsia	2	0.5
Dolor Abdominal superior	2	1
<b>Generales</b>		
Pirexia	6	0.4
Edema Periférico	5	2
Escalofríos	5	0
Astenia	4.5	2
Enfermedad similar a la influenza	2	0.2
<b>Respiratorio Torácico Mediastínico</b>		
Tos	5	2
Influenza	4	0.5
Disnea	3	2
Infecciones respiratorias altas	3	1
Rinitis	2	0.4
Dolor faringolaringeal	2	0.5
Sinusitis	2	0.3
Epistaxis	2	0.06
<b>Cardiaco</b>		
Hipertensión	4	2
Mareo	4	2
Fracción de eyección disminuida	3.5	0.6
Palpitaciones	3	0.7
Arritmias cardiacas <sup>b</sup>	3	1
Insuficiencia cardíaca (congestiva)	2	0.3
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción	4	0.6
Trastornos de las uñas	2	0
Prurito	2	0.6

<sup>a</sup> La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue < 1 % en ambos grupos para cada término enumerado.

<sup>b</sup> Término de agrupación de nivel superior.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <1% de los pacientes que recibieron trastuzumab en HERA incluyeron hipersensibilidad (0,6%), insuficiencia cardíaca (0,5%), trastorno cardíaco (0,3%), neumonitis intersticial (0,2%), hipertensión pulmonar (0,2%), trastorno ventricular (0,2%), tiroiditis autoinmune (0,3%) y muerte súbita (0,06%).

### **Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con trastuzumab más allá de un año**

No se recomienda prolongar el tratamiento adyuvante más allá de un año [ver Dosis y administración (3.2)]. En HERA, se realizó una comparación de trastuzumab administrado una vez cada 3 semanas durante dos años frente a un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante 2 años en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab durante 1 año (8,1 % frente a 4,6 %, respectivamente). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante 2 años (20,4 %) en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año (16,3 %).

### **NSABP B31 y NCCTG N9831**

Los datos de seguridad de NSABP B31 y NCCTG N9831 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; la duración media del tratamiento fue de 51 semanas [ver Estudios clínicos (7.1)].

En NSABP B31, solo se recopilaron eventos adversos de Grado 3 a 5, eventos de Grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de Grado 2 a 5 durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado en el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de Grado 2 a 5 ocurrieron con una incidencia de al menos un 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola: fatiga (29,5% frente a 22,4%), infección (24,0% frente a 12,8%), sofocos (17,1% frente a 15%), anemia (12,3% frente a 6,7%), disnea (11,8% frente a 4,6%), sarpullido/descamación (10,9% frente a 7,6%), leucopenia (10,5% frente a 8,4%), neutropenia (6,4% frente a 4,3%), dolor de cabeza (6,2% frente a 3,8%), dolor (5,5% frente a 3%), edema (4,7% frente a 2,7%) e insomnio (4,3% frente a 1,5%). La mayoría de estos eventos fueron de Grado 2 en gravedad.

En el estudio NCCTG N9831, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas al investigador: toxicidades hematológicas de Grado 4 y 5 según NCI-CTC, toxicidades no hematológicas de Grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de Grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia, artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora y neuropatía sensorial) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que se produjeron durante el tratamiento con quimioterapia o trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de Grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos un 2 % mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola: artralgia (12,2 % frente a 9,1 %), cambios en las uñas (11,5 % frente a 6,8 %), disnea (2,4 % frente a 0,2 %) y diarrea (2,2 % frente a 0 %). La mayoría de estos eventos fueron de Grado 2 en gravedad.

### **BCIRG006**

Los datos de seguridad de BCIRG006 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante de 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. La duración media general del tratamiento fue de 54 semanas en los grupos de AC-TH y TCH. La mediana del número de

infusiones fue de 26 en el grupo de AC-TH y de 30 en el grupo de TCH, incluidas las infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y una dosificación cada tres semanas en el período de monoterapia [consulte Estudios clínicos (7.1)]. En BCIRG006, el perfil de toxicidad fue similar al informado en NSABP B31, NCCTG N9831 y HERA con la excepción de una menor incidencia de ICC en el grupo de TCH.

### Estudios de cáncer de mama metastásico

Se evaluó la seguridad de trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto (H0648g) de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab intravenoso en pacientes con cáncer de mama metastásico y en un estudio de un solo brazo (H0649g); en pacientes con cáncer de mama metastásico (n = 222) [ver Estudios clínicos (7.1)]. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguida de 2 mg/kg semanales. En H0648g, el 58 % de los pacientes recibieron trastuzumab durante  $\geq 6$  meses y el 9 % recibió trastuzumab  $\geq 12$  meses, respectivamente. En H0649g, el 31 % de los pacientes recibieron trastuzumab durante  $\geq 6$  meses y el 16 % recibieron trastuzumab durante  $\geq 12$  meses, respectivamente.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas ( $\geq 5$  %) en pacientes de H0648g y H0649g.

**Tabla 4: Reacciones adversas<sup>3</sup> (5 %) en los grupos de trastuzumab en H0648g y H0649g**

	Trastuzumab <sup>a</sup> n = 352 %	Trastuzumab + Paclitaxel n = 91 %	Paclitaxel n = 95 %	Trastuzumab + AC <sup>b</sup> n = 143 %	AC <sup>b</sup> n = 135 %
<b>General</b>					
Dolor	47	61	62	57	42
Astenia	42	62	57	54	55
Fiebre	36	49	23	56	34
Resfriado	32	41	4	35	11
Dolor de cabeza	26	36	28	44	31
Dolor abdominal	22	34	22	23	18
Dolor de espalda	22	34	30	27	15
Infección	20	47	27	47	31
Síndrome de la gripe	10	12	5	12	6
Lesiones accidentales	6	13	3	9	4
Reacción alérgica	3	8	2	4	2
<b>Gastrointestinal</b>					
Náusea	33	51	9	76	77
Diarrea	25	45	29	45	26
Vomitando	23	37	28	53	49
Anorexia	14	24	16	31	26
Náuseas y vómitos	8	14	11	18	9
<b>Respiratorio</b>					
Aumento de la tos	26	41	22	43	29
Disnea	22	27	26	42	25

Rinitis	14	22	5	22	16
Faringitis	12	22	14	30	18
Sinusitis	9	21	7	13	6
<b>Piel</b>					
Erupción cutánea	18	38	18	27	17
Herpes simple	2	12	3	7	9
Acné	2	11	3	3	< 1
<b>Nervioso</b>					
Insomnio	14	25	13	29	15
Mareos	13	22	24	24	18
Parestesia	9	48	39	17	11
Depresión	6	12	13	20	12
Neuritis periférica	2	23	16	2	2
Neuropatía	1	13	5	4	4
<b>Metabólica</b>					
Edema periférico	10	22	20	20	17
Edema	8	10	8	11	5
<b>Cardiovascular</b>					
Insuficiencia cardíaca congestiva	7	11	1	28	7
Taquicardia	5	12	4	10	5
<b>Músculoesquelético</b>					
Dolor de huesos	7	24	18	7	7
Artralgia	6	37	21	8	9
<b>Urogenitales</b>					
Infección del tracto urinario	5	18	14	13	7
<b>Sangre y sistema linfático</b>					
Anemia	4	14	9	36	36
Leucopenia	3	24	17	52	34

<sup>a</sup> Los datos sobre trastuzumab como agente único se obtuvieron de 4 estudios que incluyeron a 213 pacientes del estudio H0649g.

<sup>b</sup> Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

### **Cáncer gástrico metastásico**

La seguridad de trastuzumab se evaluó en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico no tratado previamente en un ensayo multicéntrico abierto (ToGA) [ver Estudios clínicos (7.3)]. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC+H) (n = 294) o quimioterapia sola (FC) (n = 290).

Los pacientes del grupo de trastuzumab más quimioterapia recibieron trastuzumab 8 mg/kg administrado el día 1 (antes de la quimioterapia) seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta la

progresión de la enfermedad. El cisplatino se administró a 80 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y la fluoropirimidina se administró como capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5-fluorouracilo 800 mg/m<sup>2</sup>/día como perfusión intravenosa continua los días 1 a 5. La quimioterapia se administró durante seis ciclos de 21 días. La duración media del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas y la cantidad media de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

**Tabla 5: Reacciones adversas (todos los grados > 5 % o Grado 3-4 > 1 % entre los grupos) en ToGA**

Reacciones adversas	Trastuzumab + FC (N = 294) %		FC (N = 290) %	
	Todos los grados	Grados 3 a 4	Todos los grados	Grados 3 a 4
<b>Investigaciones</b>				
Neutropenia	78	34	73	29
Hipocalcemia	28	10	24	6
Anemia	28	12	21	10
Trombocitopenia	16	5	11	3
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia febril	-	5	-	3
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>				
Diarrea	37	9	28	4
Estomatitis	24	1	15	2
Disfagia	6	2	3	<1
<b>General</b>				
Fatiga	35	4	28	2
Fiebre	18	1	12	0
Inflamación de la mucosa	13	2	6	1
Escalofríos	8	<1	0	0
<b>Transtornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución de peso	23	2	14	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones del tracto respiratorio superior	19	0	10	0
Nasofaringitis	13	0	6	0
<b>Transtornos renales y urinarios</b>				
Insuficiencia renal y deterioro	18	3	15	2
<b>Transtorno del sistema nervioso</b>				
Disgeusia	10	0	5	0

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales sobre las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de cáncer de mama adyuvante, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.

### **Miocardopatía**

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En HERA, la duración media del seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de trastuzumab de 1 año); y en NSABP B31 y NCCTG N9831, 7.9 años en el grupo AC-T, 8.3 años en el grupo AC-TH. Tras el inicio del tratamiento con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica de nueva aparición limitante de la dosis fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en NSABP B31 y NCCTG N9831, y en los pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab durante un año en comparación con la observación en HERA (ver Tabla 6, Figuras 1 y 2). La incidencia de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por la FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC-TH. Este análisis mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con un 64,5% de los pacientes que experimentaron ICC sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento, y un 90,3% con recuperación total o parcial de la FEVI.

**Tabla 6: Disfunción miocárdica (por FEVI) en NSABP B31, NCCTG N9831, HERA y BCIRG006<sup>a</sup>**

Estudio y grupo	FEVI <50% y disminución absoluta desde la línea de base			Disminución de FEVI	
	FEVI < 50%	≥ 10% disminución	≥ 16% disminución	< 20% y ≥ 10%	≥ 20%
<b>NSABP B31 y NCCTG<sup>b,c</sup></b>					
AC →TH (n = 1856)	23.1% (428)	18.5% (344)	11.2% (208)	37.9% (703)	8.9% (166)
AC →T (n = 1170)	11.7% (137)	7.0% (82)	3.0% (35)	22.1% (259)	3.4% (40)
<b>HERA<sup>d</sup></b>					
Trastuzumab (n = 1678)	8.6% (144)	7.0% (118)	3.8% (64)	22.4% (376)	3.5% (59)
Observación (n = 1708)	2.7% (46)	2.0% (35)	1.2% (20)	11.9% (204)	1.2% (21)
<b>BCIRG006<sup>e</sup></b>					
TCH (n = 1056)	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35)	34.5% (364)	6.3% (67)
AC →TH (n = 1068)	17% (182)	13.3% (142)	9.8% (105)	44.3% (473)	13.2% (141)
AC →T (n = 1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	3.3% (35)	34% (357)	5.5% (58)

<sup>a</sup> Para NSABP B31, NCCTG N9831 and HERA, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para BCIRG006, los eventos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.

<sup>b</sup> Regímenes de NSABP B31 y NCCTG N9831: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

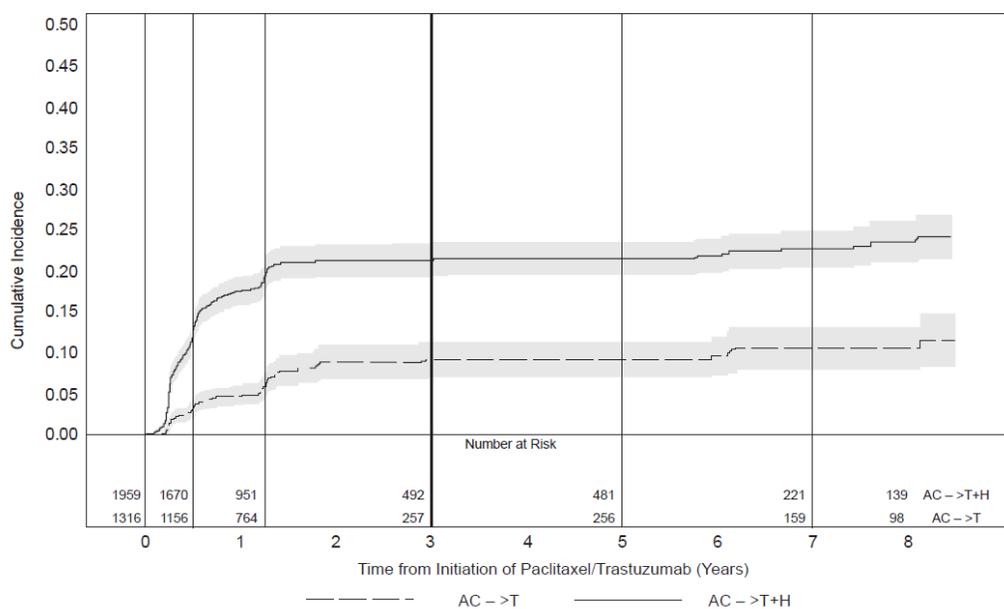
<sup>c</sup> La mediana de la duración del seguimiento de NSABP B31 y NCCTG N9831 combinados fue de 8,3 años en el grupo de AC → TH.

<sup>d</sup> Duración media del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

<sup>e</sup> Los regímenes de BCIRG006: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

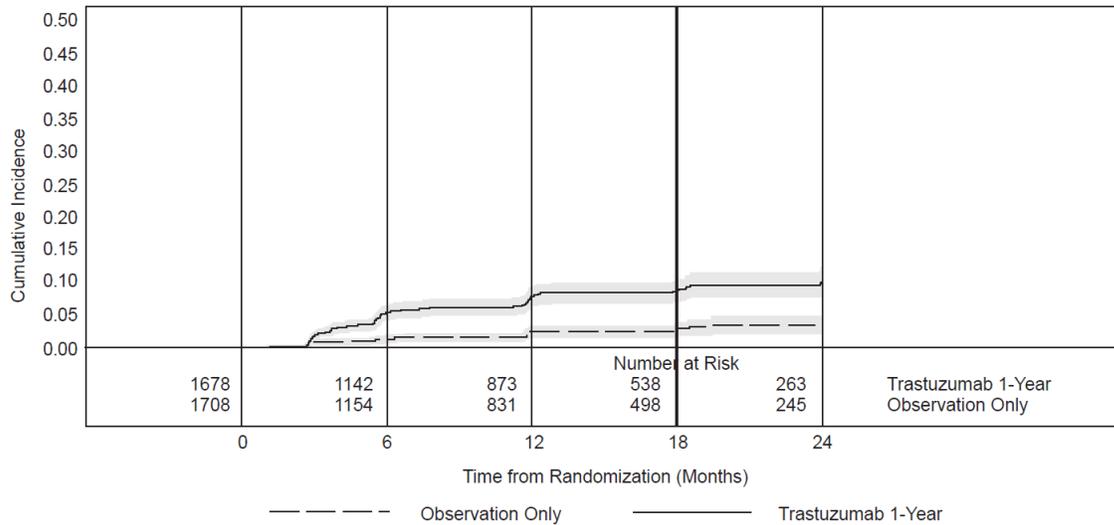
**Figura 1**

**NSABP B31 y NCCTG N9831: Incidencia Acumulada de Tiempo hasta la Primera FEVI Disminución de ≥ 10 Puntos Porcentuales desde la Línea de Base y hasta por debajo del 50% con la Muerte como un Evento de Riesgo Competitivo.**



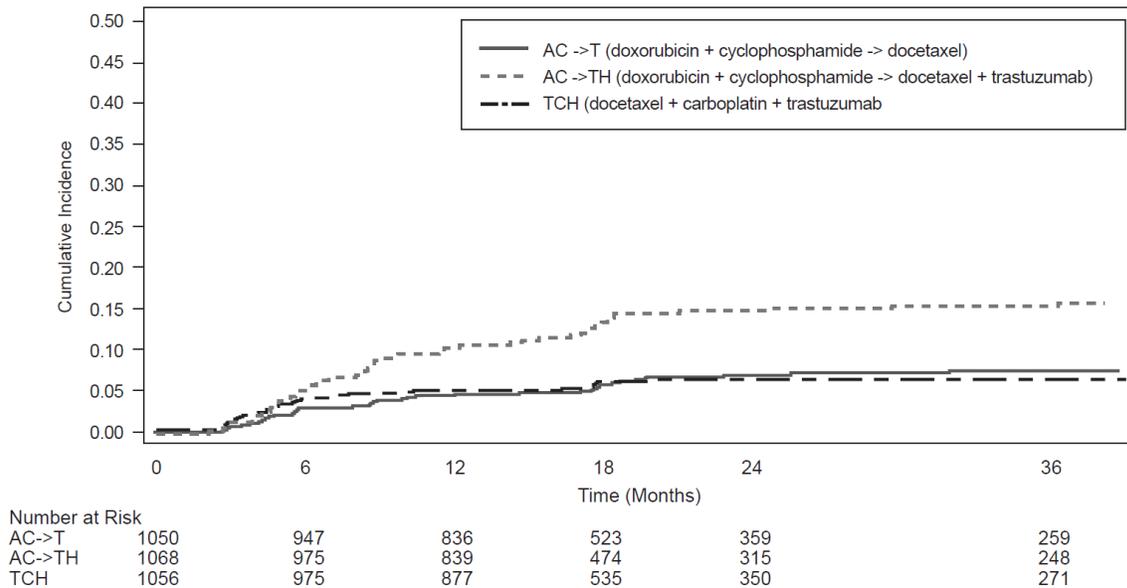
El tiempo 0 es el inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.

**Figura 2**  
**HERA: Incidencia Acumulada del Tiempo hasta la Primera Disminución de la FEVI de  $\geq 10$  Puntos Porcentuales desde la Línea Base y hasta Debajo del 50% con la Muerte como un Evento de Riesgo Competitivo.**



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

**Figura 3**  
**BCIRG006: Incidencia Acumulada del Tiempo hasta la Primera FEVI Disminución de  $\geq 10$  Puntos Porcentuales desde la Línea de Base y hasta por Debajo del 50% con la Muerte como un Evento de Riesgo Competitivo.**



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente entre los pacientes en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad con el sistema de clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca) (ver Tabla 2). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas.

En ToGA, el 5% de los pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia sola tenían un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta  $\geq 10\%$  en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

### **Reacciones a la perfusión**

Durante la primera perfusión con trastuzumab, los síntomas más comúnmente reportados fueron escalofríos y fiebre, ocurriendo en aproximadamente 40% de los pacientes en ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con acetaminofeno, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción en la tasa de perfusión de trastuzumab). Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las reacciones a la perfusión en  $<1\%$  de los pacientes. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción cutánea y astenia. Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 21% y el 35% de los pacientes, y fueron graves en el 1,4% y el 9% de los pacientes, en la segunda o posteriores infusiones de trastuzumab administradas como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves a la perfusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxia y angioedema.

### **Anemia**

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% vs 21% [H0648g]), de anemia seleccionada de grado 2 a 5 según NCI-CTC (12,3% vs 6,7% [NSABP B31]) y de anemia que requirieron transfusiones (0,1% vs 0 pacientes [NCCTG N9831]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Después de la administración de trastuzumab como agente único (H0649g), la incidencia de anemia grado 3 según NCI-CTC fue  $<1\%$ . En ToGA (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el grupo que solo recibió quimioterapia, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y la anemia de Grado  $\geq 3$  según NCI-CTC fue del 12,2% en comparación con el 10,3 %.

### **Neutropenia**

En ensayos clínicos controlados aleatorizados en el contexto adyuvante, la incidencia de neutropenia seleccionada de Grado 4 a 5 según NCI-CTC (1,7% vs. 0,8% [NCCTG N9831]) y de neutropenia seleccionada de Grado 2 a 5 (6,4% vs. 4,3% [NSABP B31]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia Grado  $\geq 3$  según NCI-CTC (32% vs 22%) y de neutropenia febril (23% vs 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En ToGA (cáncer gástrico metastásico) en el grupo

que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia Grado  $\frac{3}{4}$  según NCI-CTC fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

### **Infección**

La incidencia general de infección (46% vs. 30% [H0648g]), de NCI-CTC seleccionada de infección/neutropenia febril Grado 2 a 5 (24.3% vs. 13.4% [NSABP B31]) e infección/neutropenia febril de Grado 3 a 5 (2,9 vs 1,4%) [NCCTG N9831]) fueron más altos en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El sitio más común de infecciones en el entorno adyuvante involucró el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario.

En BCIRG006, la incidencia general de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH [44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)]. Las incidencias de infección Grado 3 a 4 según NCI-CTC fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres brazos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia reportada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

### **Toxicidad pulmonar**

#### **Tratamiento adyuvante en cáncer de mama**

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar grado 2 a 5 según NCI-CTC (14.3% vs. 5.4% [NSABP B31]) y de toxicidad pulmonar Grado 3 a 5 según NCI-CTC y la disnea espontánea de Grado 2 reportada (3,4% vs. 0,9% [NCCTG N9831]) fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola.

La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC Grado 2 a 5: 11.8% vs. 4.6% [NSABP B31], NCI-CTC Grado 2 a 5: 2.4% vs. 0.2% [NCCTG N9831]).

Se produjeron neumonitis / infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de los que recibieron solo quimioterapia. La falla respiratoria fatal se produjo en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, uno como componente de la falla del sistema multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.

En HERA, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el brazo de tratamiento con trastuzumab de un año en comparación con ninguno en el brazo de observación con una duración mediana de seguimiento de 12,6 meses.

#### **Cáncer de Mama Metastásico**

Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Los eventos adversos pulmonares se informaron en la experiencia posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la perfusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema

pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, ver Advertencias y precauciones (3.4).

### ***Trombosis / Embolia***

En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de eventos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6% vs. 1.5% [NSABP B31], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [BCIRG006] y 2.1% vs. 0% [H0648g]).

### **Diarrea**

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de diarrea Grado 2 a 5 según NCI-CTC (6.7% vs. 5.4% [NSABP B31]) y de diarrea Grado 3 a 5 según NCI-CTC (2.2% vs. 0% [NCCTG N9831]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [HERA, tratamiento con trastuzumab de un año a 12,6 meses de duración mediana de seguimiento]) fueron más altos en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En BCIRG006, la incidencia de diarrea de Grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de AC-TH, 5,5% de TCH vs. 3,0% de AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% de AC-TH, 63% de TCH vs. 43% AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como agente único para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

### **Toxicidad renal**

En ToGA (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contiene trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (Grado 3/4) fue del 2,7% en el brazo que contenía trastuzumab en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia / insuficiencia renal fue del 2% en el brazo con trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo de inicio varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomerulosclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

### ***3.6.2 Experiencia posterior a la comercialización***

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de trastuzumab. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacción a la perfusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Secuencia de oligohidramnios u oligohidramnios, incluida la hipoplasia pulmonar. Anormalidades esqueléticas y muerte neonatal [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Glomerulopatía [ver Reacciones adversas (3.6)]
- Trombocitopenia inmune

- Síndrome de Lisis Tumoral (SLP): se han notificado casos de posible TLS en pacientes tratados con productos de trastuzumab. Los pacientes con una carga tumoral significativa (por ejemplo, metástasis voluminosas) pueden tener un mayor riesgo. Los pacientes pueden presentar hiperuricemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal aguda, lo que puede representar un posible SLP. Los proveedores deben considerar un seguimiento y/o tratamiento adicional según esté clínicamente indicado.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Pharmaris Perú, al correo electrónico [farmacovigilanciaperu@pharmaris.com](mailto:farmacovigilanciaperu@pharmaris.com), como titular del registro sanitario de este producto farmacéutico.

### **3.7 Sobredosificación**

No hay experiencia con la sobredosis en ensayos clínicos en humanos. Las dosis únicas superiores a 8 mg/kg no se han probado.

### **3.8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

#### **Antraciclinas**

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab en base al análisis farmacocinético de la población [ver Propiedades farmacológicas (5.3)]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se usan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe monitorearse cuidadosamente.

### **3.9 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **3.9.1 Embarazo**

##### **Resumen del riesgo**

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (ver [Datos](#)). Informar al paciente de los riesgos potenciales para el feto. Existen consideraciones clínicas si se usa un producto de trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de un producto de trastuzumab (ver [Consideraciones clínicas](#)).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

##### **Consideraciones clínicas**

##### ***Reacciones adversas fetales / neonatales***

Monitoree a las mujeres que recibieron Ogivri durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción para el oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, realice pruebas fetales que sean apropiadas para la edad gestacional y que sean consistentes con los estándares de atención de la comunidad.

## **Datos**

### ***Datos en Humanos:***

En los informes posteriores a la comercialización y literatura publicada, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos informes de casos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos informes de casos, el índice de líquido amniótico aumentó después de suspender el tratamiento con trastuzumab. En un caso, la terapia con trastuzumab se reanudó después de que el índice amniótico mejoró y el oligohidramnios recidivó.

### ***Datos de animales:***

En estudios en los que se administró trastuzumab a monos cynomolgus durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg/kg), trastuzumab cruzó la barrera placentaria durante las fases de la gestación temprana (Días de Gestación de 20 a 50) y tardía (Días de Gestación de 120 a 150). Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero fetal y líquido amniótico fueron aproximadamente 33% y 25%, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se relacionaron con efectos adversos en el desarrollo.

## **3.9.2 Lactancia**

### **Resumen del riesgo**

No hay información con respecto a la presencia de productos de trastuzumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche humana, pero no entra en la circulación neonatal e infantil en cantidades sustanciales.

El trastuzumab estuvo presente en la leche de los monos Cynomolgus en lactación, pero no se asoció con toxicidad neonatal (ver Datos). Considere los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de tratamiento con Ogivri y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante o de la condición materna subyacente. Esta consideración también debe tener en cuenta el tiempo entre los periodos de tratamiento (wash out) con trastuzumab de 7 meses [consulte Propiedades farmacológicas (5.3)].

### **Datos**

En monos Cynomolgus lactantes, trastuzumab estuvo presente en la leche materna en aproximadamente 0.3% de las concentraciones séricas maternas después de dosis preparto (comenzando el Día de Gestación 120) y posparto (hasta el día 28 Posparto) de 25 mg/kg dos veces a la semana (25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg/kg de productos de trastuzumab). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de

trastuzumab no mostraron ningún efecto adverso sobre el crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida.

### **3.9.2 Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

#### **Pruebas de embarazo**

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri.

#### **Anticoncepción**

Mujeres:

Los productos de trastuzumab pueden causar daño embriofetal cuando se administran durante el embarazo. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ogivri y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Ogivri [consulte Uso en poblaciones específicas (3.9) y Propiedades farmacológicas (5.3)].

### **3.9.2 Uso pediátrico**

La seguridad y efectividad de Ogivri en pacientes pediátricos no han sido establecidos.

### **3.9.2 Uso geriátrico**

Trastuzumab se ha administrado a 386 pacientes que tenían 65 años de edad o más (253 en el tratamiento adyuvante y 133 en el tratamiento de cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardíaca aumentó en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en H0648g and H0649g, o la terapia adyuvante en NSABP B31 y NCCTG N9831. Las limitaciones en la recopilación de datos y las diferencias en el diseño del estudio de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama impiden determinar si el perfil de toxicidad del trastuzumab en pacientes mayores es diferente de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica informada no es adecuada para determinar si las mejoras de eficacia (ORR, TTP, SG, SLE) del tratamiento con trastuzumab en pacientes mayores son diferentes de las observadas en pacientes <65 años de edad para enfermedad metastásica y tratamiento adyuvante.

En ToGA (cáncer gástrico metastásico), de los 294 pacientes tratados con trastuzumab, 108 (37%) tenían 65 años o más, mientras que 13 (4,4%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad.

## **4. Descripción**

Ogivri es un anticuerpo monoclonal (mAb) de inmunoglobulina G1 humanizado producido a partir de un cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Grupo farmacoterapéutico**

Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, Inhibidores del HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Código ATC: L01FD01

## 5.2 Mecanismo de acción

El proto-oncogen HER2 (o c-erbB2) codifica una proteína receptora transmembrana de 185 kDa, que está relacionada estructuralmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se ha demostrado que los productos de trastuzumab, tanto en ensayos in vitro como en animales, inhiben la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2.

Los productos de trastuzumab son mediadores de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). In vitro, se ha demostrado que la ADCC mediada por el producto de trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

## 5.3 Farmacodinámica

Las relaciones exposición-respuesta al producto trastuzumab y la evolución temporal de las respuestas farmacodinámicas no están completamente caracterizadas.

### ***Electrofisiología cardíaca:***

Los efectos del trastuzumab en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluida la duración del intervalo QTc, se evaluaron en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. El trastuzumab no tuvo un efecto clínicamente relevante en la duración del intervalo QTc y no hubo una relación aparente entre las concentraciones séricas de trastuzumab y el cambio en la duración del intervalo QTcF en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos.

## 5.4 Farmacocinética

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo de farmacocinética poblacional (PK) agrupado de 1.582 sujetos con cáncer de mama principalmente y cáncer gástrico metastásico (MGC) que recibieron trastuzumab por vía intravenosa. El aclaramiento total de trastuzumab aumenta con la disminución de las concentraciones debido a las vías de eliminación paralelas lineales y no lineales.

Aunque la exposición promedio a trastuzumab fue mayor después del primer ciclo en pacientes con cáncer de mama que recibieron el programa de tres semanas en comparación con el programa semanal de trastuzumab, la exposición promedio en estado estacionario fue esencialmente la misma en ambas dosis. La exposición promedio a trastuzumab después del primer ciclo y en estado estacionario, así como el tiempo hasta el estado estacionario fue mayor en pacientes con cáncer de mama en comparación con pacientes con MGC en la misma dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. La exposición adicional prevista a trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos después del primer ciclo de trastuzumab y en la exposición en estado estable se describen en las Tablas 7 y 8, respectivamente.

Las simulaciones basadas en PK poblacional indican que después de la interrupción del trastuzumab, las concentraciones en al menos el 95% de pacientes con cáncer de mama y pacientes con MGC disminuirán a aproximadamente 3% de la concentración sérica mínima en estado estacionario de la población pronosticada (aproximadamente 97% de lavado) a los 7 meses [ver Advertencias y precauciones (3.4) y Uso en poblaciones específicas (3.9)].

### **Tabla 7**

**Exposiciones PK en el ciclo 1 en la población predictora (mediana con el percentil 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y MGC**

Esquema	Tipo de tumor primario	N	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-21días</sub> (µg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg c/3sem	Cáncer de mama	1195	29.4 (5.8 a 59.5)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
	MGC	274	23.1 (6.1 a 50.3)	132 (84.2 a 225)	1109 (588 a 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg c/sem	Cáncer de mama	1195	37.7 (12.3 a 70.9)	88.3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

**Tabla 8**

**Exposiciones PK en estado estacionario en la población predictora (mediana con el percentil 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y MGC**

Esquema	Tipo de tumor primario	N	C <sub>min,ss a</sub> (µg/mL)	C <sub>max,ss b</sub> (µg/mL)	AUC <sub>ss,0-21días</sub> (µg.día/mL)	Tiempo para el estado estable (semana)	Rango CL total en estado estable (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg c/3 sem.	Cáncer de mama	1195	47.4 (5 a 115)	179 (107 a 309)	1794 (673 a 3618)	12	0.173 a 0.283
	MGC	274	32.9 (6.1 a 88.9)	131 (72.5 a 251)	1338 (557 a 2875)	9	0.189 a 0.337
4 mg/kg + 2 mg/kg c/sem.	Cáncer de mama	1195	66.1 (14.9 a 142)	109 (51.0 a 209)	1765 (647 a 3578)	12	0.201 a 0.244

<sup>a</sup> Concentración sérica mínima en el estado estable de trastuzumab

<sup>b</sup> Concentración sérica máxima en estado estable de trastuzumab

**Poblaciones específicas:**

Tomando como base a un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de trastuzumab en función de la edad (<65 (n = 1294), ≥65 (n = 288), raza (asiática (n = 264) ; no asiática (n = 1324) y la insuficiencia renal (leve (aclaramiento de creatinina [CLCr] 60 a 90 mL/min) (n = 636) o moderada (CLCr 30 a 60 mL/min) (n = 133). Se desconoce la farmacocinética de los productos de trastuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodiálisis o insuficiencia hepática.

**Estudios de interacción con medicamentos:**

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

**Paclitaxel y doxorubicina:** las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en presencia de trastuzumab cuando se usaron como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación.

**Docetaxel y carboplatino:** Cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas.

**Cisplatino y capecitabina:** En un subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes en ToGa, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab.

## 5.5 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antidrogas en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antidrogas en otros estudios, incluidos los de trastuzumab o de otros productos de trastuzumab.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó un anticuerpo antihumano (HAHA) contra trastuzumab en una paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Esta paciente no experimentó una reacción alérgica. No se recogieron muestras para la evaluación de HAHA en estudios de cáncer de mama adyuvante.

Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos antitrastuzumab después del tratamiento con trastuzumab.

## 6. Datos preclínicos de seguridad

### Toxicología no clínica

#### 6.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los productos de trastuzumab no han sido probados para determinar su potencial carcinogénico.

No se observó evidencia de actividad mutagénica cuando se probó trastuzumab en los ensayos de mutagenicidad de linfocitos de sangre periférica bacterianos y humanos de Ames, a concentraciones de hasta 5000 mcg/mL. En un ensayo de micronúcleos *in vivo*, no se observó evidencia de daño cromosómico en las células de la médula ósea de ratón después de dosis intravenosas en bolo de hasta 118 mg/kg de trastuzumab.

Se realizó un estudio de fertilidad en monos cynomolgus hembra a dosis de hasta 25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg/kg de trastuzumab y no reveló evidencia de alteración de la fertilidad, medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de hormonas sexuales femeninas.

## 7 Estudios Clínicos

## 7.1 Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

La seguridad y eficacia del trastuzumab en mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con sobreexpresión HER2 se evaluaron en un análisis integrado de dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos (NSABP B31 y NCCTG N9831) con un total de 4063 mujeres análisis de supervivencia general especificado en el protocolo final, un tercer ensayo clínico abierto, aleatorizado (HERA) con un total de 3386 mujeres en el análisis definitivo de Supervivencia libre de enfermedad para el tratamiento de trastuzumab de un año versus observación, y un cuarto ensayo clínico aleatorizado, abierto con un total de 3222 pacientes (BCIRG006).

### **NSABP B31 y NCCTG N9831**

En NSABP B31 y NCCTG N9831, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por IHC) o amplificación génica (por FISH). La prueba HER2 fue verificada por un laboratorio central antes de la aleatorización (NCCTG N9831) o se requirió que se realizara en un laboratorio de referencia (NSABP B31). No fueron elegibles los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca activa en base a síntomas, hallazgos electrocardiográficos, radiológicos o de fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormales o hipertensión no controlada (diastólica > 100 mm Hg o sistólica > 200 mm Hg).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → paclitaxel) solo o paclitaxel más trastuzumab (AC → paclitaxel + trastuzumab). En ambos ensayos, los pacientes recibieron cuatro ciclos de 21 días de doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>. El paclitaxel se administró semanalmente (80 mg/m<sup>2</sup>) o cada 3 semanas (175 mg/m<sup>2</sup>) durante un total de 12 semanas en NSABP B31; paclitaxel se administró solo según el programa semanal en NCCTG N9831. El trastuzumab se administró a 4 mg/kg el día del inicio del paclitaxel y luego a una dosis de 2 mg/kg semanalmente durante un total de 52 semanas. El tratamiento con trastuzumab se interrumpió permanentemente en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la FEVI persistente/recurrente [consulte Dosis y administración (3.2)]. La radioterapia, si se administró, se inició después de la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER + y / o PR + recibieron terapia hormonal. La principal medida de eficacia del análisis de eficacia combinado fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia, la aparición de cáncer de mama contralateral, otro segundo cáncer primario o la muerte. Una medida de eficacia adicional fue la supervivencia general (SG).

Un total de 3752 pacientes se incluyeron en el análisis de eficacia conjunta del endpoint principal de la SLE después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el brazo AC → paclitaxel + trastuzumab. El análisis de la SG final planificado de antemano del análisis conjunto incluyó 4063 pacientes y se realizó cuando se habían producido 707 muertes después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el AC → paclitaxel + grupo de trastuzumab. Los datos de ambos brazos en NSABP B31 y dos de los tres brazos de estudio en NCCTG N9831 se combinaron para los análisis de eficacia.

Los pacientes incluidos en el análisis primario de SLE tenían una mediana de edad de 49 años (rango, 22 a 80 años, 6% > 65 años), 84% eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 4% asiáticos / isleños del Pacífico. Las características de la enfermedad incluyeron un 90% de histología ductal infiltrante, un 38% de T1, 91% afectación ganglionar, 27% patología de grado intermedio y 66% de grado alto, y 53% tumores ER+ y/o PR+.

## **HERA**

En HERA, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por IHC) o amplificación génica (por FISH) como se determinó en un laboratorio central. Los pacientes con la enfermedad negativa a ganglios debían tener un tumor primario  $\geq T1c$ . Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI  $<55\%$ , arritmias no controladas, angina que requiere medicación, enfermedad cardíaca valvular clínicamente significativa, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión mal controlada (sistólica  $> 180$  mm Hg o diastólica  $> 100$  mm Hg) no fueron elegibles.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) al finalizar la cirugía definitiva y al menos cuatro ciclos de quimioterapia para no recibir tratamiento adicional, o un año de tratamiento con trastuzumab o dos años de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes sometidos a lumpectomía también habían completado la radioterapia estándar. Los pacientes con enfermedad ER+ y/o PgR+ recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica a criterio del investigador. Trastuzumab se administró con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg una vez cada tres semanas. La principal medida de resultado de eficacia fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), definida como en NSABP B31 y NCCTG N9831

HERA fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas versus observación en pacientes con EBC positivo para HER2 después de la cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si corresponde). Se realizó un análisis de eficacia provisional especificado por protocolo que comparó el tratamiento con trastuzumab durante un año con la observación en una duración de seguimiento media de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab.

Entre los 3386 pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento de observación (n = 1693) y trastuzumab de un año (n = 1693), la mediana de edad fue de 49 años (rango de 21 a 80), el 83 % eran blancos y el 13 % eran asiáticos. Características de la enfermedad: 94 % carcinoma ductal infiltrante, 50 % ER+ y/o PgR+, 57 % ganglios positivos, 32 % ganglios negativos y en el 11 % de los pacientes, el estado ganglionar no fue evaluable debido a quimioterapia neoadyuvante previa. El noventa y seis por ciento (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa tenían características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el 49 % (543) eran ER- y PgR-, y el 47 % (512) eran ER y/o PgR+ y tenían al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño patológico del tumor mayor de 2 cm, grado 2 a 3 o edad  $<35$  años. Antes de la aleatorización, el 94 % de los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Después de que se divulgaran los resultados de la SSE que comparaban la observación con el tratamiento de un año con trastuzumab, se realizó un análisis planificado prospectivamente que incluía la comparación de un año frente a dos años de tratamiento con trastuzumab con una duración media de seguimiento de 8 años. Con base en este análisis, la prolongación del tratamiento con trastuzumab durante dos años no mostró un beneficio adicional sobre el tratamiento durante un año [cocientes de riesgo de dos años de tratamiento con trastuzumab frente a un año de tratamiento con trastuzumab en la población por intención de tratar (ITT) para la supervivencia libre de enfermedad (SSE) = 0,99 (IC del 95 %: 0,87, 1,13), valor p = 0,90 y la supervivencia global (SG) = 0,98 (0,83, 1,15); valor p = 0,78].

## **BCIRG006**

En BCIRG006, se requirió que las muestras de tumor de mama mostraran la amplificación del gen HER2 (solo FISH +) como se determinó en un laboratorio central. Los pacientes debían tener enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos con al menos una de las siguientes características de alto riesgo: ER / PR negativo, tamaño del tumor > 2 cm, edad <35 años o grado histológico y/o nuclear 2 ó 3. Los pacientes con una historia de CHF, infarto de miocardio, arritmia cardíaca de grado 3 ó 4, angina que requieran medicación, enfermedad cardíaca valvular clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (diastólica > 100 mm Hg), cualquier T4 o N2 o N3 conocido o cáncer de mama M1 no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC-T), doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel más trastuzumab (AC-TH) o docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). Tanto en los brazos AC-T como AC-TH, se administraron doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante cuatro ciclos; docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> se administró cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el brazo de TCH, se administraron docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino (a un AUC objetivo de 6 mg/mL/min como una perfusión de 30 a 60 minutos) cada 3 semanas durante seis ciclos. Trastuzumab se administró semanalmente (dosis inicial de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de 2 mg/kg) simultáneamente con T o TC, y luego cada 3 semanas (6 mg/kg) como monoterapia durante un total de 52 semanas. La radioterapia, si se administró, se inició después de completar la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER + y/o PR + recibieron terapia hormonal. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la principal medida de resultado.

Entre 3222 pacientes, la edad media fue de 49 años (rango de 22 a 74 años; 6% ≥ 65 años). Las características de la enfermedad incluyeron 54% ER+ y/o PR+ y 71% ganglios linfáticos positivos. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a cirugía primaria para cáncer de mama.

Los resultados de la SSE para el análisis integrado de NSABP B31 y NCCTG N9831, HERA y BCIRG006 y los resultados de la SG para el análisis integrado de NSABP B31 y NCCTG N9831, y HERA se presentan en la Tabla 9. Para NSABP B31 y NCCTG N9831, la duración de la SSE después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC → TH se presenta en la Figura 4, y la duración de la SG después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → TH se presenta en la Figura 5. La duración de la SSE para BCIRG006 se presenta en la Figura 6. Para NSABP B31 y NCCTG N9831, el cociente de riesgos instantáneos de la SG fue de 0,64 (IC del 95 %: 0,55; 0,74). A los 8,3 años de seguimiento medio [AC → TH], la tasa de supervivencia se estimó en 86,9 % en el grupo AC → TH y 79,4 % en el grupo AC → T. Los resultados finales del análisis de la SG de NSABP B31 y NCCTG N9831 indican que el beneficio de la SG por edad, estado del receptor hormonal, número de ganglios linfáticos positivos, tamaño y grado del tumor y cirugía/radioterapia fue consistente con el efecto del tratamiento en la población general. En pacientes ≤ 50 años de edad (n = 2197), el cociente de riesgos instantáneos de la SG fue de 0,65 (IC del 95 %: 0,52, 0,81) y en pacientes > 50 años de edad (n = 1866), el cociente de riesgos instantáneos de la SG fue de 0,63 (IC del 95 %: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (ER-positivos y/o PR-positivos) (n = 2223), el cociente de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,63 (IC del 95 %: 0,51; 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales negativos (ER-negativos y PR-negativos) (n = 1830), el cociente de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,64 (IC del 95 %: 0,52; 0,80). En el subgrupo de pacientes con tamaño tumoral ≤ 2 cm (n = 1604), el cociente de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,52 (IC del 95 %:

0,39; 0,71). En el subgrupo de pacientes con tamaño tumoral > 2 cm (n = 2448), el cociente de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,56; 0,80).

**Tabla 9**  
**Resultados de eficacia del tratamiento adyuvante del cáncer de mama (NSABP B31 y NCCTG N9831, HERA y BCIRG006)**

	Eventos SLE	Hazard ratio SLE (95% IC) p-valor	Muertes (eventos de SG)	Hazard ratio de SG p-valor
<b><u>NSABP B31 and NCCTG N9831<sup>a</sup></u></b>				
AC → TH (n = 1872) <sup>b</sup> (n = 2031) <sup>c</sup>	133 <sup>b</sup>	0.48 <sup>b,d</sup> (0.39, 0.59) p < 0.0001 <sup>e</sup>	289 <sup>c</sup>	0.64 <sup>c,d</sup> (0.55, 0.74) p < 0.0001 <sup>e</sup>
AC → T (n = 1880) <sup>b</sup> (n = 2032) <sup>c</sup>	261 <sup>b</sup>		418 <sup>c</sup>	
<b><u>HERA<sup>f</sup></u></b>				
Quimio → Trastuzumab (n = 1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p < 0.0001 <sup>g</sup>	31	0.75 p = NS <sup>h</sup>
Quimio → observación (n = 1693)	219		40	
<b><u>BCIRG006<sup>i</sup></u></b>				
TCH (n = 1075)	134	0.67 (0.54 a 0.84) p = 0.0006 <sup>e,j</sup>	56	
AC → TH (n = 1074)	121	0.60 (0.48 a 0.76) p < 0.0001 <sup>e,i</sup>	49	
AC → T (n = 1073)	180		80	

IC = intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Regímenes NSABP B31 y NCCTG N9831: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

<sup>b</sup> Población evaluable de eficacia, para el análisis de SLE primario, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el brazo de AC → TH.

<sup>c</sup> La población evaluable de eficacia, para el análisis final de SG, después de 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el brazo AC → TH).

<sup>d</sup> Hazard ratio estimado por la regresión de Cox estratificada por ensayo clínico, programa previsto de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado del receptor de la hormona.

<sup>e</sup> prueba estratificada de log-rank.

f En el análisis definitivo de SLE con una mediana del seguimiento de 12,6 meses en el brazo de tratamiento de trastuzumab de un año.

g prueba de log-rank

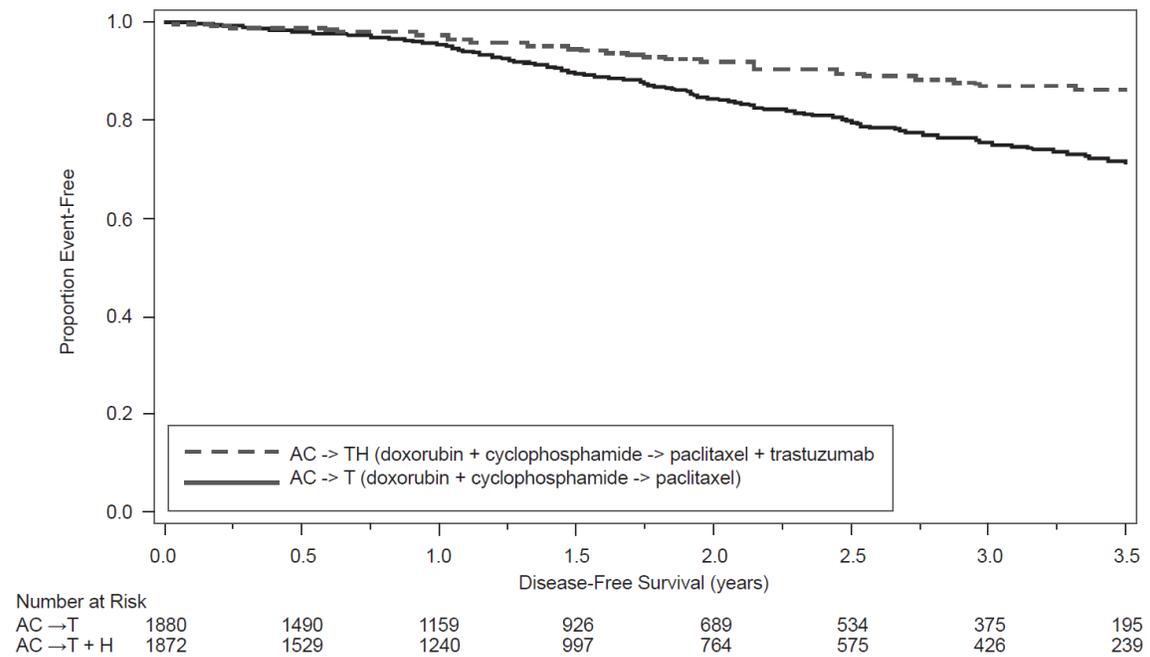
h NS = no significativo.

i Los regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

j nivel alfa de dos caras de 0.025 para cada comparación.

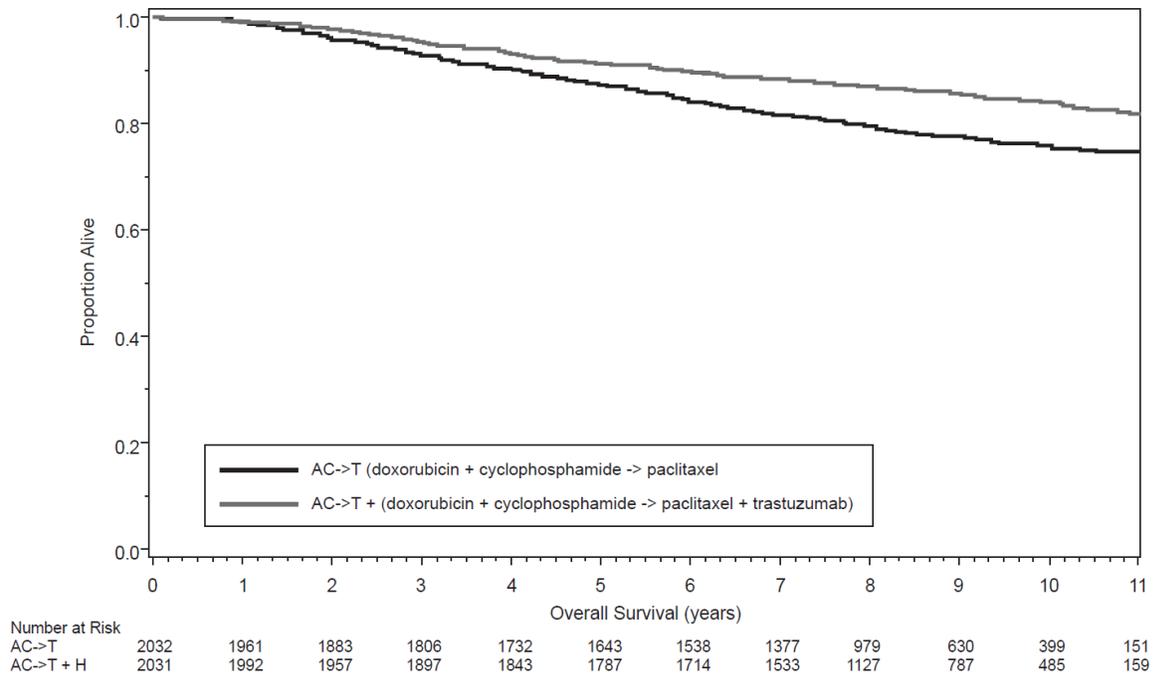
**Figura 4**

**Duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (NSABP B31 y NCCTG N9831)**

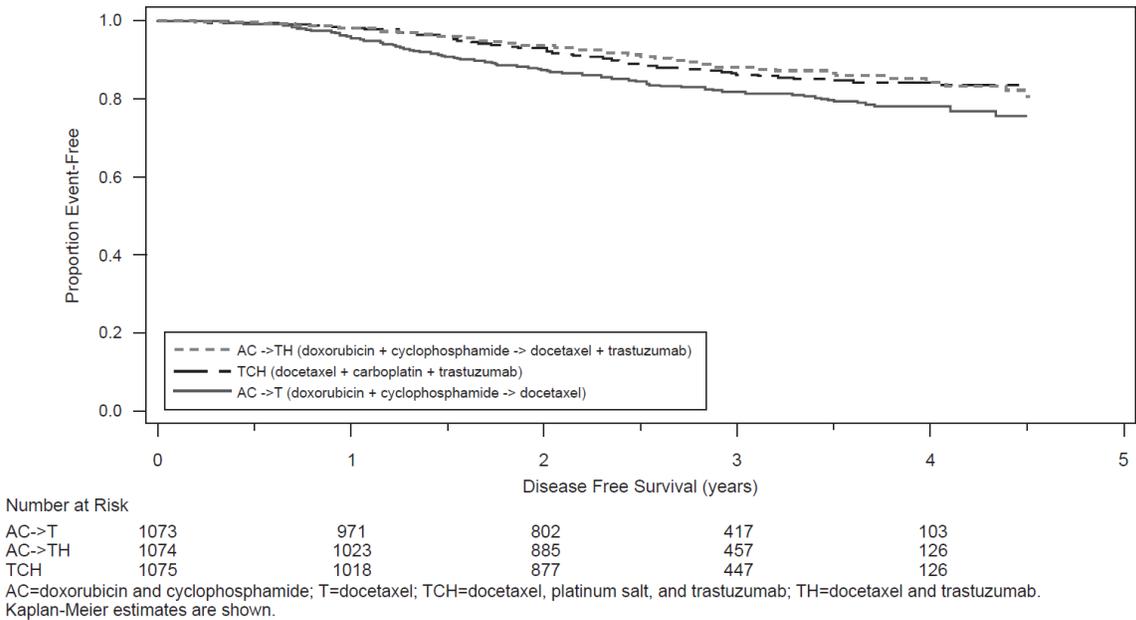


**Figura 5**

**Duración de la supervivencia global en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (NSABP B31 and NCCTG N9831)**



**Figura 6**  
**Duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (BCIRG006)**



Se realizaron análisis exploratorios de SLE como una función de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación de genes para pacientes en los Estudios 2 y 3, donde se disponía de datos de pruebas de laboratorio central. Los resultados se muestran en la Tabla 10. El número de eventos en NCCTG N9831 fue pequeño, con la excepción del subgrupo IHC 3 + / FISH +, que constituyó el 81% de aquellos con datos. No se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a la eficacia dentro de otros subgrupos debido al pequeño número

de eventos. El número de eventos en el Estudio 3 fue adecuado para demostrar efectos significativos en SLE en el IHC 3 + / FISH desconocido y en los subgrupos desconocidos de FISH + / IHC.

**Tabla 10**

Resultados del tratamiento en los estudios 2 y 3 como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2

HER2 resultado de la valoración <sup>a</sup>	NCCTG N9831		HERA <sup>c</sup>	
	Número de pacientes	Hazard ratio de SLE (95% IC)	Número de pacientes	Hazard ratio SLE (95% IC)
<b><u>IHC 3+</u></b>				
<b>FISH (+)</b>	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
<b>FISH (-)</b>	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	—
<b>FISH desconocido</b>	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
<b>IHC &lt; 3+ / FISH (+)</b>	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 <sup>b</sup>	0.53 (0.20, 1.42)
<b>IHC desconocido / FISH (+)</b>	—	—	724	0.59 (0.38, 0.93)

<sup>a</sup> IHC por HercepTest, FISH por PathVysion (índice HER2 / CEP17  $\geq$  2.0) realizado en un laboratorio central.

<sup>b</sup> Todos los casos en esta categoría en el Estudio 3 fueron IHC 2+.

<sup>c</sup> Duración mediana del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

## 7.2 Cáncer de mama metastásico

La seguridad y eficacia de trastuzumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico se estudiaron en un ensayo clínico aleatorizado, controlado en combinación con quimioterapia (H0648g, n = 469 pacientes) y un ensayo clínico abierto de agente único (H0649g, n = 222 pacientes). Ambos ensayos estudiaron pacientes con cáncer de mama metastásicos cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. Los pacientes eran elegibles si tenían 2 o 3 niveles de sobreexpresión (basados en una escala de 0 a 3) mediante la evaluación inmunohistoquímica del tejido tumoral realizada por una prueba de laboratorio central.

### ***Cáncer de mama metastásico sin tratamiento previo (H0648g):***

H0648g fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y de etiqueta abierta realizado en 469 mujeres con cáncer de mama metastásico que no habían sido tratadas previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las muestras tumorales se analizaron mediante IHC (Análisis de ensayo clínico, AEC) y se puntuaron como 0, 1+, 2+ o 3+, con 3+ indicando la positividad más fuerte. Solo los pacientes con tumores positivos 2+ o 3+ fueron elegibles (alrededor del 33% de los examinados). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia sola o en combinación con trastuzumab administrado por vía intravenosa como una dosis de carga de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. Para aquellos que habían recibido terapia de antraciclina previa en el entorno adyuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas

cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los otros pacientes, la quimioterapia constaba de antraciclina y ciclofosfamida (AC: doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup>, más 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida cada 21 días durante seis ciclos). Sesenta y cinco por ciento de los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia sola en este estudio recibieron trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de un estudio de extensión por separado.

Según la determinación de un Comité de Evaluación de Respuesta independiente, los pacientes asignados aleatoriamente a trastuzumab y quimioterapia experimentaron un tiempo medio de progresión de la enfermedad (TTP) significativamente más largo, una tasa de respuesta global (ORR) más alta y una duración media de la respuesta (DoR) más larga, en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a quimioterapia sola. Los pacientes asignados aleatoriamente a trastuzumab y quimioterapia también tuvieron una supervivencia global (OS) media más larga (ver Tabla 11).

Estos efectos del tratamiento se observaron tanto en pacientes que recibieron trastuzumab más paclitaxel como en aquellos que recibieron trastuzumab más AC; sin embargo, la magnitud de los efectos fue mayor en el subgrupo de paclitaxel.

**Tabla 11**  
**H0648g: Resultados de eficacia en el tratamiento de primera línea para el Cáncer de Mama Metastásico.**

	Resultados combinados		Subgrupo Paclitaxel		Subgrupo AC <sup>a</sup>	
	trastuzumab + todas las quimioterapias (n = 235)	Todas las quimioterapias (n = 234)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	trastuzumab + AC <sup>a</sup> (n = 143)	AC <sup>a</sup> (n = 138)
<b><u>Tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP)</u></b>						
Mediana (meses) <sup>b,c</sup>	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% IC	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
p-valor <sup>d</sup>	< 0.0001		< 0.0001		0.002	
<b><u>Tasa de respuesta global (TRO)<sup>b</sup></u></b>						
<u>Eventos (n)</u>	45	29	38	15	50	38
95% IC	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p-valor <sup>e</sup>	< 0.001		< 0.001		0.10	
<b><u>Duración de la respuesta (DoR)</u></b>						
Mediana (meses) <sup>b,c</sup>	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% cuartill	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
<b><u>Supervivencia global (SG)</u></b>						
Mediana	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4

(meses) <sup>c</sup>						
95% IC	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
p-valor <sup>d</sup>	0.05		0.17		0.16	

<sup>a</sup> AC = antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

<sup>b</sup> Evaluado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente.

<sup>c</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>d</sup> prueba de log-rank

<sup>e</sup>  $\chi^2$ -prueba.

Los datos de H0648g sugieren que los efectos del tratamiento beneficioso se limitaron en gran medida a los pacientes con el mayor nivel de sobreexpresión de la proteína HER2 (3+) (ver Tabla 12).

**Tabla 12**  
**Efectos del tratamiento en H0648g como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2**

Resultado de la valoración HER2	Número de pacientes (N)	Riesgo relativo de tiempo hacia la progresión de la enfermedad <sup>b</sup> (95% IC)	Riesgo relativo de mortalidad <sup>b</sup> (95% IC)
<b>CTA 2+ ó 3+</b>	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+) <sup>a</sup>	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-) <sup>a</sup>	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
<b>CTA 2+</b>	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)
<b>CTA 3+</b>	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)
FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)

<sup>a</sup> Los resultados de las pruebas FISH estuvieron disponibles para 451 de los 469 pacientes incluidos en el estudio.

<sup>b</sup> El riesgo relativo representa el riesgo de progresión o muerte en el grupo de trastuzumab más quimioterapia versus el grupo de quimioterapia.

### **Cáncer de mama metastásico previamente tratado (H0649g):**

Trastuzumab se estudió como agente único en un ensayo clínico multicéntrico, de etiqueta abierta y de brazo único (H0649g) en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre-expresaba HER2 que habían recaído después de uno o dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica. De los 222 pacientes incluidos, el 66% había recibido quimioterapia adyuvante previa, el 68% había recibido dos regímenes de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica y el 25% había recibido tratamiento mieloablativo previo con el rescate hematopoyético. Los pacientes fueron tratados con una dosis de carga de 4 mg/kg IV seguido de dosis semanales de trastuzumab a 2 mg/kg IV.

La ORR (respuesta completa + respuesta parcial), según lo determinado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente, fue del 14%, con una tasa de respuesta completa del 2% y una tasa de respuesta parcial del 12%. Las respuestas completas se observaron solo en pacientes con enfermedad limitada a la piel y los ganglios linfáticos.

La tasa de respuesta global en pacientes cuyos tumores evaluados como CTA 3+ fue del 18%, mientras que en aquellos que probaron como CTA 2+, fue del 6%.

### 7.3 Cáncer gástrico metastásico

La seguridad y eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) fueron estudiados en pacientes no tratados previamente para adenocarcinoma gástrico metastásico o de unión gastroesofágica (ToGA)). En este ensayo abierto, multicéntrico, 594 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC + T) o quimioterapia sola (FC). La aleatorización se estratificó por la extensión de la enfermedad (metastásico vs. localmente avanzado), el sitio primario (gástrica vs. unión gastroesofágica), la mensurabilidad del tumor (sí vs. no), el estado funcional del ECOG (0,1 vs. 2) y la fluoropirimidina (capecitabina frente a 5-fluorouracilo). Todos los pacientes tenían amplificación del gen HER2 (FISH +) o sobreexpresión de HER2 (IHC 3+). También se requirió que los pacientes tuvieran una función cardíaca adecuada (por ejemplo, FEVI >50%).

En el brazo que contiene trastuzumab, se administró trastuzumab como una perfusión IV a una dosis inicial de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En ambos brazos del estudio se administró cisplatino a una dosis de 80 mg/ m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas durante 6 ciclos como una perfusión intravenosa de 2 horas. En ambos brazos del estudio, se administró capecitabina a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días de cada ciclo de 21 días durante 6 ciclos. Alternativamente, se administró 5-fluorouracilo por perfusión intravenosa continua (ICC) a una dosis de 800 mg/m<sup>2</sup>/día desde el día 1 hasta el día 5 cada tres semanas durante 6 ciclos.

La mediana de edad de la población de estudio fue de 60 años (rango: 21-83); 76% eran hombres; 53% eran asiáticos, 38% caucásicos, 5% hispanos, 5% otros grupos raciales/étnicos; 91% tenían ECOG PS de 0 o 1; El 82% tenía cáncer gástrico primario y el 18% tenía adenocarcinoma gastroesofágico primario. De estos pacientes, el 23% había recibido gastrectomía previa, el 7% había recibido terapia previa neoadyuvante y/o adyuvante, y el 2% había recibido radioterapia previa.

La principal medida de resultado de ToGA fue la supervivencia global (SG), analizada por la prueba de log rank no estratificado. El análisis final del SG basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0,0193). Se realizó una actualización del análisis de SG al año después del análisis final. Los resultados de eficacia de los análisis finales y actualizados se resumen en la Tabla 13 y la Figura 7.

<b>Tabla 13: Supervivencia global en ToGA (población ITT)</b>		
	<b>FC<sup>a</sup> + grupo Trastuzumab N = 298</b>	<b>Grupo FC<sup>a</sup> N = 296</b>
<b>Supervivencia general definitiva (análisis provisional)</b>		
N (%)	167 (56.0%)	184 (62.2%)
Mediana	13.5	11.0
95% IC (meses.)	(11.7, 15.7)	(9.4, 12.5)
Hazard ratio	0.73	
95% IC	(0.60, 0.91)	
p-valor <sup>b</sup>	0.0038	

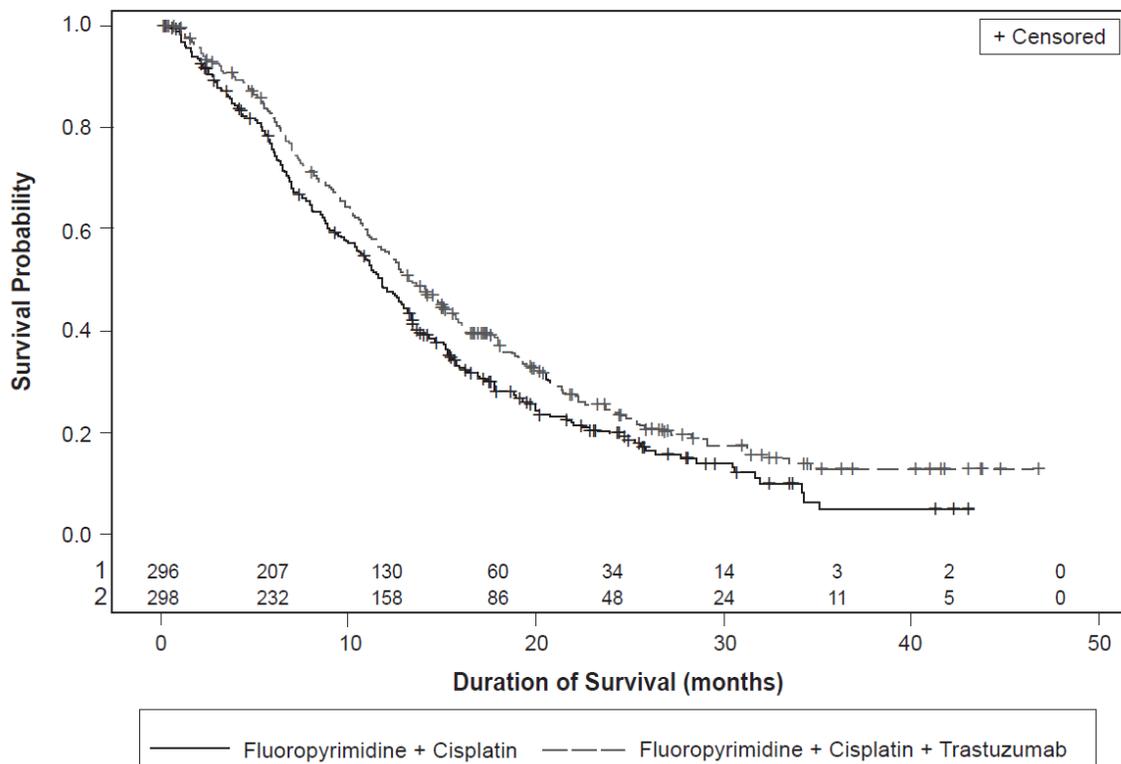
<b>Supervivencia global (actualizada)</b>		
N (%)	221 (74.2%)	227 (76.7%)
Mediana (meses)	13.1	11.7
95% IC	(11.9, 15.1)	(10.3, 13.0)
Hazard ratio	0.80	
95% IC	(0.67, 0.97)	
<sup>a</sup> FC = capecitabina vs. 5-fluorouracilo <sup>b</sup> Valor p bilateral que se compara con el nivel de significancia nominal de 0,0193.		

\* Comparando con el nivel de significancia nominal de 0.0193

**Figura 7**  
**Actualización de la supervivencia general en pacientes con cáncer gástrico metastásico (ToGA)**

### Product-Limit Survival Estimates

With Number of Subjects at Risk



En la Tabla 14 se resume un análisis exploratorio de la SG en pacientes basado en la amplificación del gen HER2 (FISH) y la prueba de sobreexpresión de proteínas (IHC).

**Tabla 14**

**Análisis exploratorios por estado de HER2 utilizando los resultados de supervivencia general actualizados**

	<b>FC (N = 296)<sup>a</sup></b>	<b>FC + T (N = 298)<sup>b</sup></b>
<b><u>FISH+ / IHC 0, 1+ subgrupo (N = 133)</u></b>		
Nº muertes (%) / n (%)	57/71 (80%)	56/62 (90%)
Duración mediana del SG (meses)	8.8	8.3
95% IC (meses)	(6.4, 11.7)	(6.2, 10.7)
Hazard ratio (95% IC)		1.33 (0.92, 1.92)
<b><u>FISH+ / IHC2+ subgrupo (N = 160)</u></b>		
Nº muertes (%) / n (%)	65/80 (81%)	64/80 (80%)
Duración mediana de SG (meses)	10.8	12.3
95% IC (meses)	(6.8, 12.8)	(9.5, 15.7)
Hazard ratio (95% IC)		0.78 (0.55, 1.10)
<b><u>FISH+ or FISH- / IHC3+c subgrupo (N = 294)</u></b>		
Nº muertes (%) / n (%)	104/143 (73%)	96/151 (64%)
Duración mediana de SG (meses)	13.2	18.0

95% IC (meses)	(11.5, 15.2)		(15.5, 21.2)
Hazard ratio (95% IC)		0.66 (0.50, 0.87)	

<sup>a</sup> Dos pacientes en el brazo FC que eran FISH + pero estado IHC desconocido se excluyeron de los análisis de subgrupos exploratorios.

<sup>b</sup> Cinco pacientes en el brazo que contenía trastuzumab que eran FISH +, pero el estado IHC desconocido se excluyeron de los análisis de subgrupos exploratorios.

<sup>c</sup> Incluye 6 pacientes en el brazo de quimioterapia, 10 pacientes en el brazo de trastuzumab con FISH-, IHC3 + y 8 pacientes en el brazo de quimioterapia, 8 pacientes en el brazo de trastuzumab con estado desconocido FISH, IHC 3+.

## 8. Información de asesoramiento al paciente

### Miocardopatía

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con un profesional de atención médica inmediatamente ante cualquiera de los siguientes casos:  
Aparición o empeoramiento de dificultad para respirar, tos, hinchazón de tobillos o piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o pérdida del conocimiento [ver Advertencia: Miocardopatía].

### Toxicidad embriofetal

- Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede provocar daño fetal. Se recomienda a las pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen o sospechan que están embarazadas [ver Uso en poblaciones específicas (3.9)].

Se recomienda a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de Ogivri [ver Uso en poblaciones específicas (3.9)].

## 5. DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 Lista de excipientes de Ogivri™

- L-histidina
- Clorhidrato de L-histidina monohidrato
- Polietilenglicol (macrogol) 3350
- D-sorbitol

### 5.2 Incompatibilidades

**OGIVRI™** no debe mezclarse o diluirse con otros medicamentos.

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

### 5.3 Tiempo de vida útil

*No sobrepasar la fecha declarada en el empaque.*

### 5.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Almacenar lejos de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños

**Reconstitución:** Usar la solución dentro de los 28 días de la reconstitución almacenados a una temperatura de 2°C - 8°C.

No congelar la solución reconstituida.

**Dilución:** La solución de fármaco para perfusión, diluida en bolsas o en botellas de cloruro de sodio 0,9% para inyección, se puede almacenar entre 2 °C y 8 °C hasta 24 horas antes de su uso. Este tiempo de almacenamiento es adicional al tiempo permitido para los viales reconstituidos.

## 5.6 Naturaleza y contenido del envase

**Ogivri** (trastuzumab 420mg) para perfusión intravenosa se suministra en un vial de dosis múltiples como una torta estéril liofilizado de color blanquecino a amarillo pálido, al vacío.

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo para concentrado para solución para perfusión y 1 vial de vidrio tipo I incoloro con 20 mL de agua bacteriostática para inyección, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservante.

## 5.7 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con los requisitos locales.

**Fabricado por:**

**Biocon Biologics Limited**



**Bajo licencia de:**

**Biosimilars Newco Limited (BNCL)**

**Fecha de la revisión de texto de la ficha técnica:** Mayo de 2025