

PRODUCTO BIOLÓGICO SIMILAR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BISINTEX® 420 mg (21 mg/mL después de la reconstitución) Polvo y Disolvente para concentrado para solución para perfusión

“Producto Biológico Similar”

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial con polvo y disolvente para concentrado entrega:

Trastuzumab 420mg

Excipientes: L-Histidina 6.0 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 9.4 mg, Macrogol 3350 94.1 mg, D-Sorbitol 322.6 mg, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Nota: ácido clorhídrico e hidróxido de sodio se utilizan para ajustar pH.

Cada vial de disolvente contiene 20mL de agua bacteriostática para inyección (el agua bacteriostática contiene 1.1% v/v de alcohol bencílico).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y Disolvente para concentrado para solución para perfusión

4. INDICACIONES Y USO

4.1 Cáncer de mama adyuvante

Bisintex está indicado para el tratamiento adyuvante de HER2 que sobreexpresa el nodo positivo o nodo negativo (ER / PR negativo o con una característica de alto riesgo [ver Estudios clínicos (14.1)]) cáncer de mama

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

Seleccione a los pacientes para la terapia según un diagnóstico complementario aprobado por las guías internacionales y/o nacionales para el producto de trastuzumab [*consulte Dosificación y administración*].

4.2 Cáncer de mama metastásico

Bisintex está indicado:

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

Seleccione a los pacientes para la terapia según un diagnóstico complementario aprobado por las guías internacionales y/o nacionales para un producto de trastuzumab [*consulte Dosificación y administración*].

4.3 Cáncer Gástrico Metastásico

Bisintex está indicado, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico gástrico o de unión gastroesofágica que sobreexpresa HER2 que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Seleccione a los pacientes para la terapia según un diagnóstico complementario aprobado por las guías internacionales y/o nacionales para un producto de trastuzumab [*consulte Dosificación y Administración*].

5 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

5.1 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 y uso (1) y Estudios clínicos (14)*]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas aprobadas por las guías internacionales y/o nacionales específicas para cánceres de mama o gástricos por laboratorios con competencia demostrada. La información sobre las pruebas aprobadas por las guías internacionales y/o nacionales para la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas aprobadas por las guías internacionales y/o nacionales específicamente para cánceres gástricos debido a diferencias en la histopatología gástrica vs. mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.

El rendimiento del análisis incorrecto, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, la desviación de las instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

5.2 Dosis y horarios recomendados

- **No administrar como una inyección o bolo intravenoso. No mezcle Bisintex con otras drogas.**
- **No sustituya Bisintex (trastuzumab) por o con ado-trastuzumab emtansine.**

Tratamiento adyuvante, cáncer de mama:

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

Durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel / carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg / kg como una infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel / carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Bisintex, administre Bisintex 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 la multimodalidad, regímenes de quimioterapia basados en antraciclina:

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

Tratamiento metastásico, cáncer de mama:

- Administre Bisintex, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis una vez a la semana de 2 mg / kg como infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico:

- Administre Bisintex en una dosis inicial de 8 mg / kg como una infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg / kg como una perfusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad [*consulte Dosificación y administración*]

5.3 Consideraciones importantes de dosificación

Si el paciente omite una dosis de Bisintex por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas: 6 mg / kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento de Bisintex deben administrarse 7 días o 21 días después de acuerdo con los programas semanales o trimestrales, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Bisintex por más de una semana, debe administrarse una dosis de reposición de Bisintex durante aproximadamente 90 minutos (programa semanal: 4 mg / kg, programa de tres semanas: 8 mg / kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Bisintex (programa semanal: 2 mg / kg, programa de tres semanas 6 mg / kg) deben administrarse 7 días o 21 días más tarde de acuerdo con los horarios semanales o trimestrales, respectivamente.

Reacciones de infusión

[*consulte advertencias y precauciones*]

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

Miocardiopatía

[*consulte advertencias y precauciones*]

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

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

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

Interrumpa permanentemente a Bisintex por una disminución persistente (> 8 semanas) de la LVEF o por la suspensión de la administración de Bisintex en más de 3 ocasiones para la miocardiopatía.

5.4 Preparación para la administración

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 Bisintex (trastuzumab) y no ado-trastuzumab emtansina.

Vial de dosis múltiples de 420 mg

Reconstitución: Reconstituir cada vial de 420 mg de Bisintex con 20 ml de agua bacteriostática para inyección (BWFI), USP, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante 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 (SWFI) sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

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

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 ml de disolvente en el vial que contiene la torta liofilizada de Bisintex. La corriente de disolvente debe dirigirse a la torta liofilizada. El vial reconstituido produce una solución para el uso de dosis múltiples, que contiene 21 mg / ml de trastuzumab.
- Haga girar el vial suavemente para ayudar a la reconstitución. **NO AGITAR.**
- Es posible que haya una ligera formación de espuma en el producto después de 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.
- Almacene Bisintex reconstituido en el refrigerador entre 2° y 8 ° C (36 ° a 46 ° F); descartar Bisintex sin usar después de 28 días. Si Bisintex se reconstituye con SWFI sin conservante, úselo inmediatamente y deseche la porción no utilizada. No congelar.

Dilución:

- Determine la dosis (mg) de Bisintex [consulte Dosificación y administración]. Calcule el volumen de la solución de Bisintex reconstituida de 21 mg/ml necesaria, 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%, USP. **NO UTILICE LA SOLUCIÓN DEXTROSA (5%).**
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- La solución de Bisintex para perfusión diluida en bolsas de polivinilcloruro o polietileno que contiene 0,9% de cloruro sódico inyectado, USP, debe almacenarse a una temperatura de 2 ° a 8 ° C (36 ° a 46 ° F) durante no más de 24 horas antes del uso. **No congelar.**

6 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACION

Vía intravenosa para perfusión, cada vial entrega 420 mg de Bisintex como un polvo liofilizado sin conservantes, de color blanco a amarillo pálido en un vial de dosis múltiple.

7 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

8 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Miocardiopatía

Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardiopatía y muerte cardíaca [*consulte Advertencia: Cardiomiopatía*]. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre pacientes que reciben productos de trastuzumab como un agente único o en terapia de combinación 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.

Retenga Bisintex 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 Posología y administración*]. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Bisintex en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Bisintex también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca [*consulte Interacciones farmacológicas y Farmacología clínica*].

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

- Medición de la LVEF de referencia inmediatamente antes del inicio de Bisintex
- Mediciones LVEF cada 3 meses durante y después de la finalización de Bisintex
- Repita la medición de la LVEF a intervalos de 4 semanas si Bisintex no recibe una disfunción cardíaca significativa del ventrículo izquierdo [*consulte Dosificación y administración*].
- Medidas de LVEF cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Bisintex como un componente de la terapia adyuvante.

En el estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes interrumpió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8.7 años en el brazo de AC-TH. En el estudio 3 (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 media del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En el Estudio 4, un total de 2.9% (31/1056) de pacientes en el brazo de TCH (1.5% durante la fase de quimioterapia y 1.4% durante la fase de monoterapia) y 5.7% (61/1068) de los pacientes en el AC-TH el brazo (1.5% durante la fase de quimioterapia y 4.2% durante la fase de monoterapia) descontinuó el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de miocardiopatía, un paciente murió de forma repentina sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una

LVEF 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 Bisintex en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Tabla 1

Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en estudios de cáncer de mama adyuvante

		Incidencia de CHF	
Estudio	Regimen	Trastuzumab	Control
1 & 2 ^a	AC ^b → Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	1.3% (21/1655)
3 ^d	Chemo → Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
4	AC ^b → Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

^a La mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

^b Antraciclina (doxorrubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

^d Incluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración media del seguimiento en el brazo trastuzumab de un año.

En el estudio 3 (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración media de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca 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^a en estudios de Cáncer de Mama Metástasis

Estudio	Evento	Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
Estudio	Evento	Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5 (AC) ^b	Disfunción Cardiaca	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	Disfunción Cardiaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción Cardiaca ^c	7%	N/A	5%	N/A

^a Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la LVEF.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

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

8.2 Reacciones de infusión

Las reacciones a la infusión 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*]

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la infusión 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-infusión 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 infusión.

Interrumpir la infusión de Bisintex 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 con firmeza en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos con respecto al método más apropiado de identificación de pacientes que pueden ser retirados de forma segura con productos de trastuzumab después de experimentar una reacción de infusión severa. Antes de la reanudación de la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de infusión severa fueron premedicados con antihistamínicos y / o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones recurrentes de infusión severa a pesar de las premedicaciones.

8.3 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 Bisintex. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Bisintex 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 Bisintex [*consulte Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

8.4 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 infusión [*consulte*

Advertencias y precauciones]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, lo que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

8.5 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 quimioterapia sola. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no [ver *Reacciones adversas*].

9 REACCIONES ADVERSAS

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

- Cardiomiopatía [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Reacciones de infusión [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Toxicidad embriofetal [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Toxicidad pulmonar [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia [*consulte Advertencias y precauciones*]

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 infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen ICC, disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar [*consulte Dosificación y administración*].

En el entorno 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, peso pérdida, 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.

9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Estudios adyuvantes sobre el cáncer de mama

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados abiertos, Estudios 1, 2 y 3, con ($n = 3678$) o sin ($n = 3363$) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Los datos resumidos en la Tabla 3 a continuación, del Estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; la mediana de duración del tratamiento fue de 51 semanas y la mediana del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los brazos de trastuzumab

de un año del Estudio 3 a una duración media de seguimiento de 12.6 meses en el brazo de trastuzumab, la mediana la edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes eran caucásicos y el 13% eran asiáticos.

Tabla 3
Reacciones adversas para el estudio 3^a, todos los Grados^b

Reacción Adversa	Trastuzumab un año (n = 1678)	Observación (n = 1708)
<u>Cardíaco</u>		
Hipertensión	64 (4%)	35 (2%)
Mareo	60 (4%)	29 (2%)
Fracción de eyección disminuida	58 (3.5%)	11 (0.6%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7%)
Arritmias cardíaca	40 (3%)	17 (1%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3%)
Falla cardiaca	9 (0.5%)	4 (0.2%)
Trastorno cardíaco	5 (0.3%)	0 (0%)
Disfunción ventricular	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>Trastornos del mediastino torácico respiratorio</u>		
Tos	81 (5%)	34 (2%)
Influenza	70 (4%)	9 (0.5%)
Disnea	57 (3%)	26 (2%)
URI	46 (3%)	20 (1%)
Rinitis	36 (2%)	6 (0.4%)
Dolor faringolaríngeo	32 (2%)	8 (0.5%)
Sinusitis	26 (2%)	5 (0.3%)
Epistaxis	25 (2%)	1 (0.06%)
Hipertensión pulmonar	4 (0.2%)	0 (0%)
Neumonitis intersticial	4 (0.2%)	0 (0%)
<u>Desórdenes gastrointestinales</u>		
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)
Náusea	108 (6%)	19 (1%)
Vomitando	58 (3.5%)	10 (0.6%)
Estreñimiento	33 (2%)	17 (1%)
Dispepsia	30 (2%)	9 (0.5%)

Dolor abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)
Dolor de huesos	49 (3%)	26 (2%)
Espasmo muscular	46 (3%)	3 (0.2%)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
Dolor de cabeza	162 (10%)	49 (3%)
Paraesthesia	29 (2%)	11 (0.6%)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
Erupción	70 (4%)	10 (0.6%)
Trastornos de las uñas	43 (2%)	0 (0%)
Prurito	40 (2%)	10 (0.6%)
<u>Trastornos generales</u>		
Pirexia	100 (6%)	6 (0.4%)
Edema Periférico	79 (5%)	37 (2%)
Resfriado	85 (5%)	0 (0%)
Astenia	75 (4.5%)	30 (2%)
Enfermedad similar a la influenza	40 (2%)	3 (0.2%)
La muerte súbita	1 (0.06%)	0 (0%)
<u>Infecciones</u>		
Nasofaringitis	135 (8%)	
UTI	39 (3%)	
<u>Trastornos del sistema inmune</u>		
Hipersensibilidad	10 (0.6%)	1 (0.06%)
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3%)	0 (0%)

^a Mediana de duración de seguimiento de 12.6 meses en el brazo de tratamiento de trastuzumab de un año.

^b La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos brazos para cada término de la lista.

^c Término de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación de 3 semanas de tratamiento con trastuzumab durante dos años versus un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (8.1% versus 4.6% en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o superior en el

grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (20.4%) en comparación con el brazo de tratamiento con trastuzumab de un año (16.3%).

Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; la mediana de duración del tratamiento fue de 51 semanas. La mediana de edad fue de 49 años (rango: 24 a 80); El 84% de los pacientes eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 3% asiáticos.

En el estudio 1, solo eventos adversos de Grado 3 a 5, eventos de Grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de Grado 2-5 se recopilaron durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5% frente a 22.4%), infección (24.0% vs. 12.8%), sofocos (17.1% vs. 15.0%), anemia (12.3% vs. 6.7%), disnea (11.8% vs. 4.6%), erupción / descamación (10.9% vs. 7.6%), leucopenia (10.5 % vs. 8.4%), neutropenia (6.4% vs. 4.3%), dolor de cabeza (6.2% vs. 3.8%), dolor (5.5% vs. 3.0%), edema (4.7% vs. 2.7%) e insomnio (4.3 % vs. 1.5%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

En el estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: toxicidades hematológicas NCI-CTC grado 4 y 5, toxicidades no hematológicas grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia , artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensitiva) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que ocurren durante la quimioterapia y / o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12.2% frente a 9.1%), cambios en las uñas (11.5% frente a 6.8%), disnea (2.4% vs. 0.2%) y diarrea (2.2% vs. 0%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 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 mediana de la duración global del tratamiento fue de 54 semanas en los brazos AC-TH y TCH. La mediana de infusiones fue 26 en el brazo AC-TH y 30 en el brazo TCH, incluidas las infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada dos semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, la mediana de edad fue de 49 años (rango 22 a 74 años). En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3, con la excepción de una baja incidencia de ICC en el brazo de TCH.

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto, Estudio 5, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y un estudio de brazo único (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos en la Tabla 4 se basan en los Estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El ochenta y nueve por ciento eran blancos, 5% negros, 1% asiáticos y 5% otros grupos raciales / étnicos. Todos los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente.

Entre los 352 pacientes tratados en estudios de agente único (213 pacientes del Estudio 6), la mediana de edad fue de 50 años (rango 28 a 86 años), 86% fueron blancos, 3% fueron negros, 3% fueron asiáticos y 8% en otros grupos raciales / étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron 4 mg / kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg / kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 4

Incidencia por Paciente de Reacciones Adversas que Ocurren en $\geq 5\%$ de Pacientes en Estudios No Controlados o con Mayor Incidencia en el Brazo de Trastuzumab (estudios 5 y 6)

	Agente Único ^a n = 352	Trastuzumab + Paclitaxel Solo n = 91	Paclitaxel Solo n = 95	Trastuzumab + AC ^b n = 143	AC ^b Solo n = 135
<u>Cuerpo como un Todo</u>					
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%
<u>Cardiovascular</u>					
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%
Insuficiencia cardíaca congestiva	7%	11%	1%	28%	7%
Digestivo					

Náusea	33%	51%	9%	76%	77%
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%
Vomitando	23%	37%	28%	53%	49%
Náuseas y vómitos	8%	14%	11%	18%	9%
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%
<u>Hem y Linfático</u>					
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%
<u>Metabólico</u>					
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%
Edema	8%	10%	8%	11%	5%
<u>Musculoesquelético</u>					
Dolor de huesos	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%
<u>Nervioso</u>					
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Mareo	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%
<u>Respiratorio</u>					
Tos aumentada	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%
<u>Piel</u>					
Erupción	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes Simple	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	< 1%
<u>Urogenital</u>					

Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%
-------------------------------	----	-----	-----	-----	----

^a Los datos del agente único Trastuzumab fueron de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del Estudio 6.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Los datos a continuación se basan en la exposición de 294 pacientes a trastuzumab en combinación con una fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU) y cisplatino (Estudio 7). En el grupo de trastuzumab más quimioterapia, se administró la dosis inicial de 8 mg / kg de trastuzumab 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 / m² el día 1 y la fluoropirimidina se administró como capecitabina 1000 mg / m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5 fluorouracilo 800 mg / m² / día como infusión intravenosa continua 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; la mediana del número de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

Tabla 5

Estudio 7: Por incidencia del paciente de reacciones adversas de todos los grados (Incidencia ≥ 5% entre brazos) o Grado 3/4 (Incidencia > 1% entre brazos) y Mayor incidencia en el brazo de trastuzumab

Sistema del cuerpo / Evento adverso	Trastuzumab + FC (N = 294)		FC (N = 290)	
	Todos los Grados	Grados 3/4	Todos los Grados	Grados 3/4
<u>Investigaciones</u>				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipocalémia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>				
Neutropenia febril	—	15 (5)	—	8 (3)
<u>Desórdenes gastrointestinales</u>				
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (≤ 1)
<u>Cuerpo como un todo</u>				

Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Inflamación de la mucosa	37 (13)	6 (2)	18 (6)	2 (1)
Resfriado	23 (8)	1 (\leq 1)	0 (0)	0 (0)
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>				
Disminución de peso	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)
<u>Infecciones e Infestaciones</u>				
Infecciones del tracto respiratorio superior	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				
Insuficiencia renal y deterioro	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales con respecto a 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.

Miocardiopatía

La medición en serie de la función cardíaca (LVEF) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el estudio 3, la duración media del seguimiento fue de 12.6 meses (12.4 meses en el brazo de observación, 12.6 meses en el brazo de trastuzumab de 1 año); y en los Estudios 1 y 2, 7.9 años en el brazo AC-T, 8.3 años en el brazo AC-TH. En los estudios 1 y 2, 6% de todos los pacientes asignados al azar con evaluación de FEVI después de la AC no pudieron iniciar trastuzumab después de completar la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (LVEF <LLN o disminución \geq 16 puntos en la LVEF desde el inicio hasta el final de la CA) Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nuevo inicio fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab de un año en comparación con la observación en el Estudio 3 (ver Tabla 6, Figuras 1 y 2). La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por LVEF, 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 también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con 64.5% de pacientes que experimentaron CHF sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento y 90.3% con recuperación de LVEF total o parcial.

Tabla 6^a
 Incidencia por Paciente del Nuevo Comienzo
 Estudios Disfunción Miocárdica (por LVEF) 1, 2, 3 y 4

	LVEF <50% y disminución absoluta desde la línea de base			Disminución absoluta de la LVEF	
	LVEF < 50%	disminución ≥ 10%	n ≥ 16%	< 20% y ≥ 10%	≥ 20%
<u>Estudios 1 & 2^{b,c}</u>					
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)
<u>Estudio 3^d</u>					
Trastuzumab (n = 1678)	8.6% (144)	7.0% (118)	3.8% (64) 1.2%	22.4% (376)	3.5% (59)
Observación (n = 1708)	2.7% (46)	2.0% (35)		11.9% (204)	1.2% (21)
<u>Estudio 4^e</u>					
TCH (n = 1056)	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35) 9.8%	34.5% (364)	6.3% (67)
AC → TH (n = 1068)	17% (182)	13.3% (142)	(105)	44.3% (473)	13.2% (141)
AC → T (n = 1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	(35)	34% (357)	5.5% (58)

^a Para los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los eventos son contados a partir de la fecha de aleatorización.

^b Estudios de los regímenes 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

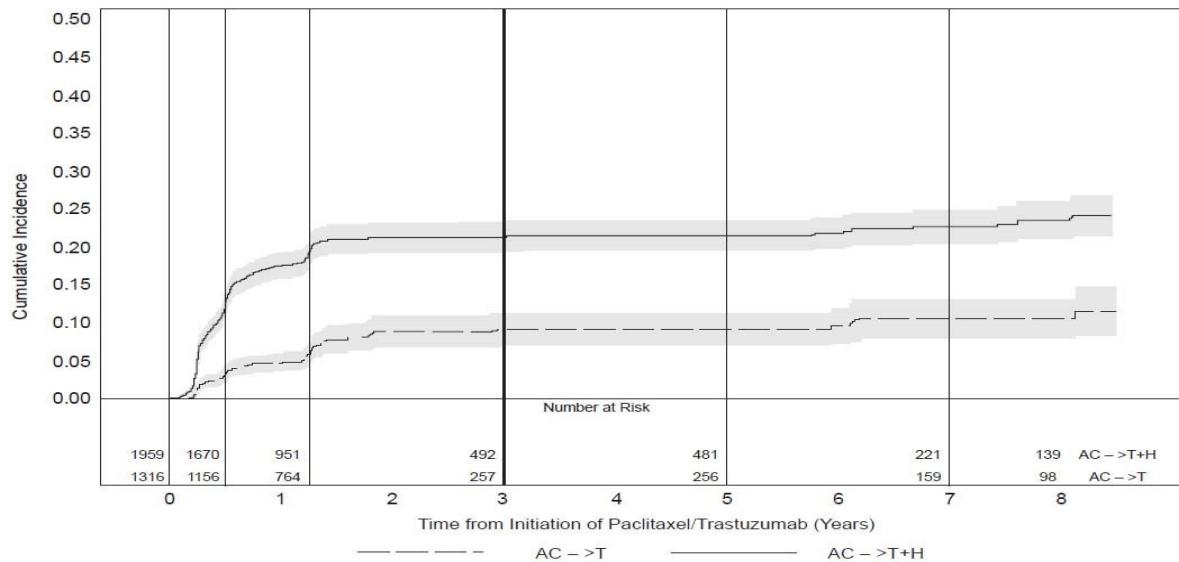
^c La mediana de la duración del seguimiento de los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

^d Duración media de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

^e Regímenes del estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 1:

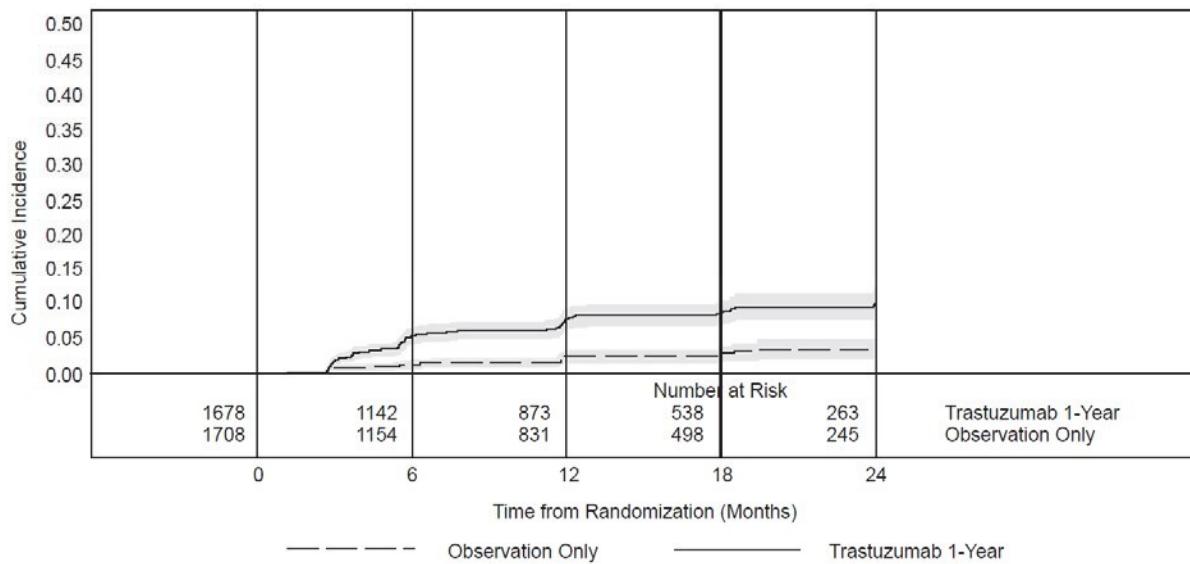
Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada de tiempo hasta la primera LVEF
Disminución de ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea de base y hasta
Por debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competidor



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

Figura 2:

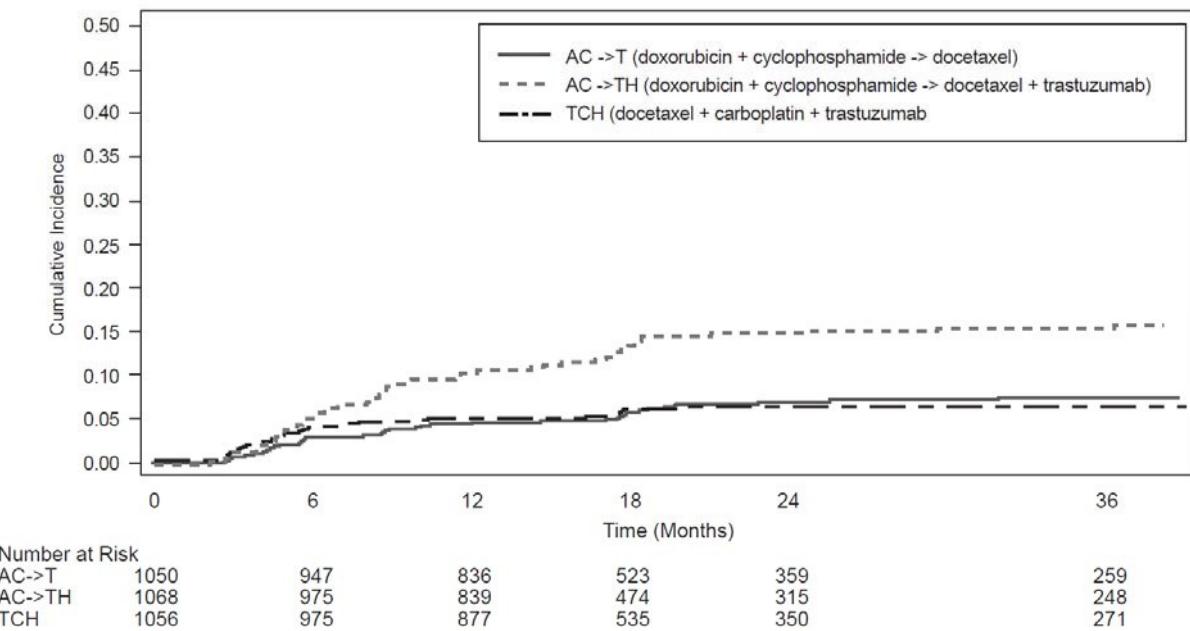
Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera LVEF
Disminución de ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea de base y hasta
Por debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competidor



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 3:

Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera LVEF
Disminución de ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea de base y hasta
Por debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competidor



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 Cardíaca 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 el Estudio 7, 5.0% de los pacientes en el brazo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el brazo de quimioterapia sola tenían un valor de LVEF por debajo del 50% con una disminución absoluta $\geq 10\%$ en la LVEF desde los valores previos al tratamiento.

Reacciones de infusión

Durante la primera infusión 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 infusión de trastuzumab); Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las reacciones a la infusión 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 infusión 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 las infusiones de trastuzumab segunda o posteriores administradas como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han notificado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxis y angioedema.

Anemia

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de anemia de grado 2 a 5 (12.3% frente a 6.7% [Estudio 1]) y de anemia que requirieron transfusiones (0.1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) 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 (Estudio 6), la incidencia de anemia NCI-CTC grado 3 fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo de quimioterapia sola, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y la anemia NCI-CTC Grado 3/4 fue del 12.2% en comparación con 10.3 %

Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorios en el entorno adyuvante, la incidencia de neutropenia NCI-CTC seleccionada de grado 4 a 5 (1.7% vs. 0.8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6.4% vs. 4.3% [Estudio 1]) 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 NCI-CTC Grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la

quimioterapia sola. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo de quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia NCI-CTC Grado 3/4 fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

Infección

La incidencia global de infección (46% vs. 30% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de grado 2 a 5 infección/neutropenia febril (24.3% vs. 13.4% [Estudio 1]) y de Grado 3 a 5 seleccionado infección / neutropenia febril (2.9 frente a 1.4%) [Estudio 2]) 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 el estudio 4, 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 NCI-CTC Grado 3 a 4 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 informada 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

Cáncer de mama adyuvante

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar NCI-CTC Grado 2 a 5 seleccionada (14.3% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de toxicidad pulmonar seleccionada NCI-CTC Grado 3 a 5 y disnea espontánea reportada Grado 2 (3.4% vs. 0.9% [Estudio 2]) 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% [Estudio 1]; NCI-CTC Grado 2 a 5: 2.4% vs. 0.2% [Estudio 2]).

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 el estudio 3, 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 media 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 infusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiógeno y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, ver *Advertencias y precauciones*.

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% [Estudio 1], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [Estudio 4] y 2.1% vs. 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de NCI-CTC Grado 2 a 5 diarrea (6.7% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de NCI-CTC Grado 3 a 5 diarrea (2.2% vs. 0% [Estudio 2]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3, tratamiento con trastuzumab de un año a 12.6 meses de duración media de seguimiento]) fueron más altos en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de Grado 3 a 4 fue mayor [5.7% AC-TH, 5.5% TCH vs. 3.0% AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% AC-TH, 63% TCH vs. 43% AC-T] entre 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 el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo 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 / falla 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, glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

9.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la

metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser engañosa.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó anticuerpo humano antihumano (HAHA) para trastuzumab en un paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HAHA no se recogieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

9.3 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 de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacción a la infusión [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Oligohidramnios o secuencia de oligohidramnios, incluyendo hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal [*consulte Advertencias y precauciones*]
- Glomerulopatía [ver *Reacciones adversas*]
- Trombocitopenia inmune

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles reacciones adversas que no aparecen descritas. También puede comunicarlos directamente a través pv.peru@abbott.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

COMUNICAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO CUALQUIER REACCIÓN ADVERSAS QUE NO SE DESCRIBA EN EL INSERTO

10 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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 *Farmacología clínica*]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente.

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de 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*). Comprender al paciente de los riesgos potenciales para un 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 de antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de antecedentes 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 Bisintex durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción por 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 Humanos

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 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 la fase 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.

11.2 Lactancia

Resumen de 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 para el tratamiento con Bisintex y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado de Bisintex o de la condición materna subyacente. Esta consideración también debe tener en cuenta el período de lavado del producto con trastuzumab de 7 meses [*consulte Farmacología clínica*].

Datos

En monos cynomolgus lactantes, el trastuzumab estuvo presente en la leche materna en aproximadamente 0.3% de las concentraciones séricas maternas después de las dosis pretratamiento (comenzando el día de gestación 120) y postparto (hasta el día 28 postparto) de 25 mg / kg administradas dos veces por 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.

11.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

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

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 Bisintex y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Bisintex [*consulte Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

11.4 Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de los productos de trastuzumab en pacientes pediátricos no han sido establecidos.

11.5 Uso geriátrico

Trastuzumab se ha administrado a 386 pacientes que tenían 65 años o más (253 en el tratamiento adyuvante y 133 en el tratamiento de cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardíaca aumentó en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los Estudios 5 y 6, o la terapia adyuvante en los Estudios 1 y 2. Limitaciones en la recopilación de datos y diferencias en el diseño del estudio de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante del 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, OS, DFS) del tratamiento con trastuzumab en pacientes mayores son diferentes de las observadas en pacientes <65 años para enfermedad metastásica y tratamiento adyuvante.

En el Estudio 7 (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.

12 SOBREDOSIS

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

13 DESCRIPCIÓN

Bisintex (trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado que se une selectivamente con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2. Trastuzumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamífero (ovario de hámster chino).

Bisintex (trastuzumab) es un polvo liofilizado, sin conservantes, estéril, de color blanquecino a amarillo pálido para inyección, para administración intravenosa.

Cada vial de dosis múltiples de Bisintex entrega 420 mg de trastuzumab, 322.6 mg de D-sorbitol, 6.0 mg L-Histidina, 9.4 mg de hidrocloruro de L-Histidina monohidrato y 94.1 mg de polietilenglicol 3350 / Macrogol 3350. La reconstitución con 20 ml del disolvente apropiado (BWFI o SWFI) produce una solución que contiene 21 mg/mL de trastuzumab que administra 20 ml (420 mg de trastuzumab), a un pH de aproximadamente 6. Si Bisintex se reconstituye con SWFI sin conservante, la solución reconstituida se considera una dosis única.

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

El protooncogen 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 sobre expresan 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 sobre expresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobre expresan HER2.

14.2 Farmacodinámica

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.

14.3 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 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 horario 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. En los cuadros 7 y 8, se describen la exposición a trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos predicho adicionales posteriores al primer ciclo de trastuzumab y en la exposición en estado estacionario.

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 población pronosticada concentración sérica mínima en estado estacionario (aproximadamente 97% de lavado) a los 7 meses [ver *Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*].

Tabla 7

Predicciones del PK 1 en el ciclo predicho en la población (mediana con el percentil 5^o al 95^o) en pacientes con cáncer de mama y MGC

Regimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min} (μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21days} (μg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	Cáncer de mama	1195	37.7 (12.3 a 70.9)	88.3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Tabla 8

Exposiciones PK preestablecidas en estado estable de la población (mediana con el percentil 5^o al 95^o) en Pacientes con cáncer mamas y MGC

Regimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min,ss^a} (μg/mL)	C _{max,ss^b} (μg/mL)	AUC _{ss,0-21días} (μg.día/mL)	Tiempo para estabilizar (semana)	Alcance total de CL en estado estable (L / día)
---------	------------------------	---	---	---	--	----------------------------------	---

8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	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 qw	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

^a Concentración sérica mínima en el estado estacionario de trastuzumab

^b Concentración sérica máxima en estado estacionario de trastuzumab

Poblaciones específicas: en 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 moderado (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 doxorrubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6-α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorrubicinol [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 del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab.

15 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

15.1 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.

16 ESTUDIOS CLÍNICOS

16.1 Cáncer de mama adyuvante

La seguridad y eficacia de trastuzumab en mujeres que reciben quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama que sobreexpresa HER2 se evaluaron en un análisis integrado de dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos (Estudios 1 y 2) con un total de 4063 mujeres en la supervivencia global final especificada por el protocolo análisis, un tercer ensayo clínico abierto, aleatorizado (Estudio 3) con un total de 3386 mujeres en el análisis definitivo de Supervivencia sin enfermedad para el tratamiento de trastuzumab de un año versus observación, y un cuarto ensayo clínico aleatorizado, abierto con un total de 3222 pacientes (Estudio 4).

Estudios 1 y 2:

En los Estudios 1 y 2, 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 (Estudio 2) o se requirió que se realizara en un laboratorio de referencia (Estudio 1). 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 / m² y ciclofosfamida 600 mg / m². El paclitaxel se administró semanalmente (80 mg / m²) o cada 3 semanas (175 mg / m²) durante un total de 12 semanas en el Estudio 1; paclitaxel se administró solo según el programa semanal en el Estudio 2. 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 LVEF persistente / recurrente [*consulte Dosisificación y administración*]. 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. El punto final primario del análisis combinado de eficacia fue la supervivencia sin enfermedad (DFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia, la aparición de cáncer de mama contralateral, otro segundo cáncer primario o la muerte. El punto final secundario fue la supervivencia general (OS).

Un total de 3752 pacientes se incluyeron en el análisis de eficacia conjunta del criterio de valoración principal de la SSE después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el

brazo AC → paclitaxel + trastuzumab. El análisis del sistema operativo 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 brazo AC → paclitaxel + trastuzumab. Los datos de ambos brazos en el Estudio 1 y dos de los tres brazos de estudio en el Estudio 2 se combinaron para los análisis de eficacia. Los pacientes incluidos en el análisis primario de DFS 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, un 744 91% de afectación ganglionar, un 27% de patología intermedia y un 66% de alto grado, y un 53% de tumores ER + y / o PR +. Se informaron características demográficas y basales similares para la población evaluable de eficacia, después de 8,3 años de seguimiento medio en el brazo AC → paclitaxel + trastuzumab.

Estudio 3:

En el Estudio 3, 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 enfermedad ganglionar negativa debían tener un tumor primario \geq T1c. Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o LVEF <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.

El estudio 3 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab tres semanas versus observación en pacientes con EBC positivo para HER2 después de la cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si corresponde). Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) después de la finalización de 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 que se sometieron a una lumpectomía también completaron la radioterapia estándar. Los pacientes con enfermedad ER + y / o PgR + recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica a discreción 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 fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS), definida como en los estudios 1 y 2.

Se realizó un protocolo de análisis de eficacia provisional especificado que comparó el tratamiento de trastuzumab de un año con la observación a una duración media de seguimiento de 12,6 meses en el brazo de trastuzumab y formó la base para los resultados definitivos del DFS de este estudio. Entre los 3386 pacientes asignados al azar a la observación ($n = 1693$) y trastuzumab de un año ($n = 1693$) brazos de tratamiento, la mediana de edad fue de 49 años (rango 21 a 80), 83% eran caucásicos y 13% eran asiáticos. Características de la enfermedad: 94% carcinoma ductal infiltrante, 50% ER + y / o PgR +, 57% ganglios positivos, 32% ganglios negativos, y en 11% de los pacientes, el estado ganglionar no fue evaluable debido a la quimioterapia neoadyuvante previa. El noventa y seis por ciento (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa presentaban características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el

49% (543) eran ER- y PgR-, y el 47% (512) ER y / o PgR + y tenían al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño tumoral patológico 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 antraciclina.

Después de revelar los resultados definitivos del DFS que comparaban la observación con el tratamiento de trastuzumab de un año, se realizó un análisis planificado prospectivamente que incluía la comparación de un año versus dos años de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 8 años. En base a este análisis, la extensión del tratamiento con trastuzumab durante dos años no mostró un beneficio adicional sobre el tratamiento durante un año [Tasas de riesgo de dos años de tratamiento con trastuzumab versus trastuzumab de un año en la población con intención de tratar (ITT) para Supervivencia libre (DFS) = 0,99 (IC 95%: 0,87, 1,13), valor-p = 0,90 y supervivencia general (OS) = 0,98 (0,83, 1,15); valor-p = 0,78].

Estudio 4:

En el Estudio 4, se requirió que las muestras de tumor de mama mostraran la amplificación del gen HER2 (solo FISH +) como se determinó en un laboratorio central. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad ganglionar positiva o enfermedad ganglionar negativa 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 o 3. Pacientes con antecedentes de ICC, infarto de miocardio, arritmias cardiacas de grado 3 o 4, angina que requiere medicación, cardiopatía valvular clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (diastólica > 100 mm Hg), cualquier T4 o N2 o N3 conocido o M1 cáncer de mama no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1: 1) para recibir doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC-T), doxorrubicina 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 doxorrubicina 60 mg / m² y ciclofosfamida 600 mg / m² cada 3 semanas durante cuatro ciclos; docetaxel 100 mg / m² se administró cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el brazo de TCH, se administraron docetaxel 75 mg / m² y carboplatino (a un AUC objetivo de 6 mg / ml / min como una infusión 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 (DFS) fue la principal medida de resultado.

Entre los 3222 pacientes asignados al azar, la mediana de edad fue de 49 (rango 22 a 74 años, 6% ≥ 65 años). Las características de la enfermedad incluyeron 54% de ER + y / o PR + y 71% de nodo positivo. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a cirugía primaria por cáncer de mama.

Los resultados para DFS para el análisis integrado de los Estudios 1 y 2, Estudio 3, y el Estudio 4 y los resultados de OS para el análisis integrado de los Estudios 1 y 2, y el Estudio 3 se presentan en la Tabla 9. Para los Estudios 1 y 2, la duración de DFS después de una mediana de seguimiento de 2.0 años en el brazo 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 brazo AC → TH se presenta en la Figura 5. La duración de la SSE para el Estudio 4 se presenta en la Figura 6. En los cuatro estudios, en el momento del análisis definitivo de la SSE, hubo un número insuficiente de pacientes dentro de cada uno de los siguientes subgrupos para determinar si el efecto del tratamiento fue diferente del general población de pacientes: pacientes con bajo grado tumoral, pacientes dentro de subgrupos étnicos / raciales específicos (pacientes negros, hispanos, asiáticos / de las islas del Pacífico) y pacientes > 65 años. Para los estudios 1 y 2, la relación de riesgo de SG fue de 0,64 (IC del 95%: 0,55, 0,74). A los 8,3 años de seguimiento medio [AC → TH], se estimó que la tasa de supervivencia era del 86,9% en el brazo AC → TH y del 79,4% en el brazo AC → T. Los resultados finales del análisis de OS de los Estudios 1 y 2 indican que el beneficio de OS por edad, estado de receptores hormonales, 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), la relación de riesgo de SG fue de 0,65 (IC 95%: 0,52, 0,81) y en pacientes > 50 años (n = 1866), la razón de riesgo de SG fue de 0,63 (95 % CI: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (ER-positivo y / o PR positivo) (n = 2223), el cociente de riesgos instantáneos fue de 0,63 (IC 95%: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad negativa a receptores hormonales (ER-negativo y PR-negativo) (n = 1830), la razón de riesgo para OS 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 OS fue 0,52 (IC 95%: 0,39, 0,71). En el subgrupo de pacientes con tamaño de tumor > 2 cm (n = 2448), la relación de riesgo para OS fue de 0,67 (IC del 95%: 0,56, 0,80).

Tabla 9
Resultados de eficacia del tratamiento adyuvante de
Cáncer de mama (Estudios 1 + 2, Estudio 3 y Estudio 4)

	Eventos DFS	Riesgo DFS relación (95% CI) p-valor	Muertes (eventos OS)	Valor p de la relación de riesgo OS
<u>Estudios 1 + 2^a</u>				
AC → TH (n = 1872) ^b (n = 2031) ^c	133 ^b	0.48 ^{b, d} (0.39, 0.59) p < 0.0001 ^e	289 ^c	0.64 ^{c,d} (0.55, 0.74) p < 0.0001 ^e
AC → T (n = 1880) ^b (n = 2032) ^c	261 ^b		418 ^c	
<u>Estudio 3^f</u>				
Chemo →	127	0.54	31	0.75

Trastuzumab (n = 1693)		(0.44, 0.67) p < 0.0001 ^g		p = NS ^h
Chemo → Observación (n = 1693)	219		40	
<u>Estudio 4ⁱ</u>				
TCH (n = 1075)	134	0.67 (0.54 to 0.84) p = 0.0006 ^{e,j}	56	
AC → TH (n = 1074)	121	0.60 (0.48 to 0.76) p < 0.0001 ^{e,i}	49	
AC → T (n = 1073)	180		80	

CI = intervalo de confianza.

^a Regímenes de estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

^b Población evaluable de eficacia, para el análisis de DFS primario, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el brazo de AC → TH.

^c Población evaluable de eficacia, para el análisis final del sistema operativo, después de 707 muertes (8,3 años de seguimiento medio en el grupo AC → TH).

^d Tasa de riesgo estimada por la regresión de Cox estratificada por ensayo clínico, calendario previsto de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado del receptor de la hormona.

^e prueba estratificada de log-rank.

^f En el análisis definitivo de DFS con duración media del seguimiento de 12,6 meses en el brazo de tratamiento con trastuzumab de un año.

^g prueba de log-rank.

^h NS = no significativo.

ⁱ Estudio 4 regímenes: doxorrubicina 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 (Estudios 1 y 2)

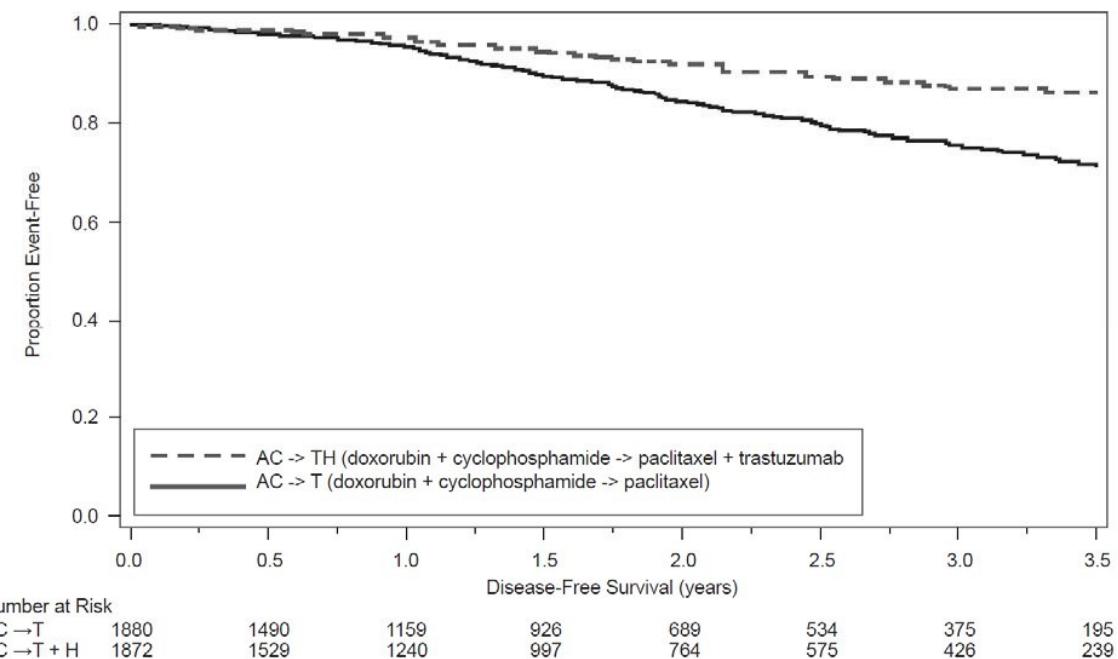


Figura 5
Duración de la supervivencia global en pacientes con
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 y 2)

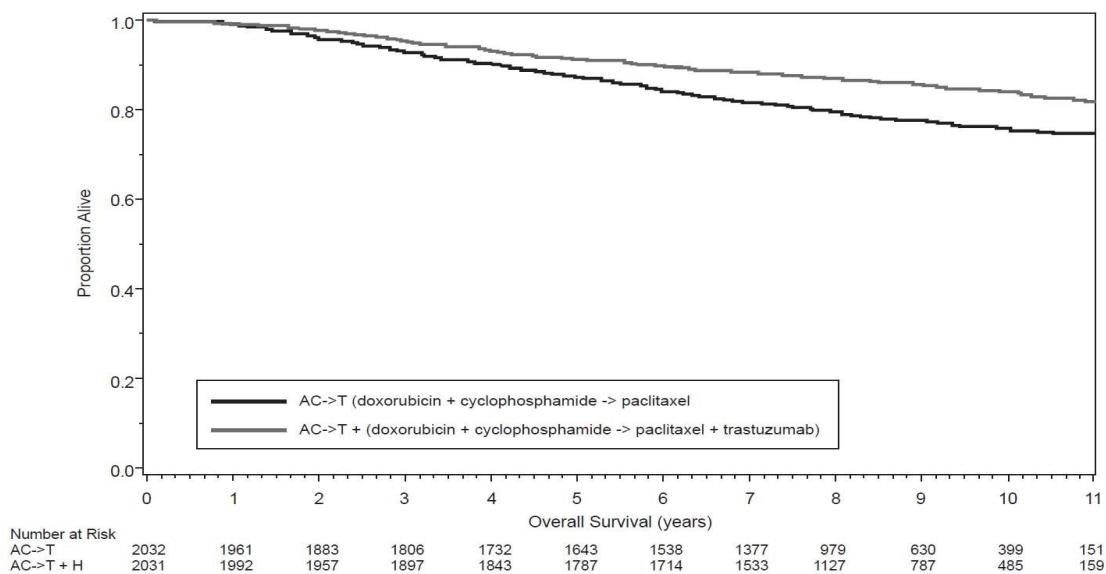
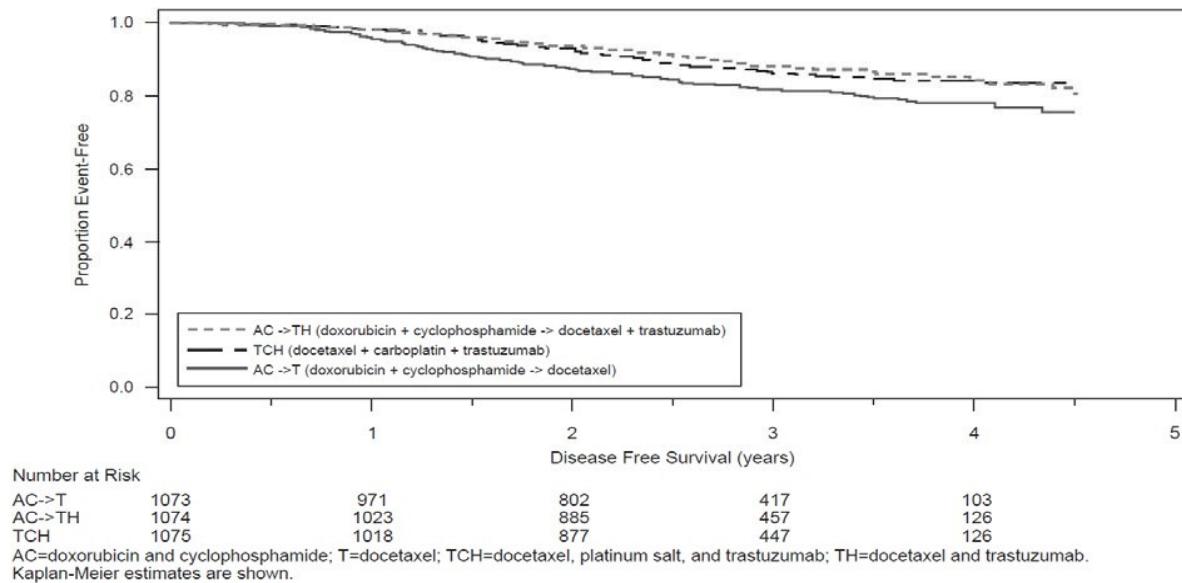


Figura 6

Duración de la Supervivencia Libre de Enfermedad en Pacientes con Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama (Estudio 4)



Se realizaron análisis exploratorios de DFS 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 el Estudio 2 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 DFS 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

	Estudio 2		Estudio 3 ^c	
Ensayo HER2 Resultados ^a	Número de Pacientes	Cociente de Riesgos DFS (95% CI)	Número de Pacientes	Cociente de Riesgos DFS (95% CI)
<u>IHC 3+</u>				
FISH (+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	—
FISH Desconocido	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
IHC < 3+ / FISH (+)	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 ^b	0.53 (0.20, 1.42)

IHC desconocido / FISH (+)	—	—	724	0.59 (0.38, 0.93)
----------------------------------	---	---	-----	----------------------

^aIHC por HercepTest, FISH por PathVysion (índice HER2 / CEP17 ≥ 2.0) realizado en un laboratorio central.

^bTodos los casos en esta categoría en el Estudio 3 fueron IHC 2+.

^cDuración media del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

16.2 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 y controlado en combinación con quimioterapia (Estudio 5, n = 469 pacientes) y un ensayo clínico de agente abierto de etiqueta abierta (Estudio 6, n = 222 pacientes). Ambos ensayos estudiaron pacientes con cáncer de mama metastásico 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 un laboratorio de pruebas central.

Cáncer de mama metastásico sin tratamiento previo (Estudio 5):

El Estudio 5 fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto 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 (Ensayo clínico, CTA) y se puntuaron como 0, 1+, 2+ o 3+, y 3+ indicaron la positividad más fuerte. Solo los pacientes con 2+ o 3+ tumores positivos 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 a 2 mg / kg. Para aquellos que habían recibido terapia de antraciclina previa en el entorno adyuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg / m² durante 3 horas cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los demás pacientes, la quimioterapia consistió en antraciclina más ciclofosfamida (AC: doxorubicina 60 mg / m² o epirrubicina 75 mg / m² más 600 mg / m² 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.

En base a la determinación de un comité de evaluación de respuesta independiente, los pacientes aleatorizados a trastuzumab y quimioterapia experimentaron un tiempo medio significativamente más largo para la progresión de la enfermedad, una tasa de respuesta global más alta y una duración mediana más larga de la respuesta, en comparación con los pacientes aleatorizados a quimioterapia sola. Los pacientes aleatorizados a trastuzumab y quimioterapia también tuvieron una mediana de supervivencia 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
Estudio 5: Resultados de eficacia en
Tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico

	Resultados Combinados		Subgrupo Paclitaxel		Subgrupo AC	
trastuzumab + Toda la quimioterapia (n = 235)	Toda la quimioterapia (n = 234)		trastuzumab + Paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	trastuzumab + AC ^a (n = 143)	AC (n = 138)
Variable principal						
Mediana TTP(mos) ^{b,c}	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% CI	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
Valor-p ^d	< 0.0001		< 0.0001		0.002	
Puntos finales secundarios						
Tasa de respuesta global ^b	45	29	38	15	50	38
95% CI	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
Valor-p ^e	< 0.001		< 0.001		0.10	
Mediana Resp Duración (mos) ^{b,c}	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% Cuartil	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
Supervivencia Med (mos) ^c	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% CI	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
Valor-p ^d	0.05		0.17		0.16	

^a AC = Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida.

^b Evaluado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente.

^c Estimación de Kaplan-Meier.

^d Prueba de log-rank.

^e χ^2 -prueba.

Los datos del Estudio 5 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 el estudio 5 como una
Función de la sobreexpresión o amplificación de HER2

Resultado Ensayo HER2	Número de Pacientes (N)	Riesgo ^b relativo de tiempo para Progresión de la enfermedad (95% CI)	Riesgo ^b relativo para Mortalidad (95% CI)
CTA 2+ or 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+) ^a	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-) ^a	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
CTA 2+	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)
CTA 3+	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)

^a Los resultados de las pruebas FISH estuvieron disponibles para 451 de los 469 pacientes incluidos en el estudio.

^b El riesgo relativo representa el riesgo de progresión o muerte en el grupo de trastuzumab más quimioterapia versus brazo de quimioterapia.

Cáncer de mama metastásico previamente tratado (Estudio 6):

Trastuzumab se estudió como agente único en un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de brazo único (Estudio 6) en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobreexpresaba 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 previos para la enfermedad metastásica y el 25% había recibido tratamiento mieloablutivo previo con 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%.

16.3 Cáncer Gástrico Metastásico

Se estudió la seguridad y eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) en pacientes que no recibieron tratamiento para el adenocarcinoma metastásico gástrico o de unión gastroesofágica (Estudio 7). 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 (unión gástrica vs. 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, LVEF > 50%).

En el brazo que contiene trastuzumab, se administró trastuzumab como una infusión 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 / m² Día 1 cada 3 semanas durante 6 ciclos como una infusión intravenosa de 2 horas. En ambos brazos del estudio, se administró capecitabina a dosis de 1000 mg / m² por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg / m²) durante 14 días de cada ciclo de 21 días durante 6 ciclos.

Alternativamente, se administró 5-fluorouracilo por infusión intravenosa continua (CIV) a una dosis de 800 mg / m² / 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% fueron

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 del Estudio 7 fue la supervivencia global (OS), analizada por la prueba de rango logarítmico no estratificado. El análisis final del sistema operativo basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0,0193). Se realizó un análisis de OS actualizado en un 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.

Tabla 13
Estudio 7: Supervivencia Global en la Población con ITT

	Brazo FC N = 296		FC + Brazo T N = 298
<u>Supervivencia global definitiva (segundo intermedio)</u>			

No. Muertes (%)	184 (62.2%)		167 (56.0%)
Mediana	11.0		13.5
95% CI (mos)	(9.4, 12.5)		(11.7, 15.7)
Cociente de riesgo		0.73	
95% CI		(0.60, 0.91)	
Valor-p *, bilateral		0.0038	
<u>Actualización general de supervivencia</u>			
No. Muertes (%)	227 (76.7%)		221 (74.2%)
Mediana	11.7		13.1
95% CI (mos)	(10.3, 13.0)		(11.9, 15.1)
Cociente de riesgo		0.80	
95% CI		(0.67, 0.97)	

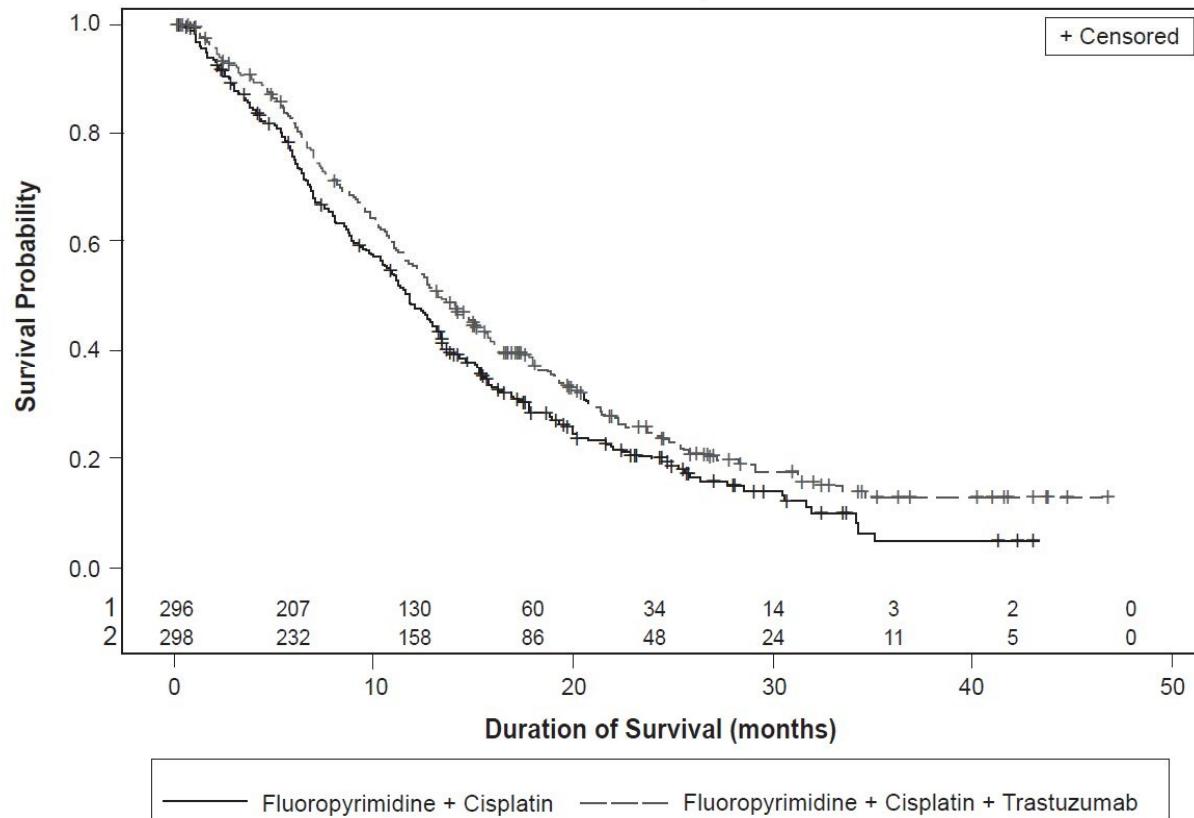
* Comparando con el nivel de significancia nominal de 0.0193.

Figura 7

Actualización de la Supervivencia Global en Pacientes con Cáncer Gástrico Metastásico
(Estudio 7)

**Estimaciones de supervivencia de límite de producto
Con el Número de Sujetos en Riesgo**

**Product-Limit Survival Estimates
With Number of Subjects at Risk**



En la Tabla 14 se resume un análisis exploratorio de la OS 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.

	FC (N = 296) ^a		FC + T (N = 298) ^b
FISH+ / IHC 0, 1+ subgrupo (N = 133)			
No. de Muertes (%) / n (%)	57/71 (80%)		56/62 (90%)
Mediana OS Duración (mos.)	8.8		8.3
95% CI (mos.)	(6.4, 11.7)		(6.2, 10.7)
Hazard Ratio (95% CI)		1.33 (0.92, 1.92)	
FISH+ / IHC2+ subgrupo (N = 160)			
No. de Muertes (%) / n (%)	65/80 (81%)		64/80 (80%)
Mediana OS Duración (mos.)	10.8		12.3
95% CI (mos.)	(6.8, 12.8)		(9.5, 15.7)
Cociente de Riesgo (95% CI)		0.78 (0.55, 1.10)	
FISH+ or FISH-/ IHC3^c subgrupo (N = 294)			
No. de Muertes (%) / n (%)	104/143 (73%)		96/151 (64%)
Mediana OS Duración (mos.)	13.2		18.0
95% CI (mos.)	(11.5, 15.2)		(15.5, 21.2)
Cociente de Riesgo (95% CI)		0.66 (0.50, 0.87)	

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

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

^c 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 de FISH, IHC 3+.

17 CÓMO SUMINISTRAR / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17.1 Cómo se suministra

Bisintex (trastuzumab) para inyección 420 mg / vial se suministra en un vial de dosis múltiples como un polvo estéril liofilizado de color blanquecino a amarillo pálido, al vacío.

Cada caja contiene un vial de dosis múltiple de Bisintex y un vial con agua bacteriostática (20 ml) para inyección (BWFI), USP, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante.

17.2 Almacenamiento

- *Antes de la reconstitución:* Guarde los viales de Bisintex en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C hasta el momento de la reconstitución.
- *Después de la reconstitución:* Almacene Bisintex reconstituido en el refrigerador entre 2° y 8 ° C (36 ° a 46 ° F); descartar Bisintex sin usar después de 28 días. Si Bisintex se reconstituye con SWFI sin conservante, úselo inmediatamente y deseche la porción no utilizada. No congelar. (*Para mayor información ver la sección 5.4 Preparación para la administración*).

Mantener fuera del alcance de los niños.

17.3 Incompatibilidades:

La solución de dextrosa (5%) no debe usarse ya que causa la agregación de la proteína. Para mezclar la solución y evitar la formación de espuma, invierta la bolsa suavemente. La preparación reconstituida da como resultado una solución transparente incolora a amarillo pálido. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. No se han observado incompatibilidades entre BISINTEX y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

17.4 Consideraciones para la eliminación del producto:

La liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente debe minimizarse. Los medicamentos no deben desecharse a través de las aguas residuales y debe eliminarse a través de los desechos domésticos. Utilice los "sistemas de recolección" establecidos, si están disponibles en su ubicación. Se deben seguir los requisitos locales para el proceso de eliminación de medicamentos no utilizados / vencidos.

18 TIEMPO DE VIDA ÚTIL:

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

19 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Miocardiopatía

- Aconseje a los pacientes ponerse en contacto inmediatamente con un profesional de la salud para cualquiera de los siguientes: nuevo inicio o empeoramiento de la dificultad para respirar, tos, hinchazón de los tobillos / piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o pérdida del conocimiento [*Consulte el recuadro Advertencia: Miocardiopatía*].

Toxicidad embrio-fetal

- Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Bisintex durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede provocar daños en el feto. Aconseje a las pacientes que se pongan en contacto con su

proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [*consulte Uso en poblaciones específicas*].

- 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 Bisintex [*consulte Uso en poblaciones específicas*].

19 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Setiembre 2025

(FDA: OGIVRI (*trastuzumab-dkst*) for injection, for intravenous use, Revised: 12/2017)

FARMINDUSTRIA S.A.

Teléfono: 221-2100

pv.peru@abbott.com