

KANJINTI®
Trastuzumab
Polvo concentrado para solución para perfusión
Producto Biológico Similar
150 mg vial
420 mg vial

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg o 420 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

Cada vial de 150 mg o 420 mg contiene:

| | | |
|--|---------------------|---------------------|
| Trastuzumab | 156 mg ^a | 440 mg ^b |
| L-histidina | 2,25 mg | 6,36 mg |
| Clorhidrato de L-histidina monohidratada | 3,49 mg | 9,87 mg |
| α , α -trehalosa dihidrato | 142 mg | 401 mg |
| Polisorbato 20 | 0,6 mg | 1,76 mg |

- ^a La presentación de 150 mg se llena con un sobrellenado de 4% (objetivo de llenado a 156 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 150 mg.
- ^b La presentación de 420 mg se llena con un exceso aproximado del 5% (objetivo de llenado a 440 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

La solución reconstituida de KANJINTI® contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

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

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

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

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

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (ver sección 4.1).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con KANJINTI® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver secciones 3.4 y 4.1).

KANJINTI® debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver secciones 3.4 y 4.1).

Cáncer gástrico metastásico

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

KANJINTI® debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ 2+ y confirmada por un resultado *SISH* o *FISH*, o por un resultado IHQ 3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver secciones 3.4 y 4.1).

3.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 3.4 y 4.1). El tratamiento con KANJINTI® únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 3.4), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI® intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI® (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

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

Pauta semanal

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

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

Administración en combinación con un inhibidor de la aromataasa

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

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

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

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

Ver sección 4.1 para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

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

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con KANJINTI® hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMP deben ser tratados con KANJINTI® durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (ver sección 4.1).

Reducción de dosis

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

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

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

Dosis omitidas

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

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

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

KANJINTI[®] es únicamente para uso intravenoso. La dosis de inicio se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. La administración como pulso o bolo intravenoso está prohibida. La perfusión intravenosa de KANJINTI[®] debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver secciones 3.4 y 3.8). La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de KANJINTI[®] intravenoso antes de la administración, ver sección 5.6.

3.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver sección 4.1).

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con KANJINTI® tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 3.8). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, p. ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

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

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con KANJINTI®, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 4.2). Tras la supresión de KANJINTI®, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con KANJINTI®. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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

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

suspender el tratamiento con KANJINTI[®], a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

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

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar KANJINTI[®] y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

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

Cáncer de mama precoz

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

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

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar KANJINTI[®] y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

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

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

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con trastuzumab las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección 3.8). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 3.2). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI® (ver sección 3.3).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la

perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab (ver sección 3.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI® (ver sección 3.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg intravenoso seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg intravenoso cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

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

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

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de trastuzumab en monoterapia (inicio con 4 mg/kg y 2 mg/kg intravenoso cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (ensayo JP16003), no se encontró

evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2 positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (WO16229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del Ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2 positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

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

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

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.2).

Embarazo

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

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

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos cynomolgus lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia con KANJINTI® y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 3.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección 3.4) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

3.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además de los términos informados en la configuración posterior a la comercialización se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la post-comercialización

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---|------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infeción | Muy frecuentes |
| | Nasofaringitis | Muy frecuentes |
| | Sepsis neutropénica | Frecuentes |
| | Cistitis | Frecuentes |
| | Herpes zoster | Frecuente |
| | Gripe | Frecuentes |
| | Sinusitis | Frecuentes |
| | Infeción cutánea | Frecuentes |
| | Rinitis | Frecuentes |
| | Infeción del tracto respiratorio superior | Frecuentes |
| | Infeción del tracto urinario | Frecuentes |
| | Erisipela | Frecuentes |
| | Celulitis | Frecuentes |
| | Faringitis | Frecuentes |
| Sepsis | Poco frecuentes | |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incl Quistes y pólipos) | Progresión de la neoplasia maligna | Frecuencia no conocida |
| | Progresión de la neoplasia | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril | Muy frecuentes |
| | Anemia | Muy frecuentes |
| | Neutropenia | Muy frecuentes |
| | Recuento de células blancas disminuido/leucopenia | Muy frecuentes |
| | Trombocitopenia | Muy frecuentes |
| | Hipoprotrombinemia | Frecuencia no conocida |
| | Trombocitopenia inmune | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuentes |
| | *Reacción anafiláctica | Frecuencia no conocida |
| | *Shock anafiláctico | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Peso disminuido/Pérdida de peso | Muy frecuentes |
| | Anorexia | Muy frecuentes |
| | Síndrome de lisis tumoral | Frecuencia no conocida |
| | Hiperpotasemia | Frecuencia no conocida |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Muy frecuentes |
| | Ansiedad | Frecuentes |
| | Depresión | Frecuentes |
| | Pensamiento anormal | Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | ¹ Temblor | Muy frecuentes |
| | Vértigo | Muy frecuentes |
| | Cefalea | Muy frecuentes |
| | Parestesia | Muy frecuentes |
| | Disgeusia | Muy frecuentes |
| | Neuropatía periférica | Frecuentes |
| | Hipertonía | Frecuentes |
| | Somnolencia | Frecuentes |
| | Ataxia | Frecuentes |
| | Paresia | Raras |
| Edema cerebral | Frecuencia no conocida | |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|--|------------------------|
| Trastornos oculares | Conjuntivitis | Muy frecuentes |
| | Lagrimeo aumentado | Muy frecuentes |
| | Sequedad ocular | Frecuentes |
| | Papiloedema | Frecuencia no conocida |
| | Hemorragia retinal | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del oído y del laberinto | Sordera | Poco frecuentes |
| Trastornos cardíacos | ¹ Presión arterial disminuida | Muy frecuentes |
| | ¹ Presión arterial aumentada | Muy frecuentes |
| | ¹ Latido irregular del corazón | Muy frecuentes |
| | ¹ Palpitaciones | Muy frecuentes |
| | ¹ Aleteo cardíaco | Muy frecuentes |
| | Fracción de eyección disminuida* | Muy frecuentes |
| | + Insuficiencia cardíaca (congestiva) | Frecuentes |
| | ⁺¹ Taquiarritmia supraventricular | Frecuentes |
| | Cardiomiopatía | Frecuentes |
| | Derrame pericárdico | Poco frecuentes |
| | Shock cardiogénico | Frecuencia no conocida |
| | Pericarditis | Frecuencia no conocida |
| | Bradicardia | Frecuencia no conocida |
| | Ritmo de galope | Frecuencia no conocida |
| Trastornos vasculares | Sofocos | Muy frecuentes |
| | ⁺¹ Hipotensión | Frecuentes |
| | Vasodilatación | Frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | ⁺¹ Sibilancia | Muy frecuentes |
| | ⁺ Disnea | Muy frecuentes |
| | Tos | Muy frecuentes |
| | Epistaxis | Muy frecuentes |
| | Rinorrea | Muy frecuentes |
| | ⁺ Neumonía | Frecuentes |
| | Asma | Frecuentes |
| | Alteración pulmonar | Frecuentes |
| | ⁺ Derrame pleural | Frecuentes |
| | Neumonitis | Raras |
| | ⁺ Fibrosis pulmonar | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Dificultad respiratoria | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Fallo respiratorio | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Infiltración pulmonar | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Edema pulmonar agudo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Síndrome de dificultad respiratoria agudo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Broncoespasmo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Hipoxia | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Saturación de oxígeno disminuido | Frecuencia no conocida |
| | Edema laríngeo | Frecuencia no conocida |
| Ortopnea | Frecuencia no conocida | |
| Edema pulmonar | Frecuencia no conocida | |
| Enfermedad pulmonar intersticial | Frecuencia no conocida | |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---|------------------------|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Muy frecuentes |
| | Vómitos | Muy frecuentes |
| | Náuseas | Muy frecuentes |
| | ¹ Hinchazón labial | Muy frecuentes |
| | Dolor abdominal | Muy frecuentes |
| | Dispepsia | Muy frecuentes |
| | Estreñimiento | Muy frecuentes |
| | Estomatitis | Muy frecuentes |
| | Hemorroides | Frecuentes |
| | Sequedad de boca | Frecuentes |
| Trastornos hepatobiliares | Lesión hepatocelular | Frecuentes |
| | Hepatitis | Frecuentes |
| | Dolor con la palpación del hígado | Frecuentes |
| | Ictericia | Raras |
| | Insuficiencia hepática | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eritema | Muy frecuentes |
| | Rash | Muy frecuentes |
| | ¹ Hinchazón de cara | Muy frecuentes |
| | Alopecia | Muy frecuentes |
| | Alteración de las uñas | Muy frecuentes |
| | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Muy frecuentes |
| | Acné | Frecuentes |
| | Sequedad de piel | Frecuentes |
| | Equimosis | Frecuentes |
| | Hiperhidrosis | Frecuentes |
| | Erupción maculopapular | Frecuentes |
| | Prurito | Frecuentes |
| | Onicoclasia | Frecuentes |
| | Dermatitis | Frecuentes |
| | Urticaria | Poco frecuentes |
| Angioedema | Frecuencia no conocida | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | Muy frecuentes |
| | ¹ Tensión muscular | Muy frecuentes |
| | Mialgia | Muy frecuentes |
| | Artritis | Frecuentes |
| | Dolor de espalda | Frecuentes |
| | Dolor óseo | Frecuentes |
| | Espasmos musculares | Frecuentes |
| | Dolor de cuello | Frecuentes |
| Dolor en una extremidad | Frecuentes | |
| Trastornos renales y urinarios | Trastorno renal | Frecuentes |
| | Glomerulonefritis membranosa | Frecuencia no conocida |
| | Glomerulonefropatía | Frecuencia no conocida |
| | Insuficiencia renal | Frecuencia no conocida |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | Oligohidramnios | Frecuencia no conocida |
| | Hipoplasia renal | Frecuencia no conocida |
| | Hipoplasia pulmonar | Frecuencia no conocida |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---------------------------------------|----------------|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Inflamación de la mama/mastitis | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Astenia | Muy frecuentes |
| | Dolor torácico | Muy frecuentes |
| | Escalofrío | Muy frecuentes |
| | Fatiga | Muy frecuentes |
| | Síntomas gripales | Muy frecuentes |
| | Reacción relacionada con la perfusión | Muy frecuentes |
| | Dolor | Muy frecuentes |
| | Pirexia | Muy frecuentes |
| | Inflamación de la mucosa | Muy frecuentes |
| | Edema periférico | Muy frecuentes |
| | Malestar | Frecuentes |
| | Edema | Frecuentes |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Contusión | Frecuentes |

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado a fallecimientos (ver la sección 3.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 3.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardiaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente a un taxano (0,3 - 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 3.4).

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

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

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

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 3.4). La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de trastuzumab (ver sección 3.4) y han sido asociadas con un desenlace fatal. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Toxicidad hematológica

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

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace fatal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 3.4).

Inmunogenicidad

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico farmacovigilancia@varifarma.pe o a través de la página web de la Autoridad Nacional de Medicamentos (ANM-DIGEMID).

3.9 Sobredosis

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

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

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

KANJINTI® es un medicamento biosimilar.

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

Mecanismo de acción

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

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

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama
KANJINTI® debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados (ver sección 3.4). La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (*FISH*) o hibridación *in situ* por colorimetría (*CISH*) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con

KANJINTI® si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por *FISH* o *CISH*.

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

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

Tabla 2. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ en cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

En el ensayo *ToGA* (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ 3+ o *FISH* positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la

sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3+ por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de *FISH* positivo.

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

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

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

Tabla 3. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ en cáncer gástrico

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Datos de eficacia para KANJINTI®

Estudio Comparativo entre KANJINTI® y trastuzumab (Estudio 20120283)

El Estudio 20120283 fue un estudio clínico de similaridad, aleatorizado, con doble ciego, con control activo en mujeres adultas con cáncer de mama precoz (CMP) HER2+ diseñado para comparar la

seguridad, eficacia, farmacocinética (FC) e inmunogenicidad de KANJINTI® con trastuzumab. El objetivo principal para este estudio fue comparar el efecto del tratamiento de KANJINTI® con trastuzumab en *pCR* en mujeres con CMP HER2+.

El Estudio 20120283 incluyó una fase de preinclusión con quimioterapia, una fase neoadyuvante y una fase adyuvante. De acuerdo con el tratamiento habitual para pacientes con CMP HER2+ tratados con trastuzumab, los sujetos incluidos recibieron quimioterapia de preinclusión que consistía en epirubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras haber finalizado la quimioterapia de preinclusión, los sujetos con una función cardiaca adecuada fueron aleatorizados para recibir el producto en investigación (KANJINTI® o trastuzumab) más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos (se permitió paclitaxel 80 mg/m² cada semana durante 12 ciclos, si era el tratamiento habitual). El producto en investigación se administró durante un total de 4 ciclos en una dosis de inicio única de 8 mg/kg IV, seguida de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg en perfusión IV cada 3 semanas (fase neoadyuvante). La cirugía (tumorectomía mamaria o mastectomía con disección de ganglio linfático centinela o disección de ganglio linfático axilar) estaba prevista para realizarse 3 a 7 semanas después de la última dosis del producto en investigación en la fase neoadyuvante, seguida de un análisis de la *pCR* en nódulos linfático y mamario, el principal criterio de desenlace.

Después de la cirugía, los sujetos ingresaron a una fase adyuvante y recibieron el producto en investigación (KANJINTI® o trastuzumab) cada 3 semanas hasta por 1 año desde el primer día de administración del producto en investigación en la fase neoadyuvante. Los sujetos que inicialmente recibieron KANJINTI® durante la fase neoadyuvante siguieron recibiendo KANJINTI® 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo KANJINTI®/KANJINTI®). Los sujetos que inicialmente recibieron trastuzumab durante la fase neoadyuvante fueron aleatorizados para seguir recibiendo trastuzumab 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo trastuzumab/trastuzumab) o para cambiar a KANJINTI® 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo trastuzumab/KANJINTI®). La transición única de trastuzumab a KANJINTI® se incorporó en el diseño del estudio para evaluar cualquier impacto potencial de tal transición en la seguridad o la inmunogenicidad.

Los criterios de desenlace coprimarios del estudio fueron la diferencia de riesgos (*RD*, *por sus siglas en inglés*) y el cociente de riesgos (*RR*, *por sus siglas en inglés*) de la *pCR* en el tejido mamario y los ganglios linfáticos axilares muestreados durante la cirugía (definida como la ausencia de células tumorales invasivas en el tejido mamario y en los ganglios linfáticos axilares, independientemente del carcinoma ductal residual *in situ* [*DCIS*, *por sus siglas en inglés*]). Para analizar los criterios de desenlace de eficacia coprimarios, se implementó un método secuencial de evaluación donde se evaluó primero la equivalencia de la *RD* de la *pCR* en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para la *RD* de la *pCR* entre KANJINTI® y trastuzumab con un margen fijo de (-13%; 13%). Si la prueba de equivalencia de la *RD* era satisfactoria, entonces se evaluaba la equivalencia del *RR* de la *pCR* en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para el *RR* de la *pCR* entre KANJINTI® y trastuzumab con un margen fijo de (0,7586; 1/0,7586).

El análisis estadístico principal de los criterios de desenlace de eficacia coprimarios se realizó utilizando la población de *pCR* evaluable y se basó en una evaluación de laboratorio local de las muestras de tumor. La población de *pCR* evaluable incluyó todos los sujetos aleatorizados que recibieron cualquier dosis del producto en investigación, se sometieron a cirugía y tuvieron la evaluación de la *pCR* evaluable del laboratorio local. Un total de 696 sujetos (358 en el grupo de tratamiento con KANJINTI® y 338 en el grupo de tratamiento con trastuzumab) se incluyeron en la población evaluable de *pCR*.

Los análisis de sensibilidad preespecificados para evaluar la solidez del análisis estadístico principal de los criterios de desenlace coprimarios se realizaron con base en la evaluación del laboratorio local de las muestras de tumor. Patólogos cegados e independientes realizaron una evaluación de laboratorio central de las muestras de tumor para reducir la variabilidad entre patólogos y proporcionar una

evaluación más uniforme comparada con una evaluación de laboratorio local. Los resultados del análisis principal y de sensibilidad se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Diferencia de Riesgos y Relación de Riesgos de *pCR* en Tejido Mamario y Ganglios Linfáticos Axilares (Estudio 20120283)

| | Evaluación del Laboratorio Local | | Evaluación del Laboratorio Central | |
|---|---|---|--|---------------------------------|
| Población Evaluable por <i>pCR</i> | KANJINTI^{®a} (N = 358) | Trastuzumab^a (N = 338) | KANJINTI[®] (N = 339) | Trastuzumab (N = 330) |
| <i>pCR</i> ^b , n (%) | | | | |
| Sí | 172 (48,0) | 137 (40,5) | 162 (47,8) | 138 (41,8) |
| <i>RD</i> (KANJINTI- trastuzumab) ^c (%) | 7,3 | | 5,8 | |
| IC 90% para <i>RD</i> ^c | (1,2; 13,4) | | (-0,5; 12,0) | |
| <i>RR</i> (KANJINTI/trastuzumab) ^c | 1,1877 | | 1,1419 | |
| IC 90% para <i>RR</i> ^c | (1,0327; 1,3660) | | (0,9934; 1,3124) | |
| Población <i>PP</i> | KANJINTI[®] (N = 351) | Trastuzumab (N = 328) | KANJINTI[®] (N = 333) | Trastuzumab (N = 321) |
| <i>pCR</i> ^b , n (%) | | | | |
| Sí | 166 (47,3) | 134 (40,9) | 156 (46,8) | 137 (42,7) |
| <i>RD</i> (KANJINTI- trastuzumab) ^c (%) | 6,4 | | 4,1 | |
| IC 90% para <i>RD</i> ^c | (0,2; 12,6) | | (-2,3; 10,4) | |
| <i>RR</i> (KANJINTI/trastuzumab) ^c | 1,1623 | | 1,0986 | |
| IC 90% para <i>RR</i> ^c | (1,0084; 1,3396) | | (0,9545; 1,2644) | |
| Población con <i>ITT</i> Utilizando <i>NRI</i> | KANJINTI[®] (N = 364) | Trastuzumab (N = 352) | KANJINTI[®] (N = 364) | Trastuzumab (N = 352) |
| <i>pCR</i> ^b , n (%) | | | | |
| Sí | 172 (47,3) | 137 (38,9) | 162 (44,5) | 138 (39,2) |
| <i>RD</i> (KANJINTI- trastuzumab) ^c (%) | 8,1 | | 5,1 | |
| IC 90% para <i>RD</i> ^c | (2,0; 14,1) | | (-0,9; 11,1) | |
| <i>RR</i> (KANJINTI/trastuzumab) ^c | 1,2096 | | 1,1370 | |
| IC 90% para <i>RR</i> ^c | (1,0501; 1,3933) | | (0,9854; 1,3118) | |

ITT = intención de tratamiento; *NRI* = imputación para sujetos que no responden; *pCR* = respuesta patológica completa; *PP* = por protocolo; *RD* = diferencia de riesgos; *RR* = cociente de riesgos.

^a Resultado del análisis principal.

^b La *pCR* se define como la ausencia de células tumorales invasivas en el tejido mamario y el/los ganglio(s) linfáticos axilares, independientemente del carcinoma ductal residual *in situ*.

^c Las estimaciones puntuales y los ICs se estimaron utilizando un modelo lineal generalizado ajustados para los factores de estratificación en la aleatorización; estadio T, estado del ganglio, estado del receptor hormonal, cronograma de dosificación de paclitaxel planificado y región geográfica.

El análisis principal y todos los análisis de sensibilidad basados en las evaluaciones locales y centrales confirmaron el hallazgo de no inferioridad; sin embargo, los resultados del laboratorio local fueron inconsistentes con respecto al margen superior del 13%. Para todos los análisis de sensibilidad basados

en la evaluación del laboratorio central de las muestras de tumor (población de *pCR* evaluable, población *PP* y población *ITT* utilizando *NRI*), los IC del 90% estuvieron dentro de los márgenes preespecificados para *RD* y *RR* de la *pCR*. Los resultados del análisis de eficacia principal demostraron que KANJINTI® no es inferior a trastuzumab, pero fueron estadísticamente inconclusos respecto a la no superioridad.

En general, las diferencias numéricas observadas en la tasa de la *pCR* no se consideraron clínicamente significativas entre KANJINTI® y trastuzumab en el Estudio 20120283; por lo tanto, KANJINTI® se considera clínicamente similar a trastuzumab respecto a la eficacia.

Inmunogenicidad

En el Estudio 20120283 en pacientes con CMP HER2+, usando un inmunoensayo, se encontró que la incidencia de anticuerpos a KANJINTI® era similar a la de trastuzumab. Un total de 8 sujetos (1,1%), 2 (0,6%), 2 (1,1%) y 4 (2,3%) sujetos en los grupos ABP 980/ABP 980, trastuzumab/trastuzumab y trastuzumab/ABP 980 respectivamente fueron positivos a las uniones de Adenosina Desaminasa (*ADA*) en todo momento. Un total de 5 sujetos (0,7%) desarrollaron uniones de *ADAs* (Uniones de *ADA*– línea basal con un resultado negativo o ningún resultado a línea basal) en cualquier momento durante el estudio, 2 (0,6%), 1 (0,5%), y 2 (1,2%) sujetos en los grupos ABP 980/ABP 980, trastuzumab/trastuzumab y trastuzumab/ABP 980 respectivamente fueron transitoriamente positivos a las uniones de *ADA*. Entre estos sujetos, ninguno en ningún grupo de tratamiento tuvo un resultado positivo para anticuerpos *ADA* neutralizantes. La inmunogenicidad de ABP 980 fue baja y consistente con trastuzumab. La significancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto KANJINTI® es desconocida.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del método de prueba y pueden estar influenciados por varios factores, como el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esta razón, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra KANJINTI® con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser errónea.

Datos de eficacia para trastuzumab

Cáncer de mama metastásico

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

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

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

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con trastuzumab y de trastuzumab más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigacional llevado a cabo en un laboratorio central empleaba

una escala de 0 a 3+. Las pacientes clasificadas con tinción 2+ o 3+ fueron incluidas mientras que aquellas con 0 o 1+ fueron excluidas. Más del 70% de las pacientes incluidas tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre las pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (*FISH*). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHQ 3+ y el 95% de los pacientes era IHQ 3+ y/o *FISH* positivo.

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

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

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

¹. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHQ 3+

². Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHQ 3+

³. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses

Tratamiento de combinación con trastuzumab y anastrozol

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

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos de tratamiento en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 6:

Tabla 6. Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

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

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

¹. Estudio WO16229: dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas

². Estudio MO16982: dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas

³. Estudio BO15935

⁴. Estudio MO16419

Localizaciones de progresión

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

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

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

Para el tratamiento adyuvante, trastuzumab se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

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

se investigó la adición secuencial de trastuzumab a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de trastuzumab con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

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

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglios linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 7:

Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

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

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

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

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

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

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

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con trastuzumab a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre el tratamiento a 1 año [*HR* de SLE en la población por intención de tratar (*ITT*) de 2 años frente a 1 año = 0,99 (IC 95% 0,87 – 1,13), valor de *p* = 0,90 y *HR* de SG = 0,98 (0,83 – 1,15); valor de *p* = 0,78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años de tratamiento (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 ó 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3%).

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

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m² administrado en 30 minutos, cada tres semanas durante 4 ciclos.

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

- paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.
- o
- paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² como perfusión intravenosa continua, administrada cada tres semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 8. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC→P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC→PH.

Tabla 8. Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

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

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

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

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

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

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

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

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 9 de abajo:

Tabla 9. Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

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

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

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior)
- o
- docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior)

que fue seguido de:

- carboplatino – AUC = 6 mg/mL/min administrado como perfusión intravenosa durante 30 - 60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

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

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 10 y 11. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC→D y 3,0 años mediana de duración en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 10. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

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

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

Tabla 11. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

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

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

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

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

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando los eventos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 12:

Tabla 12. Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

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

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

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

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

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

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

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

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

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguido de:
 - Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de:
 - CMF el 1^{er} y 8^o día de cada 4 semanas durante 3 ciclos,
- el cual fue seguido después de cirugía de:
- ciclos adicionales de trastuzumab en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 13. La duración mediana del seguimiento el grupo de trastuzumab fue 3,8 años.

Tabla 13. Resultados de eficacia del MO16432

| Parámetros | Quimio + trastuzumab (n = 115) | Quimio solo (n = 116) | |
|--|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Supervivencia libre de eventos | | | Hazard Ratio (IC 95%) |
| Nº pacientes con eventos | 46 | 59 | 0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275 |
| Total de respuesta patológica completa* (IC 95%) | 40% (31,0; 49,6) | 20,7% (13,7; 29,2) | p = 0,0014 |
| Supervivencia global | | | Hazard Ratio |

| Parámetros | Quimio + trastuzumab (n = 115) | Quimio solo (n = 116) | |
|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---|
| Nº Pacientes con eventos | 22 | 33 | (IC 95%) 0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555 |

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

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

Cáncer gástrico metastásico

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

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina – 1.000 mg/m² diarios, por vía oral dos veces al día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo)
- o
- 5-fluoracilo intravenoso – 800 mg/m²/día, en perfusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al 5 día de cada ciclo)

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 14:

Tabla 14. Resultados de eficacia del BO18225

| Parámetros | FP N = 290 | FP + H N = 294 | HR (IC 95%) | valor de p |
|--|---------------|-------------------|--------------------------------|------------|
| Mediana de supervivencia global (meses) | 11,1 | 13,8 | 0,74 (0,60-0,91) | 0,0046 |
| Mediana de supervivencia libre de progresión, (meses) | 5,5 | 6,7 | 0,71 (0,59-0,85) | 0,0002 |
| Mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad (meses) | 5,6 | 7,1 | 0,70 (0,58-0,85) | 0,0003 |
| Tasa de respuesta global (%) | 34,5% | 47,3% | 1,70 ^a (1,22; 2,38) | 0,0017 |
| Mediana de duración de respuesta (meses) | 4,8 | 6,9 | 0,54 (0,40-0,73) | < 0,0001 |

FP + H: Fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

^a: Odds ratio

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

pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

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

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

4.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron trastuzumab intravenoso. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la vida media de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 17). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento (CL), volumen del compartimento central (V_c)) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{min} , C_{max} and AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y 8,92 μ g/mL para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 L para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5°- 95°) y los valores de los parámetros PK a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} y C_{min}) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 15 (ciclo 1), Tabla 16 (estado estacionario) y Tabla 17 (parámetros PK).

Tabla 15. Valores de exposición PK del Ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

| Régimen | Tipo de tumor primario | N | C _{min} (µg/mL) | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-21 días} (µg.día/mL) |
|---|------------------------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas (q3w) | CMM | 805 | 28,7 (2,9-46,3) | 182 (134-280) | 1.376 (728-1.998) |
| | CMP | 390 | 30,9 (18,7-45,5) | 176 (127-227) | 1.390 (1.039-1.895) |
| | CGA | 274 | 23,1 (6,1-50,3) | 132 (84,2-225) | 1.109 (588-1.938) |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg una vez por semana (qw) | CMM | 805 | 37,4 (8,7-58,9) | 76,5 (49,4-114) | 1.073 (597-1.584) |
| | CMP | 390 | 38,9 (25,3-58,8) | 76,0 (54,7-104) | 1.074 (783-1.502) |

Tabla 16. Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5°-95°) para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

| Régimen | Tipo de tumor primario | N | C _{min,ee*} (µg/mL) | C _{max,ee**} (µg/mL) | AUC _{ee, 0-21 días} (µg.día/mL) | Tiempo para el estado estacionario (semana)*** |
|---|------------------------|-----|------------------------------|-------------------------------|--|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas (q3w) | CMM | 805 | 44,2 (1,8-85,4) | 179 (123-266) | 1.736 (618-2.756) | 12 |
| | CMP | 390 | 53,8 (28,7-85,8) | 184 (134-247) | 1.927 (1.332-2.771) | 15 |
| | CGA | 274 | 32,9 (6,1-88,9) | 131 (72,5-251) | 1.338 (557-2.875) | 9 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg 1 vez por semana (qw) | CMM | 805 | 63,1 (11,7-107) | 107 (54,2-164) | 1.710 (581-2.715) | 12 |
| | CMP | 390 | 72,6 (46-109) | 115 (82,6-160) | 1.893 (1.309-2.734) | 14 |

* C_{min,ee} = C_{min} en el estado estacionario

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

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

Tabla 17. Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

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

Lavado de trastuzumab

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

HER2 ECD circulante (Shed)

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

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

La farmacocinética de KANJINTI® es similar a Herceptin®.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidratada
Trehalosa dihidrato
Polisorbato 20

5.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 5.5.

KANJINTI® no debe diluirse con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
No congelar la solución reconstituida.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.5.

Reconstitución aséptica y dilución

Viales de 150mg y 420mg de uso único:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C.

Después de la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan 250mL de solución inyectable 9mg/mL(0,9%) de cloruro de sodio, la estabilidad física y química de KANJINTI ha sido demostrada durante hasta por 30 días de 2°C – 8°C, y subsecuentemente por 24 horas a temperaturas que no excedan 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida de KANJINTI® debe ser utilizada inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario y normalmente no duraría más de 24 horas de 2°C – 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas y validadas.

Vial de 420mg de uso múltiple:

Después de la reconstitución aséptica con agua bacteriostática para inyección (el diluyente contiene alcohol bencílico) el cual suministrado con el producto, la solución reconstituida es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. NO CONGELAR. La solución reconstituida contiene preservativo y está destinada para múltiple dosis. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar de acuerdo a los requerimientos locales.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, deben usar agua estéril para inyecciones para reconstituir el vial de 420mg. Luego de la reconstitución con agua estéril para inyección,

la solución reconstituida es físicamente y químicamente estable por 48 horas a 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado de acuerdo a los requerimientos locales.

Las soluciones de KANJINTI® para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan 250mL de solución inyectable 9mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura que no excedan de 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida de KANJINTI® debe ser utilizada inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución a menos que esta tenga lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, El tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

5.4 Naturaleza y contenido del envase

KANJINTI® es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido estéril para administración intravenosa.

KANJINTI® vial de 150mg de uso único:

Vial de 20mL de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica que contiene 150mg de trastuzumab.

Cada envase contiene un vial.

KANJINTI® vial de 420mg de uso único:

Vial de 50mL de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica que contiene 420mg de trastuzumab.

Cada envase contiene un vial.

KANJINTI® vial de 420mg de uso múltiple:

Vial de 50mL de vidrio transparente tipo I con tapón de goma butílica que contiene 420mg de trastuzumab.

Cada caja contiene un vial de 420 mg de uso múltiple y un vial de 20mL que contiene agua bacteriostática para inyección (bWFI, por sus siglas en inglés) que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservativo.

Puede que no todos los tamaños de envases sean comercializados

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe utilizar una técnica aséptica apropiada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el

medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe observar una técnica aséptica.

Preparación aséptica, manipulación y almacenamiento:

Se debe garantizar un manejo aséptico al preparar la perfusión. La preparación debe ser:

- realizado bajo condiciones asépticas por personal capacitado de acuerdo con las reglas de buenas prácticas, especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparado en una campana de flujo laminar o gabinete de seguridad biológica utilizando las precauciones estándar para el manejo seguro de los agentes intravenosos.
- seguido de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para infusión intravenosa para garantizar el mantenimiento de las condiciones asépticas.

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

La solución reconstituida no se debe congelar.

KANJINTI® vial de 150mg de uso único

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de KANJINTI® 150mg de uso único se reconstituye con 7,2mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 7,4mL para dosis única que contiene aproximadamente 21mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 150mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

KANJINTI® vial de 420mg de uso único o vial de uso múltiple

Una apropiada técnica aséptica debe ser empleada. Cada vial de 420mg de uso único de KANJINTI® se reconstituye con 20mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 21mL para dosis única que contiene aproximadamente de 21mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Una sobrecarga de volumen del 5% permite que la dosis de 420mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Cada vial de 420mg de uso múltiple de KANJINTI® se reconstituye con 20mL de agua con alcohol bencílico al 1,1% para inyección (suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución con la excepción del uso de agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Esto produce 21mL de una solución para varios usos que contiene alrededor de 21mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen sobre el rango de 5% asegura que la dosis declarada de 420mg pueda ser extraída de cada vial. Si KANJINTI® se reconstituye con agua estéril

para inyección sin conservante, use inmediatamente y deseche cualquier porción no utilizada (consulte la sección 5.3 para obtener instrucciones para el vial de un solo uso).

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen correspondiente (tal como descrito arriba) de agua estéril para inyección (vial de uso único) o agua bacteriostática para inyección (vial de uso múltiple) en el vial que contiene KANJINTI® liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. NO LO AGITE. La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI® reconstituido es una solución transparente e incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Instrucciones para dilución de la solución reconstituida:

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

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

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

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

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250mL de cloruro sódico 9mg/mL (0,9%) solución inyectable. No se debe emplear soluciones de glucosa (ver sección 5.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

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

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

Vida Útil

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6.FECHA DE REFERENCIA DEL TEXTO

Mayo 2020

Para información científica adicional en relación al producto, contactar Varifarma Perú SAC.



VARIFARMA

Fabricado en Italia por: Actavis Italy S.P.A. Via Pasteur, 10 – 20014. Nerviano (MI), Italy
y acondicionado en Puerto Rico (EE.UU.) por Amgen Manufacturing Limited.

Importado por:

Varifarma Perú SAC
R.U.C.: 20602558909
Lima- Perú