Phesgo®

Pertuzumab + Trastuzumab

600mg + 600mg/10mL – Solución inyectable

1200mg + 600mg/15mL – Solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Nombre del medicamento

Phesgo® 600mg + 600mg/10mL – Solución inyectable
Phesgo® 1200mg + 600mg/15mL – Solución inyectable

1.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Pertuzumab y trastuzumab son anticuerpos monoclonales inmunoglobulina (Ig) G1 humanizados producidos en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Phesgo 600 mg/600 mg solución inyectable

Un vial de 10 mL de solución contiene 600 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab. Cada mL de solución contiene 60 mg de pertuzumab y 60 mg de trastuzumab.

Phesgo 1200 mg/600 mg solución inyectable

Un vial de 15 mL de solución contiene 1200 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab. Cada mL de solución contiene 80 mg de pertuzumab y 40 mg de trastuzumab.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

1.3 Forma farmacéutica

Solución inyectable

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama precoz (CMP)

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída (véase la sección 3.1)
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída (véase la sección 3.1)

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Phesgo está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

2.2 Posología y forma de administración

Phesgo sólo se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de fármacos antineoplásicos. Phesgo debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar anafilaxis y en un entorno donde estén inmediatamente disponibles equipos completos de reanimación (véase la sección 2.4).

Para prevenir errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta del vial para asegurar que el medicamento que está siendo preparado y administrado es Phesgo.

Los pacientes que actualmente estén recibiendo pertuzumab y trastuzumab intravenoso pueden cambiar el tratamiento a Phesgo.

El cambio de tratamiento de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628 (véase las secciones 2.8 y 3.1).

Posología

Los pacientes tratados con Phesgo deben tener un tumor positivo para HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente≥ 2,0 mediante hibridación *in situ* (HIS) determinado por un ensayo validado.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, la determinación debe ser realizada en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de ensayo. Para unas instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, por favor consulte el inserto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

Para las recomendaciones de dosis de Phesgo en cáncer de mama precoz o metastásico, por favor consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Phesgo dosificación y administración recomendadas

	Dosis (independientemente del peso corporal)	**Duración aproximada de la inyección subcutánea**	**Tiempo de observación[ab]**
Dosis de carga inicial	1200 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab	5 minutos	15 minutos

[a] Se debe observar a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.
[b] El período de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y completarse antes de cualquier administración posterior de quimioterapia

En pacientes que estén recibiendo taxano, Phesgo debe ser administrado antes que el taxano.
Cuando se administre con Phesgo, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m^{2,} y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m^2 dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m^2 en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, de nuevo dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Phesgo en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m^2 una vez a la

semana durante 12 ciclos semanales.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un régimen basado en antraciclinas, Phesgo debe ser administrado tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas (véase la sección 2.4).

Cáncer de mama metastásico

Phesgo debe ser administrado en combinación con docetaxel. El tratamiento con Phesgo se puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable incluso si se ha interrumpido el tratamiento con docetaxel (véase la sección 2.4).

Cáncer de mama precoz

En neoadyuvancia, Phesgo deber ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama precoz (véase la sección 3.1).

En adyuvancia, Phesgo debe ser administrado hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes), como parte de un régimen completo para el cáncer de mama precoz e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. Se debe iniciar el tratamiento con Phesgo el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso si se interrumpe la quimioterapia.

Retrasos u omisiones de dosis

Si el tiempo entre dos inyecciones secuenciales es:

- menos de 6 semanas, la dosis de mantenimiento de Phesgo 600 mg/600 mg se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, continuar con la pauta cada 3 semanas.
- 6 semanas o más, se debe volver a administrar una dosis de carga inicial de Phesgo 1200 mg/600 mg seguido de una dosis de mantenimiento Phesgo 600 mg/600 mg cada 3 semanas a partir de entonces.

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo. La interrupción del tratamiento con Phesgo puede ser necesaria a criterio del médico.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser vigilados estrechamente por si hay complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo.

Para las modificaciones de la dosis de docetaxel y otras quimioterapias, ver el correspondiente resumen de las características del producto (RCP).

Cambio en la administración de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a Phesgo

- En pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab intravenoso que han recibido la última dosis en las últimas 6 semanas, Phesgo se debe administrar como una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas para administraciones posteriores.
- En pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab intravenoso que han recibido la última dosis hace 6 semanas o más, Phesgo se debe administrar como una dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab, seguida de una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas para administraciones posteriores.

Disfunción ventricular izquierda

La administración de Phesgo se debe retrasar durante al menos 3 semanas en caso de signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva. Phesgo se debe interrumpir si se confirma fallo cardíaco sintomático (véase la sección 2.4 para más detalles).

Pacientes con cáncer de mama metastásico

Los pacientes deben de tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥ 50 % antes del tratamiento. Phesgo se debe retrasar durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de la FEVI a menos del 40 %
- un valor de la FEVI del 40 % - 45 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Phesgo se puede reanudar si la FEVI se ha recuperado a > 45 % o a un valor del 40 - 45 % asociado con una diferencia de < 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Pacientes con cáncer de mama precoz

Los pacientes deben de tener una FEVI de ≥ 55 % antes del tratamiento (≥ 50 % tras haber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado).

Phesgo se debe retrasar durante al menos 3 semanas en caso de un descenso de la FEVI a menos del 50 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Phesgo se puede reanudar si la FEVI se ha recuperado a ≥ 50 % o a una diferencia < 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de Phesgo entre pacientes ≥ 65 y < 65 años. No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes > 75 años de edad.

Véase la sección 2.8 para la evaluación de seguridad en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética (FC) disponibles (véase la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Phesgo en pacientes con insuficiencia hepática. Es poco probable que los pacientes con insuficiencia hepática necesiten un ajuste de dosis. No se recomienda un ajuste de dosis específico (véase la sección 3.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Phesgo en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Phesgo en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama.

Forma de administración

Phesgo se debe administrar sólo mediante inyección subcutánea. Phesgo no está destinado a la administración intravenosa.

El sitio de inyección se debe alternar solamente entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones se deben administrar al menos a 2,5 cm del sitio de la inyección anterior, en una piel sana y nunca en áreas donde la piel esté roja, con moratones, dolorida o dura. La dosis no se debe dividir entre dos jeringas o entre dos sitios de administración. Durante el tratamiento con Phesgo, otros medicamentos para administración subcutánea se deben inyectar, preferiblemente, en sitios diferentes.

La dosis de carga inicial y la dosis de mantenimiento se deben administrar durante 8 y 5 minutos, respectivamente.

Se recomienda un período de observación de 30 minutos después de completar la dosis de carga inicial de Phesgo y 15 minutos después de completar la dosis de mantenimiento para controlar las reacciones relacionadas con la inyección (véase las secciones 2.4 y 2.8).

Reacciones relacionadas con la inyección

Si el paciente sufre síntomas relacionados con una reacción a la inyección, se puede disminuir la velocidad de la inyección o interrumpirse su administración (véase las secciones 2.4. y 2.8). El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos intravenosos rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas sistémicos.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Debe interrumpirse de inmediato y de forma permanente la inyección si el paciente tiene una reacción NCI-CTCAE (anafilaxia) de grado 4, broncoespasmo o síndrome de distrés respiratorio agudo (véase la sección 2.4 y sección 2.8).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Disfunción ventricular izquierda (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluyendo pertuzumab y trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (DVI) [insuficiencia cardíaca congestiva] fue mayor en pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia comparados con aquellos tratados con trastuzumab y quimioterapia. En adyuvancia, la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificada fueron en pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas (véase la sección 2.8). De acuerdo a los estudios con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia, los pacientes que recibieron antraciclinas o radioterapia previa en el área del tórax pueden tener un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de afecciones médicas o enfermedades cardíacas graves, antecedentes de arritmias ventriculares o factores de riesgo de arritmias ventriculares fueron excluidos del ensayo pivotal (neo) adyuvante de CMP, FEDERICA, con Phesgo.

Phesgo no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento < 55 % (CMP) o < 50 % (CMM); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); o procesos que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que precise tratamiento o una exposición previa a antraciclinas acumulada > 360 mg/m^2 de doxorubicina o su equivalente. Además, pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia no ha sido estudiado en pacientes con descensos de la FEVI a < 50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Hay que valorar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el tratamiento (p.ej. una vez durante el tratamiento neoadyuvante y cada 12 semanas en el contexto adyuvante y metastásico) para asegurarse de que la FEVI está dentro de los límites normales. Si la FEVI disminuye según se indica en la sección 4.2 y no ha mejorado o ha descendido aún más en la valoración siguiente, se debe considerar seriamente la interrupción de Phesgo a menos que se considere que los beneficios para el paciente concreto superan a los riesgos.

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardiaco y sopesar la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Phesgo con una antraciclina. Según las acciones farmacológicas de los fármacos dirigidos al HER2 y las antraciclinas, se podría esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Phesgo y antraciclinas que con el uso secuencial de éstos.

En el estudio FEDERICA se ha evaluado el uso secuencial de Phesgo (en combinación con taxano) tras haberse administrado doxorubicina como componente de dos regímenes basados en antraciclinas mientras que en los estudios APHINITY y BERENICE se ha evaluado el uso secuencial de pertuzumab intravenoso (en combinación con trastuzumab y un taxano) tras haberse administrado epirubicina o doxorubicina como componentes de regímenes basados en antraciclinas. Sólo se dispone de datos limitados de seguridad en el uso concomitante de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y una antraciclina. En el ensayo TRYPHAENA, pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab se administró simultáneamente con epirubicina, como parte de un régimen FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) (véase las secciones 2.8 y 3.1). Solo se trataron pacientes no tratados previamente con quimioterapia y éstos recibieron dosis bajas acumuladas de epirubicina (hasta 300 mg/m^2). En este ensayo, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes a los que se les dio el mismo régimen, pero con pertuzumab administrado de manera secuencial (tras la quimioterapia con FEC).

Reacciones relacionadas con la inyección/reacciones relacionadas con la perfusión

Phesgo se ha asociado con reacciones relacionadas con la inyección (véase la sección 2.8). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron definidas como cualquier reacción sistémica con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, probablemente debido a una liberación de citoquinas que ocurre dentro de las 24 horas de la administración de Phesgo. Se recomienda la observación estrecha del paciente durante la administración de la dosis de carga inicial de Phesgo y durante los 30 minutos posteriores a la misma, y durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos posteriores a la misma. Si se produce una reacción relacionada con la inyección importante, se debe reducir la velocidad de la inyección o interrumpirse ésta, y administrar el tratamiento médico apropiado. Hay que evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar la interrupción permanente en pacientes con reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta valoración clínica se debe basar en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (véase la sección 2.2). Aunque no se han observado resultados mortales como resultado de reacciones relacionadas con la inyección tras la administración de Phesgo, se debe tener precaución, ya que se han asociado reacciones mortales relacionadas con la perfusión de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab intravenoso y quimioterapia.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis y acontecimientos con desenlace mortal, con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia (véase la sección 2.8). La mayoría de las reacciones anafilácticas ocurrieron en los primeros 6-8 ciclos de tratamiento cuando pertuzumab y trastuzumab se administraron con quimioterapia. Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Se debe interrumpir el tratamiento con Phesgo en caso de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) Grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de distrés respiratorio agudo (véase la sección 2.2). Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, trastuzumab o a alguno de sus excipientes (véase la sección 2.3).

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Phesgo en combinación con un taxano tienen mayor riesgo de neutropenia febril.

Los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (véase la sección 2.8). En el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con pertuzumab y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con pertuzumab se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Phesgo puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen mayor riesgo de diarrea comparado con pacientes más jóvenes (< 65 años). Tratar la diarrea de acuerdo a prácticas habituales y guías. Se debe considerar una pronta intervención con loperamida y reemplazo de fluidos y electrolitos, sobre todo en pacientes de edad avanzada y en casos de diarrea prolongada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Phesgo si no se obtiene mejoría en la condición del paciente. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer el tratamiento con Phesgo.

Eventos pulmonares

Se han notificado eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab durante la comercialización. Ocasionalmente, estos eventos han sido mortales. Además, también se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial incluyen tratamiento previo o concomitante con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe que están asociados a ella, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un inicio retrasado. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no se deben tratar con Phesgo. Se debe tener precaución con la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es “esencialmente exento de sodio”.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado formalmente estudios sobre interacciones.

Pertuzumab

No se han observado interacciones FC entre pertuzumab y trastuzumab, o entre pertuzumab y docetaxel en un subestudio en 37 pacientes del ensayo pivotal aleatorizado CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico. Además, en el análisis FC de la población, no se ha demostrado una evidencia de interacción fármaco-fármaco entre pertuzumab y trastuzumab o entre pertuzumab y docetaxel. Esta ausencia de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos FC de los ensayos NEOSPHERE y APHINITY.

Se han evaluado en cinco estudios los efectos de pertuzumab sobre la FC de los fármacos citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se observaron indicios de ninguna interacción FC entre pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La FC de pertuzumab en estos estudios fue similar a la observada en los estudios en monoterapia.

Trastuzumab

No se han realizado formalmente estudios sobre interacciones con otros medicamentos. En los ensayos clínicos no se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados.

Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos FC de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y a doxorubicina (y sus metabolitos principales 6-α hidroxilpaclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (8 mg/kg o 4 mg/kg dosis de carga inicial intravenosa seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg cada semana intravenosa, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorubicina, (7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito no estaban claros.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga inicial intravenosa de 4 mg/kg y 2 mg/kg intravenoso semanalmente) y docetaxel (60 mg/m^2 intravenoso) en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses masculinos y femeninos con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administraron con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma, mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por el uso concurrente de capecitabina o por el uso concurrente de capecitabina más trastuzumab.

Los datos FC del Estudio H4613g / GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo inoperable metastásico o localmente avanzado sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la PK de carboplatino.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas de trastuzumab simuladas después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg/kg inicial/2 mg/kg cada semana intravenosa), y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER2-positivo (estudio JP16003), no se encontró evidencia de un efecto PK tras la administración concurrente de docetaxel en la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los resultados de PK de dos estudios de Fase II

(BO15935 y M77004) y un estudio de Fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios de Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, indica que las concentraciones séricas de trastuzumab individuales y medias, variaron dentro y entre los estudios, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los datos de PK de trastuzumab del estudio M77004 en el que las mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina, con los datos de PK de trastuzumab en estudios donde trastuzumab se administró como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no sugirió ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g / GO01305 sugirieron que el carboplatino no tuvo impacto en la PK de trastuzumab.

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

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Phesgo y hasta 7 meses después de la última dosis.

Embarazo

En estudios en animales, pertuzumab ha demostrado toxicidad reproductiva. Solo hay datos limitados del uso de pertuzumab en mujeres embarazadas.

A partir de estudios en animales, se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva (véase la sección 3.3). Sin embargo, en el entorno posterior a la comercialización, se han notificado casos de alteración en la función y/o crecimiento renal del feto en asociación con oligohidramnios, algunos de los cuales resultaron en hipoplasia pulmonar mortal del feto, en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab.

Según los estudios en animales mencionados anteriormente, y los datos obtenidos tras la comercialización, Phesgo se debe evitar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de dañar al feto. Si una mujer embarazada es tratada con Phesgo, o si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo Phesgo o en los 7 meses siguientes a la última dosis de Phesgo, se recomienda una estrecha vigilancia por parte de un equipo multidisciplinar.

Lactancia

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Phesgo y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Pertuzumab

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. En estudios de toxicidad a dosis repetidas de pertuzumab durante hasta seis meses en monos cynomolgus, no se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos (véase la sección 3.3).

Trastuzumab

Los estudios de reproducción realizados con trastuzumab en monos cynomolgus no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad en hembras de monos cynomolgus (véase la sección 2.3).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Phesgo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (véase la sección 2.8). Se debe recomendar a los pacientes que experimentan mareos o reacciones relacionadas con la inyección (véase la sección 2.4) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las RAMs más frecuentes (≥ 30 %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia, fueron: alopecia, diarrea, náuseas, anemia, astenia y artralgia.

Los eventos adversos graves más comunes (≥ 1 %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab fueron: neutropenia febril, fallo cardíaco, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, disminución del recuento de neutrófilos y neumonía.

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab, con una RAM adicional de reacción en el lugar de la inyección (15,3 % frente a 0,4 %).

En el ensayo pivotal FEDERICA, los eventos adversos graves estuvieron distribuidos igualmente entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Phesgo en comparación con pertuzumab intravenoso con trastuzumab: alopecia 79 % frente a 73 %, mialgia 27,0 % frente a 20,6 % y disnea 12,1 % frente a 6 %.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab ha sido evaluada en 3834 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo en los ensayos clínicos pivotales CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY y FEDERICA. En general, fue consistente en todos los estudios, aunque la incidencia y la reacción adversa al medicamento (RAM) más común varió dependiendo de si pertuzumab en combinación con trastuzumab se administraba con o sin agentes antineoplásicos concomitantes.

La Tabla 2 muestra, en la primera columna, las RAMs que se han notificado asociadas con la administración de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos pivotales mencionados a continuación (n = 3.834), y durante la comercialización. Como pertuzumab se usa en combinación con trastuzumab y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa a un medicamento en particular. Las últimas dos columnas detallan las RAMs notificadas en el grupo de Phesgo del ensayo FEDERICA (n = 243) cuando Phesgo se administra con quimioterapia y en monoterapia.

- CLEOPATRA, en el que se administró pertuzumab combinado con trastuzumab y docetaxel a pacientes con cáncer de mama metastásico (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab en neoadyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz.
- APHINITY, en el cual se administró pertuzumab en adyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia que contenía un taxano, con o sin antraciclina, a pacientes con cáncer de mama precoz (n = 2364).

- FEDERICA, en el cual se administró Phesgo (n = 243) o pertuzumab intravenoso y trastuzumab (n = 247) al principio en combinación con quimioterapia (fase de neoadyuvancia) y después en monoterapia (fase de adyuvancia) en pacientes con cáncer de mama precoz

Las RAMs se enumeran a continuación por clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por categoría de frecuencia:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
- Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000)
- Muy raras (< 1/10000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen de las RAMs en pacientes tratados con pertuzumab, trastuzumab en ensayos clínicos pivotales^, ^^ y durante la comercialización†

	N = 3.834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo con quimioterapia	Phesgo en monoterapia
RAM (Término preferente de MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Neutropenia febril*	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia no conocida
Leucopenia	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Fallo cardíaco**	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimeo aumentado	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Estomatitis	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dispepsia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Inflamación de las mucosas	Muy frecuente	Muy frecuente	Poco frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente

Edema periférico	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección[°°°]	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad[*°]	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Hipersensibilidad al fármaco[*°]	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Reacción anafiláctica[*°]	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Síndrome de liberación de citoquinas[°]	Rara	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral[†]	Rara	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Dolor en extremidades	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Neuropatía periférica sensorial	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Neuropatía periférica	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Mareo	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Parestesia	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Disnea	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial[°°]	Poco frecuente	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	Muy frecuente	Muy frecuente	Poco frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Alteraciones de las uñas	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Prurito	Muy frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares			

Sofocos	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente

^ *Muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (fecha de corte 11 Febrero 2014, la mediana del número de ciclos de pertuzumab fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de pertuzumab fue 4, a lo largo de todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de pertuzumab fue 3-6 a lo largo de los grupos de tratamiento); del periodo de tratamiento en APHINITY (la mediana del número de ciclos de pertuzumab fue 18) y del periodo de tratamiento completo en FEDERICA (la mediana del número de ciclos de Phesgo fue 18).*

^^ *Muestra los datos de Phesgo del periodo de tratamiento completo de FEDERICA (la mediana del número de ciclos de Phesgo fue 18)*

* *Se han notificado reacciones adversas con desenlace mortal.*

** *Para el periodo de tratamiento completo durante los 5 estudios (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferentes MedDRA reportados en los ensayos individuales.*

° *Términos notificados más frecuentemente en los conceptos médicos de reacciones anafilácticas y reacciones relacionadas con la inyección/perfusión y que se describen con más detalle en el apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.*

°° *No se reportaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial en el ensayo FeDeriCa - pero estos eventos se han observado con trastuzumab.*

°°° *Solamente observado con Phesgo - (relacionadas con la administración subcutánea). La frecuencia más alta observada en la fase de adyuvancia está relacionada con un periodo más prolongado de tratamiento cuando Phesgo se administra como monoterapia.*

† *RAMs notificadas durante la comercialización de pertuzumab y trastuzumab intravenoso*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción del ventrículo izquierdo

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA clase III o IV) con una disminución de la FEVI de al menos un 10 % del valor basal y un valor por debajo del 50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante la fase de neoadyuvancia (cuando se administra concomitantemente con quimioterapia). De los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado en el punto de corte para la evaluación de los datos y a un paciente le fue retirado Phesgo debido a un cuadro de insuficiencia cardíaca sintomática. Las incidencias de insuficiencia cardíaca sintomática con una disminución de la FEVI de al menos un 10 % del valor basal y un valor por debajo del 50 % fueron similares en la adyuvancia (cuando Phesgo se administra solo) y en las fases de seguimiento. No se notificaron disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (NYHA clase II) en la FEVI de al menos 10 % del valor basal y un valor por debajo del 50 % (confirmado por FEVI secundaria) en los pacientes tratados con Phesgo y se notificaron en el 0,4 % de los tratados con pertuzumab intravenoso y con trastuzumab durante la fase de neoadyuvancia (véase las secciones 2.2 y 2.4). No se notificaron disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (NYHA clase II) en la FEVI de al menos 10 % del valor basal y un valor por debajo del 50 % (confirmados por FEVI secundaria) en ambos grupos en la fase de adyuvancia. En la fase de seguimiento, el 1,6 % de los pacientes tratados con Phesgo y 3,6 % de los pacientes tratados con trastuzumab y pertuzumab intravenoso tuvieron este tipo de evento cardíaco.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo tratado con placebo frente a 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab) (*véase la sección 2.4*).

En el ensayo en neoadyuvancia NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron cuatro ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %), en comparación con el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el ensayo en neoadyuvancia TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC (5-fluoruracilo, epirubicina, ciclofosfamida) seguido de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC; y 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardiaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó DVI sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC seguido de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel experimentó DVI sintomática.

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de Clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardiaca congestiva según el NCI-CTCAE v.4) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) seguido de pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0 %) experimentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC seguido de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (disminución de la fracción de eyección de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC seguido de pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC seguido de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En APHINITY, la incidencia de fallo cardíaco sintomático (NYHA clase III o IV) con disminución de la FEVI de al menos un 10 % del valor basal y un valor <50 % fue <1 % (0,6 % en los pacientes tratados con pertuzumab frente a 0,3 % de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que presentaron fallo cardíaco sintomático, el 46,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 57,1 % de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado (definido como 2 medidas consecutivas de la FEVI por encima del 50 %) en el punto de corte para la evaluación de los datos. La mayoría de las reacciones se notificaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones de la FEVI asintomáticas o levemente sintomáticas (NYHA clase II) de al menos un 10 % del valor basal y un valor <50 % se notificaron en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y en el 2,8 % de los pacientes tratados con placebo, de los cuales el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado en el punto de corte para la evaluación de los datos.

Reacciones relacionadas con la perfusión/inyección

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA, una reacción relacionada con la inyección/perfusión se definió como cualquier reacción sistémica informada dentro de las 24 horas tras la administración de Phesgo o pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab (véase las secciones 2.2 y 2.4).

Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo, y reacciones relacionadas con la perfusión en el 10,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab en la fase de neoadyuvancia. En la fase de adyuvancia, no se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en pacientes tratados con Phesgo y se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en un 1,6 % de los pacientes tratados con trastuzumab y pertuzumab intravenoso. La mayoría de las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección/perfusión observadas con Phesgo o pertuzumab intravenoso y trastuzumab fueron escalofríos, náuseas y vómitos.

Las reacciones en el sitio de inyección, definidas como cualquier reacción local notificada dentro de las 24 horas posteriores a la administración de Phesgo, fueron notificadas en el 6,9 % y en el 12,9 % de los pacientes tratados con Phesgo en la fase de neoadyuvancia y en la fase de adyuvancia, respectivamente, y todos fueron eventos de grado 1 o 2. La mayoría de las reacciones locales en el sitio de la inyección observadas con Phesgo fueron dolor en el sitio de la inyección o eritema en el sitio de la inyección.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En los ensayos pivotales, se definió la reacción relacionada con la administración como cualquier acontecimiento notificado como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la perfusión o síndrome de liberación de citoquinas ocurrido durante una perfusión o en el mismo día que la perfusión. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día antes que trastuzumab y docetaxel para permitir la revisión de las reacciones asociadas con pertuzumab. En el primer día cuando sólo se administró pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la perfusión fue del 9,8 % en el grupo tratado con placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab, y la mayoría de las reacciones a la perfusión fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentes (≥ 1,0 %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo cuando todos los medicamentos se administraron en el mismo día, las reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentes (≥ 1,0 %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron fatiga, hipersensibilidad al medicamento, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (ver sección 4.4).

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, pertuzumab se administró el mismo día que otros tratamientos del ensayo. Las reacciones relacionadas con la perfusión se dieron en el 18,6 % - 25,0 % de los pacientes en el primer día de la administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y gravedad de las reacciones fueron consistentes con las observadas en CLEOPATRA, siendo la mayoría de las reacciones de intensidad leve a moderada.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados relacionados con la terapia dirigida a HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo frente al 1,2 % en los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab, de los cuales ninguno era de grado 3-4 NCI-CTCAE (versión 4.0) (véase la sección 2.4). Un paciente experimentó un cuadro de hipersensibilidad/anafilaxis durante o inmediatamente después de la administración de Phesgo durante el primer ciclo que determinó la retirada del tratamiento (véase las secciones 2.2 y 2.4).

Durante la fase de neoadyuvancia, el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,4 % de los pacientes tratados con trastuzumab y pertuzumab intravenoso tuvieron hipersensibilidad al medicamento. Durante la fase de adyuvancia, el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo tuvieron hipersensibilidad al medicamento y ninguno de los pacientes tratados con trastuzumab y pertuzumab intravenoso tuvieron hipersensibilidad o hipersensibilidad al medicamento.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados por el investigador durante el periodo entero de tratamiento fue del 9,3 % en el grupo tratado con placebo y del 11,3 % en el grupo tratado con pertuzumab, de los cuales, el 2,5 % y el 2,0 % fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE, respectivamente.

En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con pertuzumab tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador (véase la sección 2.4).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Basándose en las modificaciones del tratamiento del estudio realizadas, la mayoría de las reacciones se determinaron como consecuentes a las perfusiones de docetaxel.

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, los acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxis fueron coherentes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel experimentaron anafilaxis. Tanto en los ensayos TRYPHAENA como en APHINITY, la frecuencia total de hipersensiblidad/anafilaxis fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente), de los cuales el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA, se produjo neutropenia febril (grado 3 o 4) en el 6,6 % de los pacientes tratados con Phesgo y en el 5,6 % de los pacientes tratados con trastuzumab y pertuzumab intravenoso durante la fase de neoadyuvancia. Durante la fase de adyuvancia, no ocurrieron eventos de neutropenia febril (grado 3 o 4),

Al igual que en los ensayos pivotales con pertuzumab intravenoso y trastuzumab, se observó una mayor incidencia de neutropenia febril (grado 3 o 4) entre los pacientes asiáticos tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab (13,0 %), de manera similar, la incidencia de neutropenia febril en pacientes asiáticos tratados con Phesgo también fue mayor (13,7 %) durante la fase de neoadyuvancia. Durante la fase de adyuvancia, no se observaron eventos de neutropenia febril (grado 3 o 4) en ningún grupo.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (63,0 % de los pacientes en el grupo tratado con pertuzumab y 58,3 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia (véase la sección 2.4). La neutropenia febril ocurrió en el 13,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y 7,6 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la proporción de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue más elevada en el primer ciclo de tratamiento y a partir de ahí disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril entre los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento en comparación con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue superior en el grupo tratado con pertuzumab (25,8 %) en comparación con el grupo tratado con placebo (11,3 %).

En el ensayo NEOSPHERE, el 8,4 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5 % de los pacientes que fueron tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, se produjo neutropenia febril en el 17,1 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab + TCH, y en el 9,3 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. En TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia febril fue superior en los pacientes que recibieron seis ciclos de pertuzumab en comparación con los pacientes que recibieron tres ciclos de pertuzumab, independientemente de la quimioterapia administrada. Al igual que en el ensayo CLEOPATRA, se observó una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre pacientes asiáticos en comparación con otros pacientes en ambos ensayos en neoadyuvancia. En NEOSPHERE, un 8,3 % de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0 % de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con trastuzumab y docetaxel.

En el ensayo APHINITY, la neutropenia febril se presentó en el 12,1 % de los pacientes tratados con pertuzumab y en el 11,1 % de los pacientes tratados con placebo. Al igual que en los ensayos CLEOPATRA, TRYPHAENA y NEOSPHERE, en el ensayo APHINITY se observó una mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos tratados con pertuzumab en comparación con pacientes de otras razas (15,9 % de los pacientes tratados con pertuzumab y 9,9 % de los pacientes tratados con placebo).

Diarrea

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA durante la fase de neoadyuvancia, la diarrea ocurrió en el 60,5 % de los pacientes tratados con Phesgo, y en el 54,8 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab. Se notificó diarrea de Grado ≥ 3 en el 6,6 % de los pacientes en el grupo de Phesgo frente al. 4,0 % en el grupo con pertuzumab intravenoso y trastuzumab (véase la sección 2.4).

Durante la fase de adyuvancia, la diarrea ocurrió en el 17,7 % de los pacientes tratados con Phesgo y en el 20,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab. Se notificó diarrea de Grado ≥ 3 en el 0 % de los pacientes en el grupo de Phesgo y en el 1,2 % de los pacientes del grupo de pertuzumab intravenoso y trastuzumab.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4 % de los pacientes tratados con pertuzumab y en un 48,7 % de los pacientes tratados con placebo (véase la sección 2.4). La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grado 3-4 según el NCI-CTCAE fue del 9,3 % en los pacientes tratados con pertuzumab frente al 5,1 % en los pacientes tratados con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 18 días en los pacientes tratados con pertuzumab y de 8 días en los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

En el ensayo NEOSPHERE, la diarrea ocurrió en un 45,8 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 33,6 % de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la diarrea ocurrió en un 72,3 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab + TCH y en un 61,4 % de los pacientes tratados con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en neoadyuvancia seguido de FEC. En ambos ensayos la mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

En el ensayo APHINITY, se notificó una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con pertuzumab (71,2 %) en comparación con el grupo con placebo (45,2 %). La diarrea de Grado ≥ 3 se notificó en el 9,8 % de los pacientes en el grupo con pertuzumab frente al 3,7 % en el grupo con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de intensidad Grado 1 o 2. La incidencia más alta de diarrea (todos los Grados) se notificó durante el periodo en el que los pacientes recibieron terapia dirigida y quimioterapia con taxano (61,4 % de los pacientes en el grupo con pertuzumab frente al 33,8 % de los pacientes en el grupo con placebo). La incidencia de diarrea fue mucho más baja tras finalizar la quimioterapia, afectando al 18,1 % de los pacientes en el grupo con pertuzumab frente al 9,2 % de los pacientes en el grupo con placebo en el período de terapia dirigida posterior a la quimioterapia.

Erupción

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA la erupción ocurrió en el 10,7 % de los pacientes tratados con Phesgo y en el 15,5 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante la fase de neoadyuvancia. Durante la fase de adyuvancia, ocurrió erupción en el 8,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y en el 8,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab. La mayoría de las erupciones fueron de Grado 1 o 2.

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab, en comparación con un 38,9 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad Grado 1 o 2, ocurrieron en los dos primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándar tales como tratamiento tópico u oral para el acné.

En el ensayo NEOSPHERE, la erupción ocurrió en el 40,2 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 29,0 % de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la erupción ocurrió en el 36,8 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab + TCH y en el 20,0 % de los pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue superior en pacientes que recibieron seis ciclos de pertuzumab en comparación con pacientes que recibieron tres ciclos de pertuzumab, independientemente de la quimioterapia administrada.

En el ensayo APHINITY, se observó la reacción adversa de erupción en el 25,8 % de los pacientes en el grupo de pertuzumab frente al 20,3 % de los pacientes en el grupo de placebo. La mayoría de las erupciones fueron de Grado 1 o 2.

Anomalías analíticas

Phesgo

En el ensayo pivotal FEDERICA, la incidencia de neutropenia Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.4 fue similar en los dos grupos de tratamiento (13,6 % de los pacientes tratados con Phesgo y 13,9 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab) durante la fase de neoadyuvancia, y fue significativamente más baja durante la fase de adyuvancia (0,8 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab).

Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue similar en los dos grupos de tratamiento (86,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y 86,6 % de los pacientes tratados con placebo, que incluyeron un 60,7 % y 64,8 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

En el ensayo NEOSPHERE, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 74,5 % en pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 84,5 % de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, incluyendo un 50,9 % y 60,2 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente. En el ensayo TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 85,3 % en pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab + TCH y del 77,0 % en pacientes tratados en neoadyuvancia con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC, incluyendo un 66,7 % y 59,5 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente.

En el ensayo APHINITY, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE *v*.4 fue del 40,6 % en los pacientes tratados con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en comparación con el 39,1 % en los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y quimioterapia, incluyendo neutropenia de Grado 4 de un 28,3 % y 26,5 %, respectivamente.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un riesgo potencial de respuesta inmune a pertuzumab y trastuzumab en pacientes tratados con Phesgo.

En el ensayo FEDERICA, la incidencia de anticuerpos anti-pertuzumab y anti-trastuzumab emergentes durante el tratamiento fue de 10,6 % (26/245) y 0,4 % (1/245), respectivamente, en pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab. Entre los pacientes que dieron positivo en anticuerpos anti-pertuzumab, en tres pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab.

La incidencia de anticuerpos anti-pertuzumab, anti-trastuzumab y anti-vorhialuronidasa alfa emergentes durante el tratamiento fue 12,9 % (31/241), 2,1 % (5/241), y 6,3 % (15/238), respectivamente, en pacientes tratados con Phesgo. Entre estos pacientes, se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab en dos pacientes, y anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en un paciente.

Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti-pertuzumab, anti-trastuzumab y anti-vorhialuronidasa alfa tras el tratamiento con Phesgo.

Cambio de tratamiento de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a Phesgo (o viceversa)

El estudio MO40628 investigó la seguridad del cambio de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a Phesgo subcutáneo (Grupo A) y viceversa (Grupo B), con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por Phesgo (para los detalles sobre el diseño del estudio véase la sección 3.1). Entre los

pacientes del Grupo A, la incidencia de EAs durante los Ciclos 1-3 (tratamiento intravenoso) fue 77,5 % (62/80 pacientes) comparado con los Ciclos 4-6 (tratamiento subcutáneo) que fue 72,5 % (58/80 pacientes).

Entre los pacientes del Grupo B la incidencia de EAs durante los Ciclos 1-3 (tratamiento subcutáneo) fue 77,5 % (62/80 pacientes) comparada con los Ciclos 4-6 (tratamiento intravenoso) que fue de 63,8 % (51/80 pacientes), principalmente debido a la alta incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (todo grado 1 o 2) durante la administración de Phesgo. Las tasas previas al cambio (Ciclo 1-3) para los eventos adversos graves, los eventos adversos grado 3 y las interrupciones de tratamiento debido a eventos adversos fueron bajas (< 6 %) y similares a las tasas posteriores al cambio (Ciclo 4-6).

No se notificaron eventos adversos de grado 4 o grado 5.

Pacientes de edad avanzada

En FEDERICA, no se observaron diferencias generales en seguridad de Phesgo entre pacientes ≥ 65 y < 65 años.

Sin embargo, en los ensayos clínicos pivotales de pertuzumab con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab, disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea ocurrieron con una incidencia ≥ 5 % superior en pacientes ≥ 65 años (n = 418) en comparación con pacientes < 65 años (n = 2926).

Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos en pacientes > 75 años tratados con Phesgo o pertuzumab intravenoso y trastuzumab. Los datos posteriores a la comercialización no muestran diferencias en la seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab en pacientes ≥ 65 años y < 65 años.

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 departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com/Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

La dosis más alta de Phesgo probada es 1200 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurarse el tratamiento sintomático apropiado.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FY01

Mecanismo de acción

Phesgo contiene pertuzumab y trastuzumab que le proporcionan el efecto terapéutico a este medicamento, y vorhialuronidasa alfa, una enzima utilizada para aumentar la dispersión y absorción de sustancias formuladas conjuntamente cuando se administran por vía subcutánea.

Pertuzumab y trastuzumab son anticuerpos monoclonales de Ig G1 recombinante humanizada dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Ambas sustancias se unen a distintos subdominios de HER2 sin competir y tienen mecanismos complementarios para interrumpir la señalización de HER2:

- Pertuzumab se dirige específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de HER2 por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente.
- Trastuzumab se une al subdominio IV, del dominio extracelular de la proteína HER2 para inhibir las señales de proliferación y supervivencia mediadas por HER2 independientes del ligando en las células tumorales humanas que sobreexpresan HER2.

Además, ambas sustancias median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). *In vitro*, la CCDA tanto de pertuzumab como de trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta la experiencia clínica de Phesgo, combinación a dosis fija de pertuzumab y trastuzumab, y de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab, en pacientes con cáncer de mama precoz y metastásico que sobreexpresan HER2.

Experiencia clínica de Phesgo en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo

La experiencia clínica de Phesgo está basada en los datos del ensayo clínico Fase III (FEDERICA WO40324) y el ensayo clínico Fase II (PHRANCESCA MO40628) en pacientes con cáncer de mama precoz con sobreexpresión de HER2. La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ medido por IHC (por sus siglas en inglés) o un índice de amplificación ≥2,0 determinado por ISH (por sus siglas en inglés) en el ensayo indicado más adelante.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA fue un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado realizado en 500 pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo, operable o localmente avanzado (incluyendo inflamatorio) con un tumor de tamaño > 2 cm o ganglio positivo en el entorno neoadyuvante y adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con administración concurrente de 4 ciclos de Phesgo o pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante los ciclos 5-8. Los investigadores seleccionaron una de las dos siguientes quimioterapias neoadyuvantes para pacientes individuales:

- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m^2) y ciclofosfamida (600 mg/m^2) cada 2 semanas, seguidos de paclitaxel (80 mg/m^2) semanalmente durante 12 semanas
- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m^2) y ciclofosfamida (600 mg/m^2) cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m^2 para el primer ciclo y luego 100 mg/m^2 en los ciclos posteriores a criterio del investigador) cada 3 semanas

Después de la cirugía, los pacientes continuaron durante 14 ciclos adicionales la terapia con Phesgo o pertuzumab intravenoso y trastuzumab, tal y como se trataba antes de la cirugía, para completar 18 ciclos de terapia dirigida a HER2. Los pacientes también recibieron radioterapia adyuvante y terapia endocrina según la práctica habitual local. Durante la adyuvancia, se permitió la sustitución de trastuzumab intravenoso por trastuzumab subcutáneo a criterio del investigador. La terapia dirigida a HER2 se administró cada 3 semanas de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 3: Dosificación y administración de Phesgo, pertuzumab intravenoso, trastuzumab intravenoso, y trastuzumab subcutáneo

Medicamentos	Administración	Dosis	
		De carga inicial	Mantenimiento
Phesgo	Inyección subcutánea	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Perfusión intravenosa	840 mg	420 mg
Trastuzumab	perfusión intravenosa	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Inyección subcutánea	600 mg	

FEDERICA fue diseñado para demostrar la no inferioridad de la C_{min} sérica en el ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) de pertuzumab en Phesgo en comparación con pertuzumab intravenoso (objetivo primario). Objetivos secundarios clave en el momento del análisis primario incluyeron demostrar la no inferioridad de la C_{min} sérica en el ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) de trastuzumab en Phesgo en comparación con trastuzumab intravenoso, eficacia de la respuesta patológica completa total (RpCt) y resultados de seguridad. Otros objetivos secundarios incluyeron la seguridad a largo plazo y resultados clínicos (SLEI y SG). Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los dos grupos de tratamiento y la mediana de edad de los pacientes tratados en el ensayo fue de 51 años. La mayoría de pacientes tenía enfermedad receptora hormonal positiva (61,2 %), ganglio positivo (57,6 %) y eran caucásicas (65,8 %).

Para las exposiciones de no inferioridad de pertuzumab y trastuzumab de Phesgo véase la sección 3.2. Para el perfil de seguridad, véase la sección 2.8.

El análisis del objetivo de eficacia secundario, RpCt (evaluado localmente), definido como la erradicación de la enfermedad invasiva en mama y axila (ypT0/is, ypN0), se muestra en la tabla 4. Los resultados del análisis final de SLEI y SG con fecha de corte 2 de junio de 2023 y una mediana de seguimiento de 51 meses se muestran también en la tabla 4.

Tabla 4: Resumen de eficacia

	Phesgo (n = 248)	Pertuzumab intravenoso + trastuzumab (n = 252)
Respuesta patológica completa total (RpCt)		
n	248	252
RpCt (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
IC del 95 %[1]	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEI)		
n	234	239
Pacientes con evento (%)	26 (11,1 %)	23 (9,6 %)
Hazard Ratio no estratificado (IC del 95 %)	1,13 (0,64, 1,97)	
Supervivencia Global (SG)		
n	248	252
Pacientes con evento (%)	14 (5,6 %)	12 (4,8 %)
Hazard Ratio[2] (IC del 95 %)	1,26 (0,58, 2,72)	

[1] Intervalo de confianza para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson Clopper
[2] Análisis estratificado por estado de receptor hormonal central, estadio clínico y tipo de quimioterapia

PHRANCESCA (MO40628)

En el estudio MO40628 se investigó la seguridad del cambio de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a Phesgo subcutáneo y viceversa (véase la sección 2.8) con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por la vía de administración intravenosa o subcutánea: el 85 % de los pacientes prefirió la vía subcutánea, mientras que el 13,8 % prefirió la vía IV, y el 1,2 % no mostró ninguna preferencia. Se incluyeron un total de 160 pacientes en este estudio cruzado de dos grupos: 80 pacientes fueron

aleatorizados al Grupo A (3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab intravenoso seguidos de 3 ciclos de Phesgo) y 80 pacientes fueron aleatorizados al Grupo B (3 ciclos de Phesgo seguidos de 3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab intravenoso). En el análisis primario, la mediana de exposición a pertuzumab y trastuzumab adyuvantes (tanto por vía intravenosa como subcutánea) fue de 11 ciclos (rango: 6 a 15).

Experiencia clínica con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab en cáncer de mama HER2 positivo

La experiencia clínica de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab se basa en datos de dos ensayos aleatorizados en neoadyuvancia fase II en cáncer de mama precoz (uno controlado), un ensayo fase II no aleatorizado en neoadyuvancia, un ensayo fase III aleatorizado en adyuvancia y un ensayo fase III aleatorizado y un ensayo fase II de un solo grupo en cáncer de mama metastásico. La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ medido por IHC (por sus siglas en inglés) o un índice de amplificación ≥2,0 determinado por ISH (por sus siglas en inglés) en los ensayos indicados más adelante.

Cáncer de mama precoz

Tratamiento neoadyuvante

En neoadyuvancia, el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio son considerados de alto riesgo independientemente del estado del receptor hormonal. En el cáncer de mama en estadio precoz, el tamaño del tumor, el grado, el estado del receptor hormonal y la metástasis en los ganglios linfáticos deben tenerse en cuenta en la evaluación de riesgos.

La indicación del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa, y las tendencias de mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) que, sin embargo, no establece o mide con precisión un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, tales como la supervivencia global (SG) o SLE.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE es un ensayo de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con pertuzumab y se realizó en 417 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo diagnosticado *de novo* (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que no habían recibido tratamiento previo con trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (véase la sección 2.4) o FEVI < 55 % no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los siguientes tratamientos en neoadyuvancia durante 4 ciclos antes de la cirugía:

- Trastuzumab más docetaxel
- Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel
- Pertuzumab más trastuzumab
- Pertuzumab más docetaxel.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad receptor de estrógenos (ER) o receptor de progesterona (PgR).

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. Docetaxel fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 75 mg/m^2 seguida de 75 mg/m^2 o 100 mg/m^2 (si es tolerada) cada 3 semanas.

Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m^2), epirubicina (90 mg/m^2), ciclofosfamida (600 mg/m^2) (FEC) administrados por vía intravenosa cada tres semanas, y

trastuzumab administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Los pacientes que sólo recibieron pertuzumab más trastuzumab antes de la cirugía, posteriormente recibieron tanto FEC como docetaxel tras la cirugía.

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en mama (ypT0/is). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo tumores T2-3), la SLE, y supervivencia libre de progresión (SLP). Tasas de RpC exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 y ypT0N0).

Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas (71 %)) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 7 % de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 32 % tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 61 % tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento presentaba receptor hormonal positivo (definido como ER positivo y/o PgR positivo).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de RpC (ypT0/is) en pacientes que recibieron pertuzumab más trastuzumab y docetaxel en comparación con pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel (45,8 % frente a 29,0 %, valor de p = 0,0141). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Se considera probable que la diferencia en la tasa de RpC se traduzca en una diferencia clínicamente significativa en los resultados a largo plazo y está apoyado por la tendencia positiva en SLP (hazard ratio [HR] = 0,69; IC del 95 % 0,34; 1,40) y SLE (HR = 0,60; IC del 95 % 0,28, 1,27).

Las tasas de RpC, así como la magnitud del beneficio con pertuzumab (pertuzumab más trastuzumab y docetaxel comparado con pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel), fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (diferencia del 6 % en RpC en mama) que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (diferencia del 26,4 % en RpC en mama). Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes, pero la tasa de RpC fue mayor en las pacientes que recibieron pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un ensayo clínico de fase II multicéntrico, aleatorizado, realizado en 225 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que anteriormente no hubieran recibido trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (véase la sección 2.4) o FEVI < 55 % no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los tres siguientes tratamientos en neoadyuvancia antes de la cirugía:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados simultáneamente con pertuzumab y trastuzumab
- 3 ciclos de FEC solo seguidos de 3 ciclos de docetaxel, con trastuzumab y pertuzumab administrados simultáneamente
- 6 ciclos de THC en combinación con pertuzumab.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad ER y/o PgR.

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m^2], epirubicina [100 mg/m^2], ciclofosfamida [600 mg/m^2] fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas durante 3 ciclos. Docetaxel fue administrado con una dosis inicial de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa cada tres semanas, con la opción de aumentar a 100 mg/m^2 a elección del investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en

el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa en 75 mg/m^2 (no se permitió aumento) y carboplatino (AUC 6) fue administrado por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron trastuzumab para completar un año de tratamiento.

La variable primaria de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el periodo del tratamiento neoadyuvante del estudio. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de RpC en mama (ypT0/is), SLE, SLP y SG.

Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los grupos (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas [77 %]) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 6 % de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 25 % tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 69 % tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía la enfermedad con ER positivo y/o PgR positivo.

En comparación con datos publicados de regímenes similares sin pertuzumab, se observó un aumento de las tasas de RpC en los 3 grupos de tratamiento (ver tabla 5). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de RpC fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (rango 46,2 % a 50,0 %) que en las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (rango 65,0 % a 83,8 %).

Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes.

Tabla 5. NEOSPHERE (WO20697) y THYPHAENA (BO22280): Datos de eficacia (población por intención de tratar)

	NEOSPHERE (WO20697)				**TRYPHAENA (BO22280)**		
Parámetro	**Trastuzumab + docetaxel N = 107**	**Pertuzumab + Trastuzumab + docetaxel N = 107**	**Pertuzumab + trastuzumab N = 107**	**Pertuzumab + docetaxel N = 96**	**Pertuzumab + trastuzumab + FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N = 73**	**FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N = 75**	**Pertuzumab + TCH N = 77**
Tasa de RpC en la mama (ypT0/is) n (%) [IC del 95 %][1]	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Diferencia en tasas de RpC[2] [IC del 95 %][3]		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (con correl. de Simes para la prueba CMH)[4]		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA

Tasa de RpC en la mama y ganglio linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC del 95 %]	23 (21,5 %) [14,1; 30.5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [IC del 95 %]	13 (12,1 %) [6.6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Respuesta clínica[5]	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab, CMH: Cochran- Mantel-Haenszel

[1] IC del 95 % para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson Clopper [2]Tratamiento pertuzumab + trastuzumab + docetaxel y pertuzumab + trastuzumab son comparados con Trastuzumab + Docetaxel mientras que pertuzumab + docetaxel es comparado con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

[3] IC del 95 % aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck- Anderson.

[4] Valor de la p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste por multiplicidad de Simes.

[5] La respuesta clínica representa a las pacientes con una mejor respuesta general de CR o PR durante el período neoadyuvante (en lesiones de mama primarias).

BERENICE (WO29217)

BERENICE es un ensayo de fase II no aleatorizado, abierto, multicéntrico, internacional, realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz HER2-positivo (con tumores primarios > 2 cm de diámetro o con afectación ganglionar).

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. Los pacientes considerados adecuados para el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclina/taxano fueron asignados para recibir una de las dos siguientes pautas de tratamiento antes de la cirugía:

- Cohorte A - 4 ciclos de dosis densa de doxorubicina y ciclofosfamida, cada 2 semanas seguido de 4 ciclos de pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel
- Cohorte B - 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron pertuzumab y trastuzumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

El objetivo primario del estudio BERENICE fue evaluar la seguridad cardiaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. El objetivo primario de seguridad cardíaca, es decir, la incidencia de DVI Clase III/IV de la NYHA y descensos de la FEVI fueron consistentes con los datos previos obtenidos en neoadyuvancia (véase las secciones 2.4 y 2.8).

Tratamiento adyuvante

En adyuvancia, de acuerdo con los resultados del estudio APHINITY, los pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída se definen como aquellos con afectación ganglionar o sin expresión de los receptores hormonales.

APHINITY (BO25126)

APHINITY es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado

en 4.804 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo y a los que se les había extirpado su tumor primario antes de la aleatorización. Los pacientes fueron después aleatorizados para recibir pertuzumab o placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia adyuvante. Los investigadores seleccionaron una de las siguientes quimioterapias basadas o no en antraciclinas para cada paciente en concreto:

- 3 o 4 ciclos de FEC o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC o epirubicina y ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa (véase la sección 4.2) cada 3 semanas comenzando el Día 1 del primer ciclo que contenía taxano, durante un total de 52 semanas (hasta 18 ciclos) o hasta recaída, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se administraron las dosis habituales de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino.

Tras completar la quimioterapia, las pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal siguiendo la habitual práctica clínica local.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva de cáncer de mama invasivo, local o regional, ipsilateral, recidiva a distancia, recidiva de cáncer de mama invasivo contralateral o de fallecimiento por cualquier causa. Las variables secundarias de eficacia fueron SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama, SG, SLE, intervalo libre de recaída (ILR) e intervalo libre de recaída a distancia (ILRD).

Los datos demográficos estaban bien equilibrados en los dos grupos del estudio. La mediana de edad era de 51 años y alrededor del 99 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían ganglios positivos (63 %) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64 %) y eran Caucásicos (71 %).

Tras una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio APHINITY demostró un 19 % (HR = 0,81; IC del 95 % 0,66; 1,00 valor de p 0,0446) de reducción del riesgo de recaída o muerte en los pacientes aleatorizados que recibieron pertuzumab comparado con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo.

Los resultados de eficacia del ensayo APHINITY se resumen en la Tabla 6 y en la Figura 1.

Tabla 6. Eficacia global: Población por intención de tratar

	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N = 2400	**Placebo + trastuzumab + quimioterapia N = 2404**
Objetivo primario		
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [IC 95 %]	0,81 [0,66; 1,00]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado[1])	0,0446	
Tasa libre de evento a los 3 años[2] [IC 95 %]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Objetivos secundarios[1]		
SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [IC 95 %]	0,82 [0,68; 0,99]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado[1])	0,0430	
Tasa libre de evento a los 3 años[2] [IC 95 %]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]

Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [IC 95 %]	0,81 [0,67; 0,98]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado[1])	0,0327	
Tasa libre de evento a los 3 años[2] [IC 95 %]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Supervivencia global (SG)[3]		
Número (%) de pacientes con evento	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [IC 95 %]	0,89 [0,66; 1,21]	
valor p (test Log-Rank, estratificado[1])	0,4673	
Tasa libre de evento a los 3 años[2] [IC 95 %]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

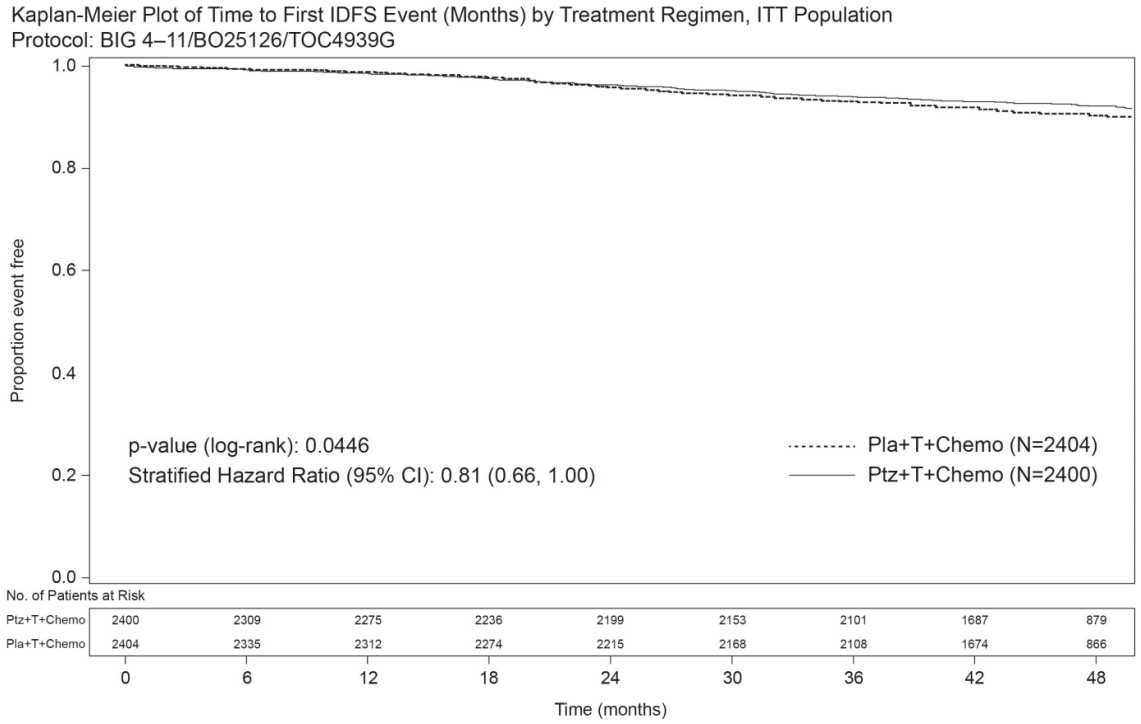
Clave de abreviaturas (Tabla 6): *HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza*

[1] Todos los análisis se estratificaron por el estado de los ganglios, versión del protocolo, estado central de receptores hormonales y régimen de quimioterapia adyuvante.

[2] Tasa libre de evento a los 3 años derivada de las estimaciones de las curvas Kaplan-Meier.

[3] Datos del primer análisis intermedio.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad invasiva



IDFS = supervivencia libre de enfermedad invasiva, SLEI; IC = intervalo de confianza; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab.

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

Resultados del análisis de subgrupos

En el momento del análisis primario, los beneficios de pertuzumab fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recaída: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo (ver Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal[1]

Población	Número de eventos SLEI /Total N (%)	HR no estratificado

	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia	**Placebo + trastuzumab + quimioterapia**	**(IC del 95 %)**
Estado de los ganglios			
Positivo	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativo	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Estado del receptor hormonal			
Negativo	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Positivo	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

[1] Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos.

Las tasas estimadas de SLEI en el subgrupo con ganglios linfáticos positivos fue del 92,0 % frente al 90,2 % a los 3 años y del 89,9 % frente al 86,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios linfáticos negativos, las tasas estimadas de SLEI fueron del 97,5 % frente al 98,4 % a los 3 años y del 96,2 % frente al 96,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, las tasas estimadas de SLEI fue del 92,8 % frente al 91,2 % a los 3 años y del 91,0 % frente al 88,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo, las tasas estimadas de SLEI fue del 94,8 % frente al 94,4 % a los 3 años y del 93,0 % frente al 91,6 % a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los tratados con placebo, respectivamente

Resultados Notificados por los Pacientes (RNP)

Las variables secundarias incluyeron la evaluación del estado de salud global evaluado por los pacientes, de la función física y de tareas y de los síntomas del tratamiento empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el EORTC QLQ-BR23. En los análisis de resultados notificados por los pacientes se consideró una diferencia de 10 puntos como clínicamente significativa.

Las puntuaciones de función física de los pacientes, el estado de salud global y de diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La disminución media desde el nivel basal en ese tiempo para la función física fue -10,7 (IC del 95 % -11,4; -10,0) en el grupo con pertuzumab y -10.6 (IC del 95 % -11,4; -9,9) en el grupo con placebo; el estado de salud global fue de -11.2 (IC del 95 % -12,2; -10,2) en el grupo con pertuzumab y de -10,2 (IC del 95 % -11,1; -9,2) en el grupo placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC del 95 % 21,0; 23,6) en el grupo con pertuzumab frente a +9,2 (IC del 95 % 8,2; 10,2) en el grupo placebo.

A partir de ese momento, en ambos grupos, la función física y las puntuaciones del estado de salud global volvieron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea volvieron a niveles basales después del tratamiento con HER2 en el grupo con pertuzumab. La adición de pertuzumab a trastuzumab más quimioterapia no afectó la función global de las tareas de los pacientes a lo largo del estudio.

Cáncer de mama metastásico

Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo o localmente recidivante irresecable. Los pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica

no se incluyeron (véase la sección 2.4). Debido a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no existen datos disponibles de la acción de pertuzumab sobre las metástasis cerebrales. Hay datos muy limitados disponibles en pacientes con enfermedad localmente recidivante irresecable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + trastuzumab + docetaxel o pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Se dio una dosis estándar de pertuzumab y trastuzumab en una pauta cada 3 semanas. Se trató a los pacientes con pertuzumab y trastuzumab hasta que se producía progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad incontrolable. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa cada tres semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m^2 a criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien.

La variable primaria del estudio fue la SLP, valorada por un centro de revisión independiente (CRI) y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o de fallecimiento (por cualquier causa) si la muerte se producía en las 18 semanas siguientes a la última valoración del tumor. Las variables de eficacia secundarias fueron SG, SLP (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta y tiempo hasta progresión de los síntomas según el cuestionario FACT B Calidad de Vida.

Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (es decir, con ER positivo y/o PgR positivo) y aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. La mayoría de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11 % de todos los pacientes habían recibido previamente trastuzumab. Un total de 43 % de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La mediana de la FEVI de los pacientes al inicio fue de 65,0 % (rango 50 % – 88 %) en ambos grupos.

Los resultados de eficacia del ensayo CLEOPATRA están resumidos en la tabla 8. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP valorada por el CRI en el grupo tratado con pertuzumab comparado con el grupo tratado con placebo. Los resultados de la SLP valorada por el investigador fueron similares a los de la SLP valorada por el CRI.

Tabla 8 Resumen de la eficacia del ensayo CLEOPATRA

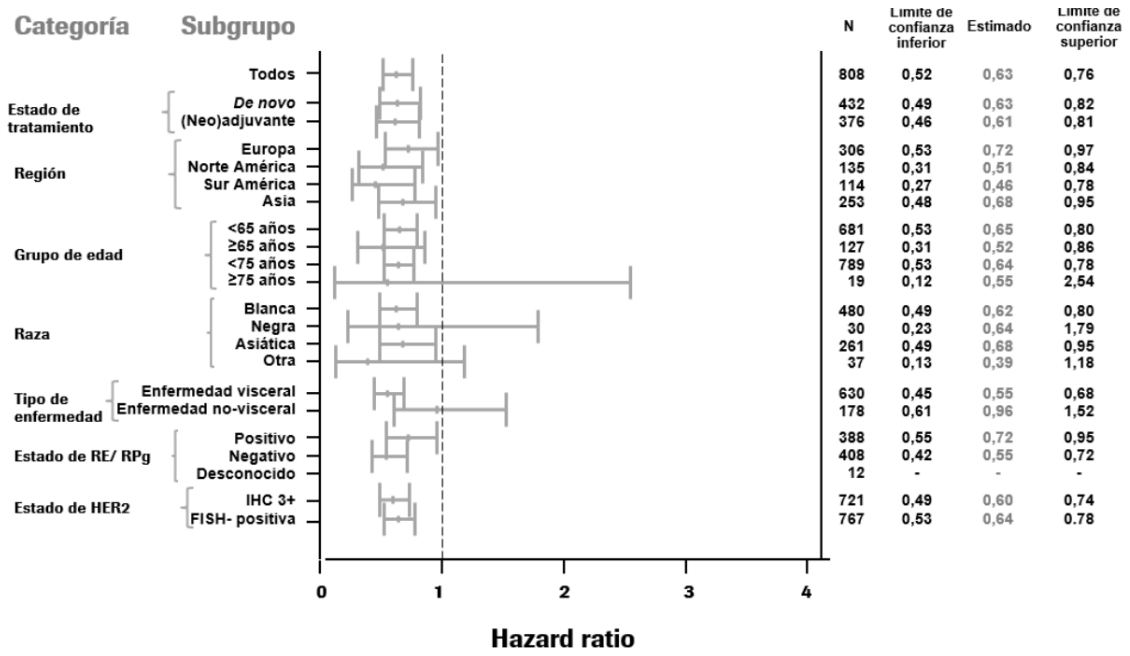
Parámetro	**Placebo + Trastuzumab + docetaxel n = 406**	**Pertuzumab + Trastuzumab + docetaxel n = 402**	**HR (IC del 95 %)**	**Valor de p**
Supervivencia libre de progresión (revisión independiente) – variable primaria[*] Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	 242 (59 %) 12,4	 191 (47,5 %) 18,5	 0,62 [0,51;0,75]	 <0,0001
Supervivencia global – variable secundaria[**] Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	 221 (54,4 %) 40,8	 168 (41,8 %) 56,5	 0,68 [0,56;0,84]	 0,0002
Tasa de respuesta objetiva (TRO)[^] **– variable secundaria** Nº de pacientes con enfermedad medible Pacientes con respuesta[***] IC del 95 % para la TRO Respuesta completa (RC)	 336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2] 14 (4,2 %)	 343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3] 19 (5,5 %)	 Diferencia en TRO: 10,8 % [4,2;17,5]	 0,0011

Respuesta parcial (RP)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresión de la enfermedad (PE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Duración de la respuesta[†^]				
n =	233	275		
Mediana, semanas	54,1	87,6		
IC del 95 % para la mediana	[46; 64]	[71; 106]		

[*] Análisis primario de supervivencia libre de progresión, fecha de corte 13 de mayo de 2011.
[**] Análisis final por eventos de supervivencia global, fecha de corte 11 de febrero de 2014.
[***] Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.
[†] Valorada en las pacientes con mejor respuesta global de RC o RP.
[^] La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las valoraciones del tumor por el CRI.

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el tratamiento adyuvante/neoadyuvante previo o de novo del cáncer de mama metastásico (ver Figura 2). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido trastuzumab previamente (n = 88), el hazard ratio para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC del 95 % 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC del 95 % 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía trastuzumab (n = 288).

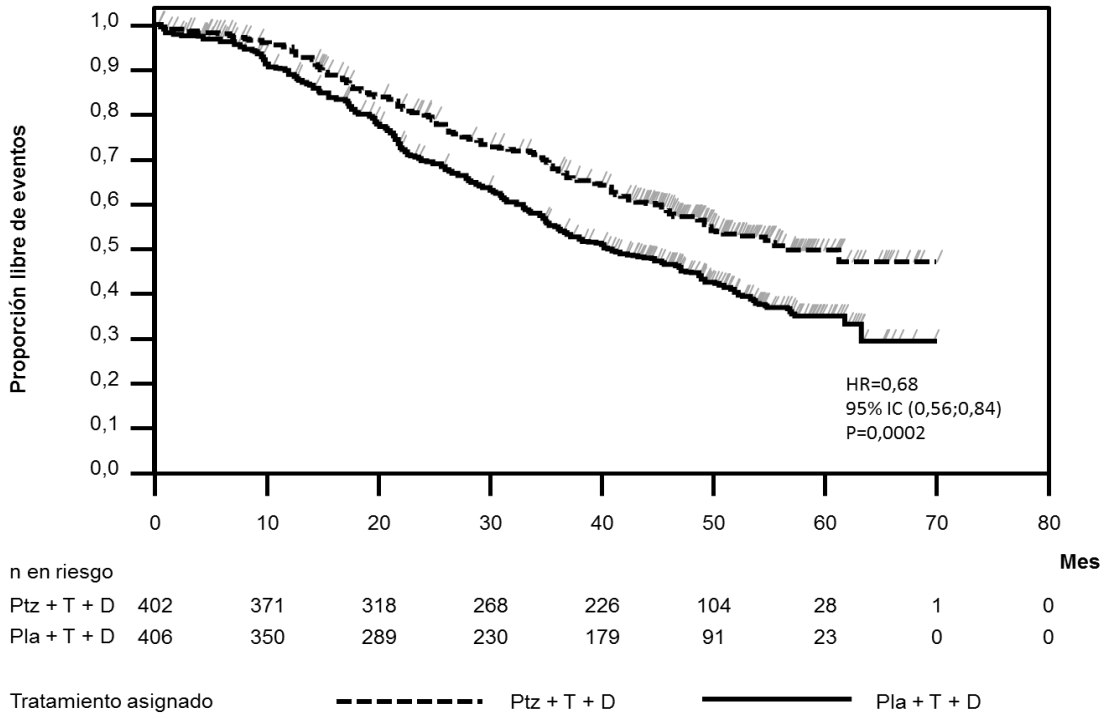
Figura 2 SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



El análisis final por eventos de SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con pertuzumab). Se mantuvo el beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con pertuzumab (HR = 0,68; prueba de rango logarítmico p = 0,0002), previamente observado en un análisis intermedio de SG (realizado un año después del análisis primario). La mediana del tiempo hasta la muerte fue 40,8 meses en el grupo tratado con placebo y 56,5 meses en el grupo tratado con pertuzumab (ver Tabla 8, Figura 3).

Un análisis descriptivo de SG llevado a cabo al final del ensayo cuando 515 pacientes habían fallecido (280 en el grupo tratado con placebo y 235 en el grupo tratado con pertuzumab) mostró que el beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con pertuzumab se mantuvo con el tiempo tras una mediana de seguimiento de 99 meses (HR = 0,69; prueba de rango logarítmico p < 0,0001; mediana de tiempo hasta el fallecimiento 40,8 meses [grupo tratado con placebo] frente a 57,1 meses [grupo tratado con pertuzumab]). Las estimaciones de supervivencia de referencia a los 8 años fueron de 37 % en el grupo tratado con pertuzumab y de 23 % en el grupo placebo.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por evento



HR = hazard ratio; CI = confidence interval; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab; D = docetaxel.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la Calidad de Vida relacionada con la Salud valorada mediante las puntuaciones TOI-SFB del FACT-B.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Phesgo en los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Los resultados de FC en la variable primaria C_{min} de pertuzumab durante el ciclo 7 (es decir, antes de la administración de la dosis del ciclo 8), mostraron no inferioridad de pertuzumab en Phesgo (media geométrica 88,7 mcg/mL) comparado con pertuzumab intravenoso (media geométrica 72,4 mcg/mL) con una relación media geométrica de 1,22 (IC del 90 %: 1,14-1,31). El límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 90 % para la relación geométrica media de pertuzumab en Phesgo y pertuzumab intravenoso fue 1,14, es decir, mayor que el margen predefinido de 0,8.

Los resultados farmacocinéticos (FC) en la variable secundaria, C_{min} de trastuzumab durante el ciclo 7 (es decir, antes de la administración de la dosis del ciclo 8), mostraron no inferioridad de trastuzumab en Phesgo (media geométrica 57,5 mcg/mL) comparado con trastuzumab intravenoso (media geométrica 43,2 mcg/mL) con una relación media geométrica de 1,33 (IC del 90 %: 1,24-1,43).

Absorción

La mediana de la concentración sérica máxima (C_{max}) de pertuzumab en Phesgo y el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) fue 157 mcg/mL y 3,82 días, respectivamente. Basándose en el análisis de FC poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue 0,712 y la tasa de absorción de primer orden (Ka) es 0,348 (L/día).

La mediana de C_{max} de trastuzumab en Phesgo y el T_{max} fue 114 mcg/mL y 3,84 días, respectivamente. Basándose en el análisis FC poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue 0,771 y Ka es 0,404 (L/día).

Distribución

Basándose en el análisis de FC poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) de pertuzumab en Phesgo en el paciente típico, fue 2,77 litros.

Basándose en el análisis de FC poblacional, el Vc de trastuzumab subcutáneo en el paciente típico fue 2,91 litros.

Biotransformación

El metabolismo de Phesgo no se ha estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

Basándose en el análisis FC poblacional, el aclaramiento de pertuzumab en Phesgo fue de 0,163 L/día y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue aproximadamente de 24,3 días.

Basándose en el análisis FC poblacional, el aclaramiento de trastuzumab en Phesgo fue de 0,111 L/día. Se estima que trastuzumab alcance concentraciones que sean <1 mcg/mL (aproximadamente el 3 % de la población predijo Cmin, ss, o aproximadamente el 97 % de lavado) en al menos un 95 % de los pacientes 7 meses después de la última dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios que investiguen la farmacocinética de Phesgo en pacientes de edad avanzada.

En el análisis de FC poblacional de pertuzumab en Phesgo y de pertuzumab intravenoso, se determinó que la edad no afectaba significativamente a la FC de pertuzumab.

En el análisis de FC poblacional de trastuzumab subcutáneo o intravenoso, la edad ha mostrado no tener efecto sobre la disposición de trastuzumab.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos que investiguen la farmacocinética de Phesgo en pacientes con insuficiencia renal.

En base a los resultados del análisis de FC poblacional de pertuzumab en Phesgo y pertuzumab intravenoso, se demostró que la insuficiencia renal no afectaba a la exposición de pertuzumab, sin embargo, en los análisis de farmacocinética poblacional sólo se incluyeron datos limitados de pacientes con insuficiencia renal.

En el análisis de FC poblacional de trastuzumab subcutáneo o intravenoso, la insuficiencia renal ha mostrado no tener efecto sobre la disposición de trastuzumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos FC formales en pacientes con insuficiencia hepática. En base a los análisis FC poblacionales de pertuzumab como parte de Phesgo, la insuficiencia hepática leve no afecta a la exposición de pertuzumab. Sin embargo, solo se incluyeron datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática leve en el análisis FC poblacional. Moléculas IgG1 como pertuzumab y trastuzumab se catabolizan por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas que no se limitan al tejido hepático. Por

lo tanto, es poco probable que cambios en la función hepática tengan un efecto en la eliminación de pertuzumab y trastuzumab.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado ensayos específicos con la combinación de pertuzumab subcutáneo, trastuzumab, y hialuronidasa.

Pertuzumab

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. De los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en monos cynomolgus no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

Se han realizado estudios de toxicología reproductiva en monos cynomolgus embarazadas (desde el día de gestación (DG) 19 hasta el DG 50) con dosis iniciales de 30 a 150 mg/kg seguidas de dosis de 10 a 100 mg/kg dos veces por semana. En base a la C_{max}, estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis subcutánea recomendada en humanos. La administración intravenosa de pertuzumab desde el DG 19 hasta el DG 50 (periodo de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dosis dependiente de la muerte embriofetal entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50, y 85 % para las hembras de monos embarazadas tratadas dos veces por semana con dosis de pertuzumab de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la C_{max}, son 4 a 35 veces mayores que con la dosis recomendada en humanos). En la cesárea del DG 100, en todos los grupos que recibieron dosis de pertuzumab se identificaron oligohidramnios, disminución relativa del peso del pulmón y de los riñones y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuente con el retraso del desarrollo renal. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron asociado a oligohidramnios, hipoplasia pulmonar (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg y 1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg), defectos del tabique ventricular (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg), estrechamiento de la pared del ventrículo (1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg) y anomalías menores en el esqueleto (externo – 3 de 6 en el grupo de 30 mg/kg). La exposición a pertuzumab se notificó en la descendencia de todos los grupos de tratamiento, con valores del 29 % al 40 % de los niveles de suero materno en el DG 100.

En monos cynomolgus (especies vinculantes), pertuzumab subcutáneo (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) y pertuzumab intravenoso (hasta 150 mg/kg por semana por hasta 26 semanas) fue bien tolerado, excepto por el desarrollo de diarrea. Con dosis de pertuzumab intravenoso de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea asociada con el tratamiento leve e intermitente. En un subgrupo de monos, la administración crónica (26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con terapia de soporte incluyendo tratamiento de reposición de líquido intravenoso.

Trastuzumab

Se han realizado estudios reproductivos en monos Cynomolgus por vía intravenosa a dosis de hasta 16 veces la dosis de mantenimiento de trastuzumab en humanos en la formulación de Phesgo de 600 mg que no han revelado evidencia de perjuicio a la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante el período de desarrollo fetal temprano (días 20-50 de gestación) y tardío (días 120-150 de gestación).

No hubo evidencia de toxicidad aguda o múltiple relacionada con la dosis en estudios de hasta 6 meses, o toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad femenina o toxicidad gestacional tardía/estudios de transferencia placentaria. Trastuzumab no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

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

Un estudio llevado a cabo en monos Cynomolgus lactantes administrando trastuzumab intravenoso a

dosis de hasta 16 veces la dosis de mantenimiento en humanos de 600 mg de trastuzumab en la formulación de Phesgo demostró que trastuzumab se excreta en la leche post parto. La exposición de trastuzumab en el útero y 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 hasta el mes de edad.

Hialuronidasa

La hialuronidasa se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. Según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluyendo las variables de seguridad farmacológica, los datos no clínicos para la hialuronidasa humana recombinante no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos. Los estudios de toxicología reproductiva con hialuronidasa alfa revelaron toxicidad embriofetal en ratones con alta exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos Cynomolgus con la formulación subcutánea de trastuzumab. El estudio con conejos se realizó específicamente para examinar aspectos de tolerancia locales. El estudio de 13 semanas se desarrolló para confirmar que el cambio de la ruta de administración a subcutánea, y que el uso del excipiente hialuronidasa alfa no tuvieron efecto sobre los aspectos de seguridad de trastuzumab. La formulación subcutánea de trastuzumab fue bien tolerada local y sistémicamente.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- rHuPH20
- L-histidina
- Clorhidrato de L-histidina monohidratado
- α, α-trehalosa dihidratada
- Sacarosa
- Polisorbato 20
- L-metionina
- Agua para preparaciones inyectables

4.2 Incompatibilidades

Phesgo es una solución lista para usar que no debe mezclarse ni diluirse con otros productos.

4.3 Periodo de validez

18 meses

Una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2 °C – 8 °C protegido de la luz, y durante 24 horas (tiempo acumulado en el vial y la jeringa) a temperatura ambiente (máximo 30 °C) en luz diurna difusa.

Como Phesgo no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación de la jeringa se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en refrigeración entre 2 °C – 8 °C. No congelar. No agitar.
Mantenga el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento abierto, véase las secciones 4.3 y 4.6.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Phesgo 600 mg/600 mg solución inyectable:

Envase de un vial de vidrio de borosilicato tipo I de 15 ml con tapón de goma laminado con fluororesina que contiene 10 ml de solución de 600 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab. El tapón está sellado con aluminio y cubierto por una tapa abatible de plástico de color naranja.

Phesgo 1200 mg/600 mg solución inyectable:

Envase de un vial de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml con tapón de goma laminado con fluororesina que contiene 15 ml de solución de 1.200 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab. El tapón está sellado con aluminio y cubierto por una tapa abatible de color verde fresco.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Phesgo debe inspeccionarse visualmente para asegurarse de que no haya partículas o decoloración antes de la administración. Si se observan partículas o decoloración, el vial se debe desechar siguiendo las directrices locales.

No agitar el vial.

Se necesitan una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para extraer la solución de Phesgo del vial e inyectarla por vía subcutánea. Phesgo puede inyectarse usando agujas de inyección hipodérmicas con medidas entre 25G-27G y longitudes entre 3/8 "(10 mm) - 5/8" (16 mm). Phesgo es compatible con acero inoxidable, polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloruro de polivinilo y polipropileno etileno fluorado.

Como Phesgo no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Después de transferir la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por un tapón de cierre de la jeringa para evitar el secado de la solución en la jeringa y no comprometer la calidad del medicamento. Etiquete la jeringa con la etiqueta adhesiva despegable. La aguja de inyección hipodérmica se debe conectar a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguido de un ajuste de volumen a 15 mL si se usa Phesgo 1200 mg/600 mg o 10 mL si se usa Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo es para un solo uso.
Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: octubre 2024

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños