

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PERJETA®. (Pertuzumab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	420 mg / 14 mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 14 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	1- GENETECH INC., Vacaville, Estados Unidos de América. Ingrediente farmacéutico activo. 2- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado. 3- F.HOFFMAN-LA ROCHE SA, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario
Número de Registro Sanitario:	B-14-001-L01.
Fecha de Inscripción:	7 de enero de 2014
Composición:	Cada bulbo de 14 mL contiene: Pertuzumab 420 mg L-Histidina Ácido acético glacial Sacarosa Polisorbato 20
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C (refrigeración). No congelar. Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:**Cáncer de mama temprano**

Perjeta® está indicado en combinación con HERCEPTIN® (trastuzumab) y 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 (ver Propiedades Farmacodinámicas)
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2-positivo con alto riesgo de recaída (ver Propiedades Farmacodinámicas)

Cáncer de mama metastásico

Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® (trastuzumab) y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

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

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado descensos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DVI) [fallo cardíaco congestivo] fue mayor en pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia comparados con los tratados con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas o los tratados previamente con radioterapia en la región torácica pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos reportados de fallo cardíaco sintomático en adyuvancia fueron pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (ver Efectos indeseables).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento < 50 %; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); descensos de la FEVI a <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con Herceptin (trastuzumab); 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/m² de doxorubicina o su equivalente.

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

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardíaco y balancear frente a la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Perjeta con una antraciclina. Según las acciones farmacológicas

entre los fármacos dirigidos al HER2 y las antraciclinas, se podría esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Perjeta y antraciclinas que con el uso secuencial de estos.

Se ha evaluado en los estudios APHINITY y BERENICE el uso secuencial de Perjeta (en combinación con Herceptin (trastuzumab) y un taxano) tras haberse administrado epirubicina o doxorubicina como componentes de regímenes basados en antraciclinas. Sin embargo, solo se dispone de datos limitados de seguridad en el uso concomitante de Perjeta y una antraciclina. En el ensayo TRYPHAENA, Perjeta se administró simultáneamente con epirubicina como parte de un régimen FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) (ver Efectos indeseables y Propiedades farmacodinámicas). solo se trataron pacientes no tratados con quimioterapia (que previamente no habían recibido quimioterapia) y estos recibieron dosis bajas acumuladas de epirubicina (hasta 300 mg/m²). En este ensayo, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes a los que se les dio el mismo régimen, pero con Perjeta administrado de manera secuencial (tras la quimioterapia con FEC)

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión incluyendo acontecimientos con desenlace mortal (ver Efectos indeseables). Se recomienda la observación estrecha de la paciente durante la primera infusión y en los 60 minutos siguientes a ella y durante las infusiones posteriores de Perjeta y en los 30-60 minutos siguientes a ellas. Si se produce una reacción a la infusión importante, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirse esta, y administrarse 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 de Perjeta en pacientes con reacciones a la infusión graves. Esta valoración clínica se debe basar en la gravedad de la reacción procedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (ver Posología y modo de administración)

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Con Perjeta se ha observado hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y acontecimientos con desenlace mortal (ver Efectos indeseables). Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en caso de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) Grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver Posología y modo de administración). PERJETA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel tiene mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (ver Efectos indeseables). en el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con Perjeta y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con Perjeta 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

Perjeta puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden tener 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 pertuzumab si no se obtiene mejoría en la condición del paciente. Cuando la diarrea está bajo control se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los pacientes tratados con PERJETA® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice > 2,0 por FISH en un ensayo validado.

PERJETA® sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

PERJETA® debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

No se recomienda uso del producto en pacientes mayores de 65 años, adolescentes menores de 18 años, insuficiencia hepática, embarazo y durante lactancia y con otros esquemas de tratamiento.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Perjeta en más de 6000 pacientes en ensayos Fase I, II y III en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Esos estudios incluyen los ensayos pivotaes CLEOPATRA (n= 808), NEOSPHERE (n= 417), TRYPHAENA (n= 225) y APHINITY (n= 4804) [agrupados en la tabla 1]. En general, la seguridad de Perjeta fue coherente en todos los ensayos, aunque la incidencia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes variaron en función de si Perjeta se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama temprano

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las RAMs de los grupos tratados con Perjeta en los siguientes ensayos pivotaes:

- CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta combinado con docetaxel y Herceptin (trastuzumab) a pacientes con cáncer de mama metastásico (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) y TRYPHAENA (n= 218), en los que se administró Perjeta en neoadyuvancia en combinación con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama temprano.
- APHINITY, en el cual se administró Perjeta en adyuvancia en combinación con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia que contenía un taxano, con o sin antraciclina, a pacientes con cáncer de mama precoz (= 2.364)

Además, las RAMs notificadas durante la comercialización están incluidas en la Tabla 1. Como Perjeta fue utilizado en estos ensayos en combinación con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto.

Las RAMs se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema del MedDRA y por categoría de frecuencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ 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 órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las RAMs más frecuentes ($\geq 30\%$) en estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las RAMs más comunes NCI-CTCAE Grado 3-4 ($\geq 10\%$) fueron neutropenia y neutropenia febril

Tabla 1. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos[^], y durante la comercialización[†]

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Paroniquia Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción a la infusión ^{oo} , *	Hipersensibilidad ^o , * Hipersensibilidad al fármaco ^o , *	Reacción anafiláctica ^o , *	Síndrome de liberación de citoquina ^{oo}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			Síndrome de lisis tumoral [†]
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Cefalea			

	Disgeusia Leucopenia periférica sensitiva Mareo Parestesia			
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado			
Trastornos cardíacos		Disfunción del ventrículo izquierdo**	Fallo cardíaco congestivo**	
Trastornos vasculares	Sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Epistaxis Disnea		Enfermedad pulmonar intersticial Derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estomatitis Nauseas Estreñimiento Dispepsia Dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Erupción Alteraciones de las uñas Prurito Piel seca			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Inflamación de las mucosas Edema periférico	Escalofríos Dolor		

administración	Fiebre	Edema		
	Fatiga			
	Astenia			

[^]Tabla 1 muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (corte de datos 11 febrero 2014; la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento) y del periodo de tratamiento en APHINITY (la mediana del número de ciclos de tratamiento con Perjeta fue 18).

*Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal.

^{**}ara el periodo de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales.

^oReacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones.

^{oo}Reacción a la infusión incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

[†]RAMs notificadas durante la comercialización.

Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo tratado con placebo frente a 1,5% en el grupo tratado con Perjeta) (ver Advertencias especiales y precauciones de uso)

En el ensayo NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel (7,5%), en comparación con el grupo tratado con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin (trastuzumab)

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

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de Clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca 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 Perjeta más Herceptin (trastuzumab) y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0%) experimentó DVI sintomática en

el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta en combinación con Herceptin (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 Perjeta más Herceptin (trastuzumab) y paclitaxel, y del 3,5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más Herceptin (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% de valor basal y un valor por debajo de 50% fue <1% (0,6%) en los pacientes tratados con Perjeta vs 0,3% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que presentaron fallo cardíaco sintomático, el 46,7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 57,1% de los pacientes tratados con placebo se recuperaron (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 moderadamente sintomáticas (NYHA clase II) de al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% se notificaron en el 2,7% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 2,8% de los pacientes tratados con placebo, de los cuales se recuperaron en el punto de corte de evaluación de los datos el 79,7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 80,6% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0$ %) en el grupo de PERJETA® fueron fatiga, hipersensibilidad a los fármacos, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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 tratadas con placebo y del 11,3% en el grupo tratadas con Perjeta; de ellas, 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 Perjeta tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Basándose en las modificaciones que se efectuaron al tratamiento en estudio, la mayoría de las reacciones se consideraron secundarias a las infusiones 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 Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxis. Tanto en los ensayos TRYPHAENA como en APHINITY, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxis fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2% y 7,6%, respectivamente), de los cuales el 2,6% y el 1,3%, respectivamente, fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

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 las pacientes tratadas en el grupo de Perjeta y 58,3% de las pacientes tratadas en el grupo del placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia (ver Advertencias especiales y precauciones de uso). La neutropenia febril ocurrió en el 13,7% de las pacientes tratadas con Perjeta y 7,6% de las pacientes tratadas con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue 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 comparados con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Perjeta (25,8%) que en el grupo tratado con placebo (11,3%).

En el ensayo NEOSPHERE, el 8,4% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5% de los pacientes que fueron tratados con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, se produjo neutropenia febril en un 17,1% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH, y en un 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel seguido de FEC. En TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes que recibieron 6 ciclos de Perjeta en comparación con los pacientes que recibieron 3 ciclos de Perjeta, 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 Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel.

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

Diarrea

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4% de las pacientes tratadas con Perjeta y en un 48,7% de las pacientes tratadas con placebo (ver Advertencias especiales y precauciones de uso). 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 las pacientes tratadas con Perjeta vs. 5,1% en las pacientes tratadas con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de

diarrea fue de 18 días en las pacientes tratadas con Perjeta y de 8 días en las pacientes tratadas 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 Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en comparación con el 33,6% de los pacientes tratados con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la diarrea ocurrió en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y en un 61,4% de los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin (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 brazo tratado con Perjeta (71,2%) comparado con el brazo con placebo (45,2%). La diarrea de Grado ≥ 3 se notificó en el 9,8% de los pacientes en el brazo con Perjeta vs el 3,7% en el brazo con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de Grado 1 o 2 de intensidad. 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 brazo con Perjeta vs el 33,8% de los pacientes en el brazo con placebo). La incidencia de diarrea fue mucho más baja tras finalizar la quimioterapia, afectando al 18,1% de los pacientes en el brazo con Perjeta vs al 9,2% de los pacientes en el brazo con placebo en el periodo de terapia dirigida posterior a la quimioterapia.

Erupción

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7% de las pacientes tratadas con Perjeta, comparado con un 38,9% de las pacientes tratadas con placebo. la mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad, ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándar tales como tratamiento tópico u oral del acné.

En el ensayo NEOSPHERE, la erupción ocurrió en el 40,2% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en comparación con el 29,0% de los pacientes tratados con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la erupción ocurrió en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y en el 20,0% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue mayor en pacientes que recibieron 6 ciclos de Perjeta en comparación con pacientes que recibieron 3 ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada.

En el ensayo APHINITY, se observó erupción en el 25,8% de los pacientes en el brazo con Perjeta vs el 20,3% de los pacientes en el brazo con placebo. la mayoría de las erupciones fueron de Grado 1 o 2.

Alteraciones analíticas

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 las pacientes tratadas con Perjeta y 86,6% de las pacientes tratadas 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 Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en comparación con el 84,5% de los pacientes tratados con Herceptin (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 Perjeta + TCH y del 77,0% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin (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 Perjeta, Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia comparada con el 39,1% en los pacientes tratados con placebo, Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia, incluyendo neutropenia de Grado 4 de un 28,3% y 26,5%, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de todos los grados fue al menos un 5% superior en pacientes ≥ 65 años, en comparación con pacientes de < 65 años: disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neutropenia periférica, hipomagnesemia y diarrea. Se disponen de datos limitados en pacientes > 75 años.

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

Perjeta solo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de fármacos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se pueda disponer inmediatamente de equipos de reanimación.

Las pacientes tratadas con Perjeta deberán tener un tumor positivo para HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHK) y/o un cociente $\geq 2,0$ 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 prospecto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Con el fin de prevenir los errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que está siendo preparado y administrado es PERJETA®.

PERJETA® sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

PERJETA® debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

PERJETA® no debe administrarse en inyección IV rápida o bolo IV

La dosis de carga inicial recomendada de Pertuzumab es de 840 mg, administrados en una infusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión. El período de observación se debe completar antes del comienzo de la infusión posterior de trastuzumab o quimioterapia (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Perjeta y Herceptin (trastuzumab) se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de infusión. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden ser administrados en cualquier

orden. Cuando se administre con Perjeta la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para Herceptin (trastuzumab) administrado como:

- una infusión IV con una dosis de carga inicial de Herceptin (trastuzumab) de 8 mg/kg de peso corporal seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal ó
- una dosis fija subcutánea de Herceptin (trastuzumab) en inyección (600 mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente.

Cuando se administre con Perjeta, docetaxel se puede iniciar a 75 mg/m² y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m² dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m² 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/m² (sin aumento de dosis).

Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² 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, Perjeta y Herceptin (trastuzumab) deben ser administrados tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Perjeta debe ser administrado en combinación con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel. El tratamiento con Perjeta y Herceptin (trastuzumab) se puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable incluso si se ha interrumpido el tratamiento con docetaxel.

Cáncer de mama temprano (CMt)

En neoadyuvancia, Perjeta debe ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con Herceptin (trastuzumab) y quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama precoz (ver Propiedades Farmacodinámicas)

En adyuvancia, Perjeta debe ser administrado en combinación con Herceptin (trastuzumab) 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 Perjeta y Herceptin (trastuzumab) el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso en caso de que se interrumpa la quimioterapia.

Dosis retrasadas u olvidadas

En lo que respecta a las recomendaciones sobre las dosis retrasadas u olvidadas, se presenta la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones sobre las dosis retrasadas u olvidadas.

Periodo entre dos dosis secuenciales	Perjeta®	Herceptin (trastuzumab) ®
		SC
< 6 semanas	la dosis de 420 mg de Perjeta® debe administrarse lo antes posible. No	dosis fija de 600 mg de Herceptin® SC, se administrará en cuanto sea

	esperar hasta la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver al esquema previsto original.	posible. se esperar hasta la siguiente dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de Perjeta® debe re administrarse en una infusión de 60 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 420 mg en infusión IV cada 3 semanas	

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de Herceptin (trastuzumab). Por favor, consulte la Ficha Técnica de Herceptin (trastuzumab) para obtener información más detallada.

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.

Si se interrumpe el tratamiento con Herceptin (trastuzumab), se debe interrumpir el tratamiento con Perjeta.

Reacciones relacionadas con la infusión

Si la paciente sufre una reacción a la infusión, se puede disminuir la velocidad de la infusión o interrumpirse su administración (ver Efectos indeseables). La infusión puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonista beta, antihistamínicos, fluidos IV rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Debe interrumpirse de inmediato y de forma permanente la infusión si la paciente tiene una reacción NCI-CTCAE (anafilaxia) de Grado 4, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver Advertencias especiales y precauciones de uso)

Disfunción ventricular izquierda

La administración de Perjeta y Herceptin (trastuzumab) debe retrasarse durante al menos 3 semanas en caso de signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardiaca congestiva. Perjeta se debe interrumpir si se confirma fallo cardiaco sintomático (ver Advertencias especiales y precauciones de uso 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. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) se deben suspender 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 por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden reanudarse si la FEVI se ha recuperado $> 45\%$ 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 temprano

Los pacientes deben tener una FEVI de $\geq 55\%$ antes del tratamiento ($\geq 50\%$ tras haber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado). Perjeta y Herceptin (trastuzumab) se deben suspender 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.

Perjeta y Herceptin (trastuzumab) se pueden reanudar si la FEVI se ha recuperado a $\geq 50\%$ o a una diferencia < 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Forma de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante infusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

El periodo de infusión recomendado de la dosis inicial es de 60 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, las perfusiones posteriores pueden administrarse en periodos de 30 minutos a 60 minutos (ver Advertencias especiales y precauciones de uso).

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de PERJETA® en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Perjeta en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama.

Uso en geriatría: No se observaron diferencias significativas en la eficacia de Perjeta entre pacientes ≥ 65 y <65 años. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes >75 años de edad. Ver Efectos indeseables para la evaluación de seguridad de Perjeta en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de PERJETA® 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 disponibles.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han observado interacciones farmacocinéticas (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 Perjeta y Herceptin (trastuzumab)

o entre Perjeta y docetaxel. Esta ausencia de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos farmacocinéticos de los ensayos NEOSPHERE y APHINITY.

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

Uso en embarazo y lactancia:

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Perjeta y hasta 6 meses después de la última dosis de pertuzumab.

Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de pertuzumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Perjeta no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Perjeta para la mujer (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, no se pudieron extraer conclusiones definitivas sobre reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. No se observaron reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. No se observaron reacciones adversas en hembras de monos cynomolgus sexualmente maduras que habían sido expuestas a pertuzumab (ver datos preclínicos sobre seguridad)

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

En base a las reacciones adversas notificadas, la influencia de Perjeta sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es pequeña. Pueden ocurrir mareos durante el tratamiento con Perjeta (ver Efectos indeseables). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen maquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Sobredosis:

No hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos. No se ha estudiado el uso de dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá vigilarse estrechamente a las pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurarse el tratamiento sintomático apropiado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC13.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - Agentes antineoplásicos), L01X - Otros agentes antineoplásicos, L01XC - Anticuerpos monoclonales.

Mecanismo de acción

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como 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. Además, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque PERJETA® en monoterapia inhibía la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de PERJETA® y HERCEPTIN® (trastuzumab) potenciaba notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos con sobreexpresión de HER2.

Estudios clínicos / Eficacia

La eficacia de Perjeta en el cáncer de mama HER2-positivo está avalada por un ensayo comparativo de fase III aleatorizado y un ensayo de fase II de un solo grupo en cáncer de mama metastásico, por dos ensayos aleatorizados en neoadyuvancia de fase II en cáncer de mama precoz (uno controlado), un ensayo de fase II no aleatorizado en neoadyuvancia y un ensayo de fase III aleatorizado en adyuvancia.

La sobreexpresión del 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 $\geq 2,0$ determinado por ISH (por sus siglas en inglés) en los ensayos indicados más adelante.

Cáncer de mama metastásico

PERJETA® en combinación con HERCEPTIN® (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 localmente recidivante irresecable o metastásico HER2 positivo. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (ver Advertencias especiales y precauciones de uso). Debido a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no existen datos disponibles de la acción de Perjeta 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 + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel o Perjeta + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel.

Se dio una dosis estándar de Perjeta y Herceptin (trastuzumab) en una pauta cada 3 semanas. Se trató a las pacientes con Perjeta y Herceptin (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/m² en infusión intravenosa cada tres semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m² a criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (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 supervivencia global (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.

Alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (es decir, con receptor de estrógeno (ER) positivo y/o receptor de progesterona (PgR) positivo) y alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. La mayoría de las pacientes habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11 % de todas las pacientes habían recibido previamente Herceptin (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 3. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP valorada por el CRI en el grupo tratado con Perjeta 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 3. Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n=406	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n=402	HR (IC del 95%)	Valor de p
Supervivencia libre de progresión (revisión independiente) – variable principal* 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 ** de pacientes con un evento Mediana, meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,5%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002

Tasa de respuesta objetiva (TRO)^- variable secundaria de pacientes con enfermedad medible pacientes con respuesta*** del 95% para la TRO respuesta completa (RC) respuesta parcial (RP) enfermedad estable (EE) progresión de la enfermedad (PE)	336 233 (69,3%) [64,1;74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6;84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Diferencia en TRO 10,8% [4,2;17,5]	0,0011
Duración de la respuesta†^ mediana, semanas del 95% para la mediana	233 54,1 [46;64]	275 87,6 [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.

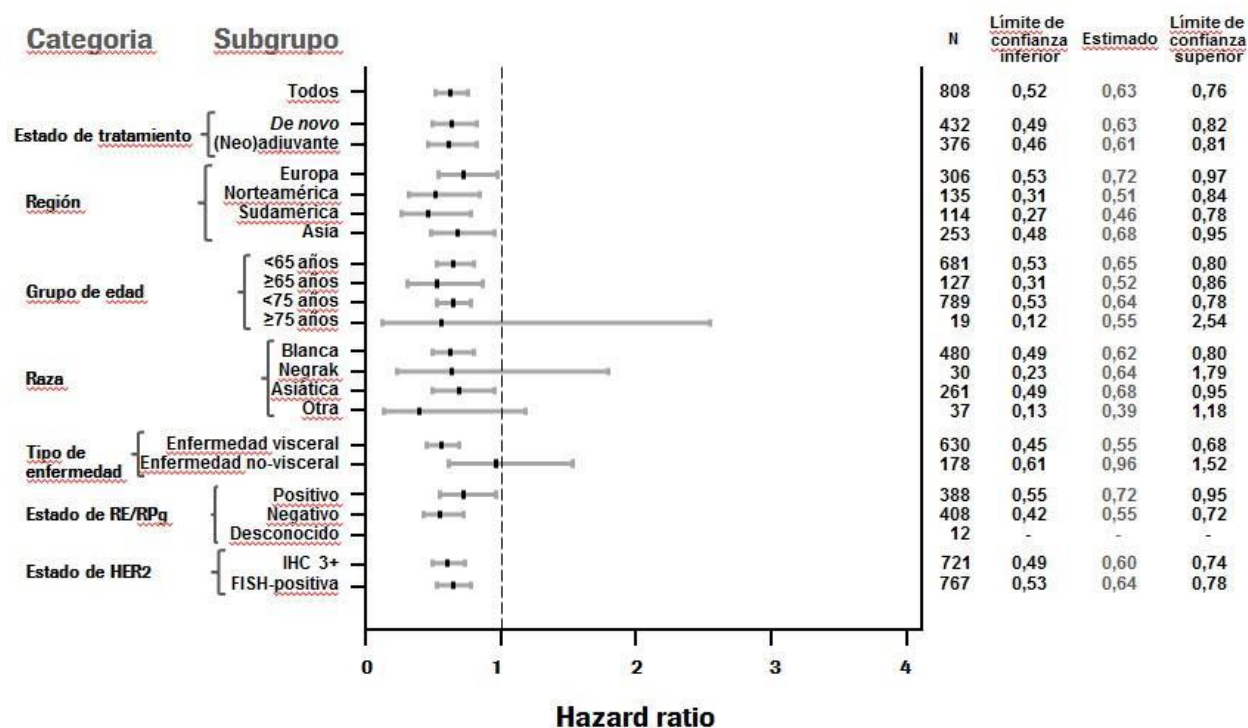
***Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.

†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 constantes 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 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido Herceptin (trastuzumab) previamente (n=88), el hazard ratio para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía Herceptin (trastuzumab) (n=288).

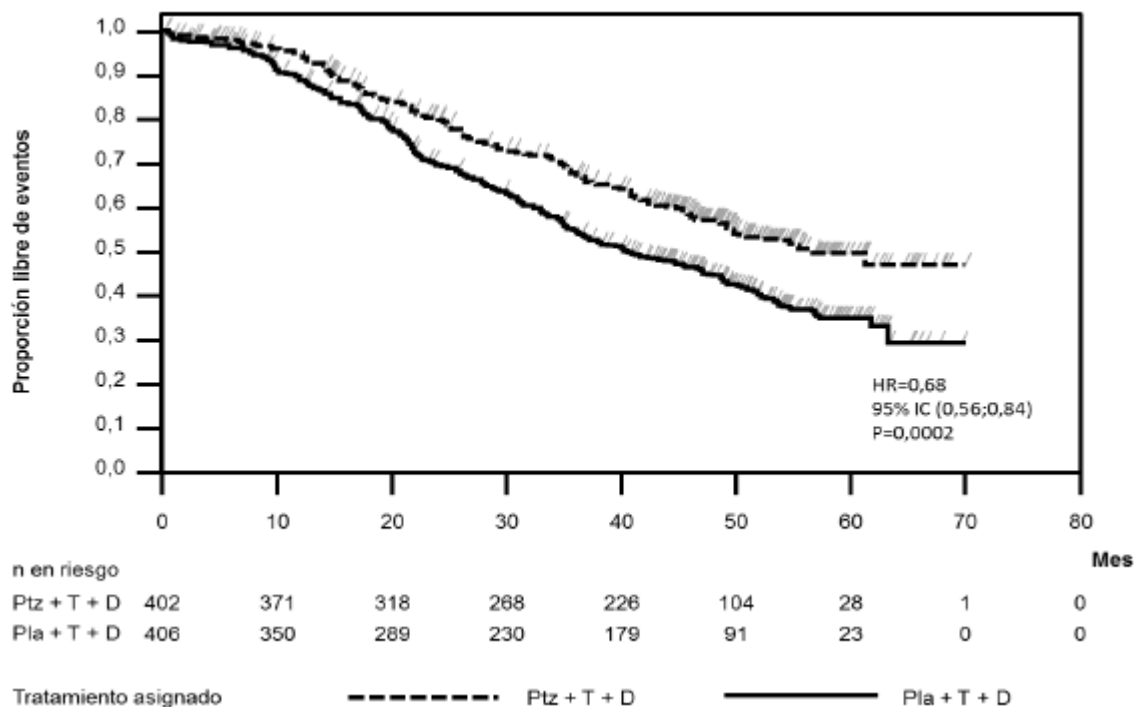
Figura 1. SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



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 Perjeta). Se mantuvo el beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0,68; prueba de rango logarítmico $p=0,0002$), previamente observado en un análisis intermedio de SG (realizado un años después del análisis primario). El tiempo medio hasta la muerte fue 40,8 meses en el grupo tratado con placebo y 56,5 meses en el grupo tratado con Perjeta (ver Tabla 3, Figura 2).

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 Perjeta) mostró que el beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con Perjeta 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 Perjeta]). Las estimaciones de supervivencia de referencia a los 8 años fueron de 37% en el grupo tratado con Perjeta y de 23% en el grupo placebo.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por eventos



HR= hazard ratio; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= Herceptin (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.

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BO17929 - ensayo de un solo grupo en cáncer de mama metastásico

El BO17929 fue un ensayo de fase II, no aleatorizado realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante el tratamiento con Herceptin (trastuzumab). El tratamiento con Perjeta y Herceptin (trastuzumab) tuvo una tasa de respuesta del 24,2 %, y además un 25,8% de las pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró al menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo tras la progresión a Herceptin (trastuzumab).

Cáncer de mama temprano

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 que, sin embargo, no establece o mide con precisión un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, tales como la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE es un ensayo de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con Perjeta 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 Herceptin (trastuzumab), quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver Advertencias especiales y precauciones de uso) 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:

- Herceptin (Trastuzumab) más docetaxel
- Perjeta más Herceptin (trastuzumab) y docetaxel
- Perjeta más Herceptin (trastuzumab)
- Perjeta más docetaxel

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

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Herceptin (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/m² seguida de 75 mg/m² o 100 mg/m² (si es tolerada) cada 3 semanas. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados por vía intravenosa cada tres semanas, y Herceptin (trastuzumab) administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Los pacientes que sólo recibieron Perjeta más Herceptin (trastuzumab) antes de la cirugía, posteriormente recibieron tanto FEC como docetaxel tras la cirugía.

La variable principal 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 supervivencia libre de enfermedad (SLE), y SLP. Tasas de RpC exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 y ypTON0).

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 4. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de RpC (ypT0/is) en pacientes que recibieron Perjeta más Herceptin (trastuzumab) y docetaxel en comparación con pacientes que recibieron Herceptin (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 (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 Perjeta (Perjeta más Herceptin (trastuzumab) y docetaxel comparado con pacientes que recibían Herceptin (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 Perjeta más Herceptin (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 Herceptin (trastuzumab), quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver Advertencias especiales y precauciones de uso) 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 Perjeta y Herceptin (trastuzumab).
- 3 ciclos de FEC solo seguidos de 3 ciclos de docetaxel, con Herceptin (trastuzumab) y Perjeta administrados simultáneamente.
- 6 ciclos de TCH en combinación con Perjeta.

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 840mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Herceptin (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 [500mg/m²], epirubicina [100mg/m²], ciclofosfamida [600mg/m²] fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas durante 3 ciclos. Docetaxel fue administrado con una dosis inicial de 75mg/m² en infusión intravenosa cada tres semanas, con la opción de aumentar a 100 mg/m² a elección del investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa en 75 mg/m² (no se permitió aumento) y carboplatino (AUC 6) fue administrado por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron Herceptin (trastuzumab) para completar un año de tratamiento.

La variable principal 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 4). 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 4. NEOSPHERE (WO20697) y TRYPHAENA (BO22280): Datos de eficacia (población por intención de tratar)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parámetro	Herceptin (Trastuzumab) + docetaxel n=107	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) + docetaxel n=107	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) n=107	Perjeta + docetaxel n=96	Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) + FEC → Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel n=73	C → Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel n=75	Perjeta + TCH n=77
Tasa de RpC en la mama (ypT0/is) n (%) IC del 95%] ¹	1 (29,0%) [0,6; 38,5]	9 (45,8%) [6,1; 55,7]	8 (16,8%) [0,3; 25,3]	3 (24,0%) [5,8; 33,7]	5 (61,6%) [49,5; 72,8]	3 (57,3%) [45,4; 68,7]	1 (66,2%) [4,6; 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		0,0141 (vs. Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel	0,0198 (vs. Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel	0,0030 (vs. Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) +	NA	NA	NA

prueba CMH) ⁴		)	)	Docetaxel)			
sa de RpC en la mama y ganglio linfático (ypT0/is N0) C del 95%]	3 (21,5%) 14,1; 30,5]	2 (39,3%) 0,3; 49,2]	2 (11,2%) 5,9; 18,8]	7 (17,7%) 0,7; 26,8]	1 (56,2%) 44,1; 67,8]	1 (54,7%) 42,7; 66,2]	1 (63,6%) 1,9; 74,3]
ypT0 N0 N (%) C del 95%]	3 (12,2%) 6,6; 19,9]	5 (32,7%) 4,0; 42,5]	6 (5,6%) 2,1; 11,8]	3 (13,2%) 7,4; 22,0]	7 (50,7%) 38,7; 62,6]	4 (45,3%) 33,8; 57,3]	1 (51,9%) 0,3; 63,5]
respuesta clínica	9 (79,8%)	9 (88,1%)	9 (67,6%)	5 (71,4%)	7 (91,8%)	1 (94,7%)	1 (89,6%)

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

1. IC del 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson Clopper.
2. Tratamiento Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel y Perjeta + Herceptin (Trastuzumab) son comparados con Herceptin (Trastuzumab) + Docetaxel mientras que Perjeta + Docetaxel es comparado con Perjeta + Herceptin (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 periodo neoadyuvante (en lesiones de mama primarias).

BERNICE (WO29217)

BERENICE es un ensayo de fase II no aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, 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 Herceptin (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 Perjeta en combinación con Herceptin (trastuzumab) y paclitaxel.
- Cohorte B – 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin (trastuzumab) y docetaxel.

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

El objetivo primario del estudio BERENICE fue evaluar la seguridad cardíaca 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 (ver advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables).

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

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 Perjeta o placebo, en combinación con Herceptin (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 Herceptin (trastuzumab) se administraron por vía intravenosa (ver Posología y modo de administración) 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 principal 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, supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), intervalo libre de recaída (ILR) e intervalo libre de recaída a distancia (ILRD).

La demografía estaba bien equilibrada en los dos brazos del estudio. La mediana de edad era de 51 años y alrededor del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de las pacientes tenían

ganglios positivos (63%) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64%) y eran Caucásicas (71%).

Tras una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio APHINITY demostró un 19% (hazard ratio [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 Perjeta comparado con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo.

Los resultados de eficacia del ensayo APHINITY se resumen en la tabla 5 y en la figura 3.

Tabla 5. Eficacia Global: Poblacion ITT

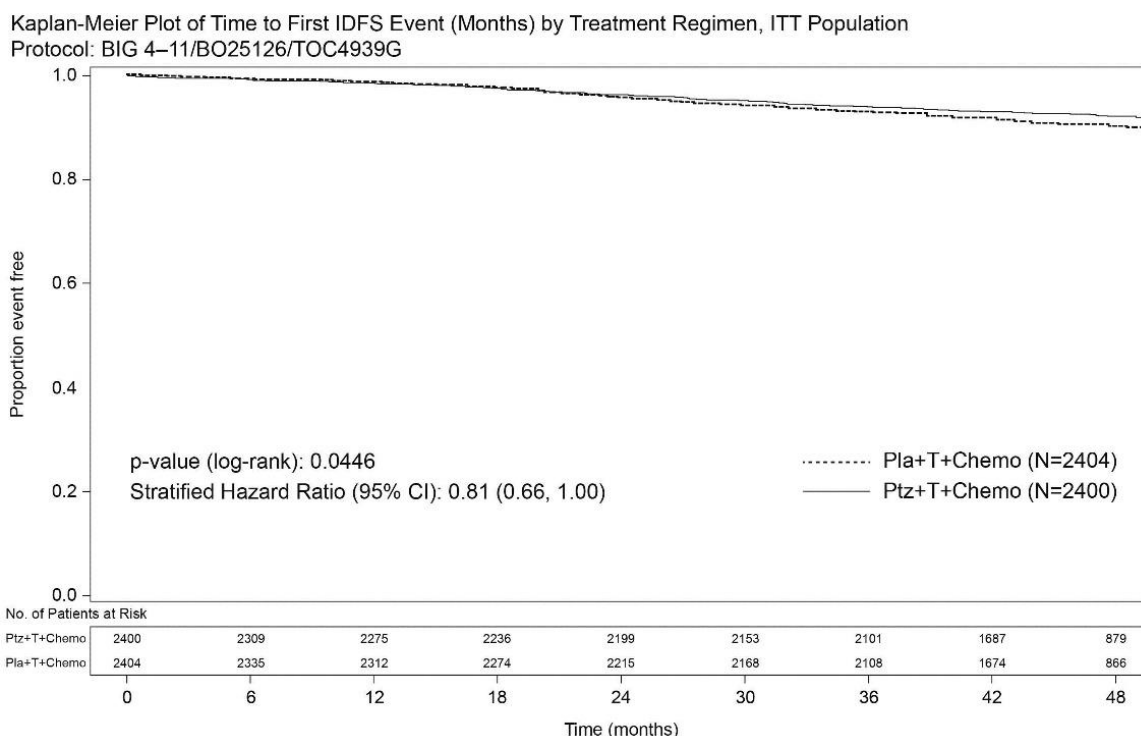
	Perjeta + Herceceptin (trastuzumab) + Quimioterapia n=2.400	Placebo * Herceptin (trastuzumab) + Quimioterapia n=2.404
Objetivo primario		
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEI)		
Porcentaje (%) de pacientes con evento [IC 95%]	171 (7,1%)	210 (8,7%)
Valor-p (test Log Rank, estratificado ¹)	0,81 [0,66; 1,00]	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	0,0446	
	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Objetivos secundarios¹		
El incluido un segundo cáncer primario no de mama		
Porcentaje (%) de pacientes con evento [IC 95%]	189 (7,9%)	230 (9,6%)
Valor-p (test Log Rank, estratificado ¹)	0,82 [0,68; 0,99]	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	0,0430	
	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)		
Porcentaje (%) de pacientes con evento [IC 95%]	192 (8,0%)	236 (9,8%)
Valor-p (test Log Rank, estratificado ¹)	0,81 [0,67; 0,98]	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	0,0327	
	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Supervivencia Global (SG)³		
Porcentaje (%) de pacientes con evento	80 (3,3%)	89 (3,7%)

[IC 95%]	0,89 [0,66; 1,21]	
or-p (test Log Rank, estratificado ¹)	0,4673	
sa 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 5): 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 3. Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva



IDFS= supervivencia libre de enfermedad invasiva, SLEI; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= Herceptin (Trastuzumab)

La estimación de SLEI a los 4 años fue del 92,3% en el grupo tratado con Perjeta versus el 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 Perjeta fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recaída: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo (ver Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal¹

Población	Numero de eventos SLEI/Total N (%)		P no estratificado (IC del 95%)
	Perjeta + Herceptin (trastuzumab) + quimioterapia	Placebo + Herceptin (trastuzumab) + quimioterapia	
Estado de los ganglios			
Positivo	139/1.503 (9,2%)	181/1,502 (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	100/1.536 (6,5%)	119/1.546 (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% versus el 90,2% a los 3 años y del 89,9% vs 86,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios linfáticos negativos, las tasas estimadas de SLEI fueron del 97,5% versus el 98,4% a los 3 años y del 96,2% versus el 96,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, la estimación de la tasa de SLEI fue del 92,8% versus 91,2% a los 3 años y del 91,0% versus 88,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo la estimación de la tasa de SLEI fue del 94,8% versus 94,4% a los 3 años y del 93,0% versus 91,6% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus 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 brazos 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 brazo con Perjeta y -10,6 (IC del 95% -11,4, -9,9) en el brazo con placebo; el estado de salud global fue de -11,2 (IC del 95% -12,2, -10,2) en el brazo con Perjeta

y de -10,2 (IC del 95% 11,1,-9,2) en el brazo con placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC del 95% 21,0, 23,6) en el brazo con Perjeta versus +9,2 (IC del 95% 8,2, 10,2) en el brazo con placebo.

A partir ese momento, en ambos brazos, 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 brazo con Perjeta. La adición de Perjeta a Herceptin (trastuzumab) más quimioterapia no afectó la función global de las tareas de los pacientes a lo largo del estudio.

Inmunogenicidad

Las pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos anti-fármaco (ADA) frente a Perjeta en varios momentos. El 3,3% (13/389 pacientes) de las pacientes tratadas con Perjeta y el 6,7 % (25/372 pacientes) de las pacientes tratadas con placebo dieron positivo para ADA. En la parte neoadyuvante de BERENICE, el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta dieron positivo para ADA. Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones anafilácticas/hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ADA.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En múltiples estudios clínicos y en diversas indicaciones, no varió el aclaramiento del pertuzumab en dosis de 2 - 25 mg/kg. En el análisis de farmacocinética poblacional realizado en 481 pacientes, la mediana del aclaramiento (Cl) de pertuzumab fue de 0.235 L/día, y la mediana de la semivida, de 18 días.

El resultado del análisis de farmacocinética poblacional apuntaba a la ausencia de diferencias farmacocinéticas por razón de edad, sexo o raza (japoneses en comparación con no japoneses). Las covariables principales que influían en el Cl eran la albúmina y la masa corporal magra basales. El aclaramiento disminuía en los pacientes con cifras basales de albúmina más altas y aumentaba en los pacientes con una masa corporal magra mayor. Ahora bien, los análisis de la sensibilidad efectuados con la dosis y la pauta recomendadas de PERJETA® revelaron que en los valores extremos de estas dos covariables, no había algún impacto importante sobre la capacidad para alcanzar las concentraciones en equilibrio deseadas, identificadas en modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de PERJETA® en función de estas covariables.

Los resultados farmacocinéticos del pertuzumab en el estudio los estudios NEOSPHERE y APHINITY concordaron con las predicciones realizadas a partir del modelo farmacocinético poblacional previo. No se observaron diferencias en la farmacocinética del pertuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano en comparación con los pacientes con cáncer de mama metastásico.

Absorción

El PERJETA® se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución central (Vc) y periférico (Vp) en el compartimiento de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del PERJETA®. El aclaramiento de los anticuerpos tiene lugar por catabolismo principalmente.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de PERJETA® fue de 0,235 litros / día y la mediana de la semivida fue de 18 días.

Linealidad/No linealidad

Se obtuvo una farmacocinética lineal con pertuzumab dentro del rango de dosis recomendado.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica

En base al análisis de farmacocinética poblacional, no se observó una diferencia significativa de la farmacocinética de pertuzumab entre los pacientes < 65 años (n=306) y los pacientes ≥ 65 años (n=175).

Insuficiencia renal

No se ha realizado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. En base a los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a 60 mL/min, n=71) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 mL/min, n=200). No se observó relación entre el CLcr y la exposición de pertuzumab en el rango de CLcr (27 a 244 mL/min).

Datos preclínicos sobre seguridad

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 para la reproducción 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 Cmax, estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis 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 las muertes embriofetal entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de perdidas 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 Cmax son 2,5 a 20 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), comunicación intraventricular (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.

La administración IV semanal de PERJETA® a macacos de Java en dosis de hasta 150 mg/kg se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores se observó diarrea leve intermitente asociada con el tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (7 - 26 dosis semanales) se tradujo en episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, la cual se controló con la administración de líquidos por vía intravenosa

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones para la dilución

Incompatibilidades

No debe utilizarse solución de glucosa (5%) para diluir Perjeta porque es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en Precauciones especiales de conservación.

Periodo de validez

Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la dilución, ver periodo de validez.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, hay que tener cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada para infusión y debe prepararla un profesional sanitario.

Perjeta es de un solo uso.

No se debe agitar el vial. Se deben extraer 14 mL de concentrado de Perjeta del vial utilizando una aguja y una jeringa estéril y diluirlo en bolsas para infusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 mL con una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %). Después de la dilución, un mL de la solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 mL) para la

dosis inicial en la que se necesitan dos viales y aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 mL) para la dosis de mantenimiento en la que se necesita un vial.

La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración en busca de partículas y cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, no se debe usar la solución. Una vez preparada la infusión, debe administrarse de inmediato (ver Periodo de validez).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Perjeta es compatible con bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o bolsas de poliolefina sin PVC incluyendo las de polietileno.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-03-10.