ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontruzant 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab, anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante diverse fasi di cromatografia, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale.

La soluzione ricostituita di Ontruzant contiene 21 mg/ml di trastuzumab.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Ontruzant è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno un'antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti;

- in associazione a paclitaxel per il trattamento dei pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline;

- in associazione a docetaxel per il trattamento dei pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica;

- in associazione a un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affette da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattate con trastuzumab.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Carcinoma mammario in fase iniziale

Ontruzant è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile) (vedere paragrafo 5.1);

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel;

- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino;

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguita da terapia con Ontruzant adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ontruzant deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2, come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma gastrico metastatico

Ontruzant in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Ontruzant deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con Ontruzant deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella somministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

Ontruzant formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Ontruzant (trastuzumab) e non trastuzumab emtansine.

Posologia

Carcinoma mammario metastatico

Somministrazione ogni tre settimane
La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrazione settimanale
La dose di carico iniziale di Ontruzant raccomandata è di 4 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento settimanale di Ontruzant raccomandata è di 2 mg/kg di peso corporeo, con inizio una settimana dopo la dose di carico.

Somministrazione in associazione a paclitaxel o docetaxel
Negli studi registrativi (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel è stato somministrato il giorno successivo all'assunzione della prima dose di trastuzumab (per la dose, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di paclitaxel o docetaxel) e immediatamente dopo le dosi successive di trastuzumab se la dose precedente di trastuzumab era stata ben tollerata.

Somministrazione in associazione a un inibitore dell'aromatasi
Nello studio registrativo (BO16216) trastuzumab e anastrozolo sono stati somministrati dal giorno 1. Non sono state previste restrizioni relativamente al tempo di somministrazione di trastuzumab e anastrozolo (per la dose, vedere l'RCP relativo ad anastrozolo o ad altri inibitori dell'aromatasi).

Carcinoma mammario in fase iniziale

Somministrazione ogni tre settimane e settimanale
Nella somministrazione ogni tre settimane la dose iniziale di carico di Ontruzant raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento di Ontruzant raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Nella somministrazione settimanale (dose iniziale di carico di 4 mg/kg seguita da 2 mg/kg una volta alla settimana) in concomitanza con paclitaxel dopo chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di combinazione.

Carcinoma gastrico metastatico

Somministrazione ogni tre settimane
La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Carcinoma mammario e carcinoma gastrico

Durata del trattamento
I pazienti con carcinoma mammario metastatico o carcinoma gastrico metastatico devono essere trattati con Ontruzant fino alla progressione della malattia. I pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) devono essere trattati con Ontruzant per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione della dose
Non sono state effettuate riduzioni della dose di trastuzumab nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa di complicazioni legate alla neutropenia. Fare riferimento all'RCP di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per informazioni su come ridurre la dose o ritardare la somministrazione.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto al basale E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere il trattamento e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia (*congestive heart failure*, CHF) sintomatica, si deve seriamente considerare l'interruzione di Ontruzant, a meno che non si ritenga che i benefici per il

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi omesse
Se il paziente ha omesso una dose di Ontruzant per una settimana o meno, la dose usuale di mantenimento (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni tre settimane: 6 mg/kg) deve essere somministrata il prima possibile. Non attendere il successivo ciclo pianificato. Le successive dosi di mantenimento devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Se il paziente ha omesso una dose di Ontruzant per più di una settimana, deve essere somministrata una nuova dose di carico di Ontruzant in 90 minuti circa (somministrazione settimanale: 4 mg/kg, somministrazione ogni tre settimane: 8 mg/kg) non appena possibile. Le successive dosi di mantenimento di Ontruzant (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni tre settimane: 6 mg/kg, rispettivamente) devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Particolari popolazioni
Non sono stati condotti studi di farmacocinetica dedicati nella popolazione anziana e nei soggetti con compromissione renale o epatica. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e la compromissione renale non sono risultate modificare la disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ontruzant nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Ontruzant è per uso endovenoso. La dose di carico deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. È vietata la somministrazione come iniezione endovenosa rapida o in bolo. L'infusione endovenosa di Ontruzant deve essere somministrata da operatori sanitari preparati a gestire l'anafilassi e in presenza di strumentazione di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dopo l'inizio delle successive infusioni per rilevare sintomi, quali febbre e brividi o altri sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tali sintomi possono essere controllati interrompendo l'infusione o rallentandone la velocità. L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono alleviati.

Se la dose iniziale di carico è ben tollerata, le dosi successive possono essere somministrate in infusione da 30 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Ontruzant formulazione endovenosa prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a trastuzumab, alle proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie maligne avanzate, o pazienti che necessitano di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire un'adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a trastuzumab nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con trastuzumab sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF (Classe II-IV secondo la New York Heart Association [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con trastuzumab in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel o docetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina). Possono essere di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per es. ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con trastuzumab, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antraciclina e ciclofosfamide (AC), devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame fisico, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può essere d'aiuto nell'identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. Le valutazioni della funzionalità cardiaca, condotte con le modalità di quelle iniziali, devono essere ripetute ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di trastuzumab. Prima di decidere per il trattamento con trastuzumab deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab può permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con trastuzumab possono essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di trastuzumab. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiovascolari successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti, la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (per es. ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nell'identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6-8 settimane). In caso di pazienti che riportano continua diminuzione della funzionalità del ventricolo sinistro, ma rimangono asintomatici, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia se non sono stati osservati benefici clinici della terapia con trastuzumab.

La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di trastuzumab in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce di ≥ 10 punti rispetto ai valori basali E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere il trattamento e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa CHF sintomatica, si deve seriamente considerare l'interruzione di trastuzumab, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con trastuzumab insorge insufficienza cardiaca sintomatica, quest'ultima deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per la CHF. La maggior parte dei pazienti che

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

hanno sviluppato CHF o disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard per la CHF a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con trastuzumab ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Trastuzumab non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del MBC. Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con trastuzumab, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di trastuzumab e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, le valutazioni cardiologiche, condotte con le modalità di quelle iniziali, devono essere ripetute ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di trastuzumab. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di trastuzumab, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II–IV) precedente o in corso, LVEF < 55%, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (i pazienti con ipertensione controllata da un trattamento medico standard erano considerati eleggibili) e versamento pericardico emodinamicamente significativo sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante per EBC con trastuzumab. In questi pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Trastuzumab non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

È stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, quando trastuzumab era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline, rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline, ed era più marcato quando trastuzumab era somministrato in concomitanza con i taxani rispetto a quando somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si è verificata entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti nel quale era disponibile un follow-up mediano di 5,5 anni (BCIRG006) è stato osservato un aumento continuativo della percentuale cumulativa di eventi cardiaci sintomatici o di LVEF in pazienti a cui era somministrato trastuzumab in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline fino a 2,37%, rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino e trastuzumab).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio di eventi cardiaci e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale, precedente o successivo avvio di terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10-15 punti e utilizzo precedente o concomitante di farmaci antipertensivi. Nei pazienti trattati con trastuzumab dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca è stato associato a una maggior dose cumulativa di antracicline somministrata precedentemente l'avvio della terapia con trastuzumab e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m^2.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, trastuzumab deve essere somministrato in concomitanza con le antracicline solo in pazienti naive alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline, ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2.

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi e trastuzumab nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore chemioterapia citotossica. In altre situazioni, la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

Ad oggi l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab con regimi a basse dosi di antracicline è limitata allo studio MO16432.

Nello studio registrativo MO16432, trastuzumab è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante, contenente tre cicli di doxorubicina (dose cumulativa di 180 mg/m^2).

L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era 1,7% nel braccio contenente trastuzumab.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

<u>Reazioni relative all'infusione e ipersensibilità</u>

Sono state riportate reazioni avverse gravi relative all'infusione di trastuzumab, tra cui dispnea, ipotensione, sibilo respiratorio, ipertensione, broncospasmo, tachiaritmia sopraventricolare, ridotta saturazione di ossigeno, anafilassi, sofferenza respiratoria, orticaria e angioedema (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di tali eventi si può ricorrere a premedicazione. La maggior parte di questi eventi si verifica durante o entro 2,5 ore dall'inizio della prima infusione. In presenza di una reazione all'infusione, l'infusione di trastuzumab deve essere interrotta oppure la velocità di infusione rallentata e il paziente deve essere monitorato fino alla risoluzione di tutti i sintomi osservati (vedere paragrafo 4.2). Questi sintomi possono essere trattati con un analgesico/antipiretico come la meperidina o il paracetamolo, oppure con un antistaminico come la difenidramina. La maggior parte dei pazienti ha manifestato la risoluzione dei sintomi e ha successivamente ricevuto altre infusioni di trastuzumab. Le reazioni gravi sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni sono associate a un decorso clinico culminante in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una reazione fatale all'infusione. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con trastuzumab (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati anche riportati miglioramenti iniziali seguiti da peggioramento clinico e reazioni ritardate con rapido deterioramento clinico. Si sono verificati decessi entro ore e fino a una settimana dopo l'infusione. In occasioni molto rare, pazienti hanno sperimentato l'insorgenza di sintomi di una reazione relativa all'infusione e sintomi polmonari oltre sei ore dopo l'inizio dell'infusione di trastuzumab. I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di una simile insorgenza ritardata e devono essere istruiti a contattare il loro medico nel caso in cui questo accada.

<u>Eventi polmonari</u>

Eventi polmonari severi sono stati riferiti con l'uso di trastuzumab nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da sofferenza respiratoria acuta, infezione polmonare, polmonite, versamento pleurico, sofferenza respiratoria, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti antineoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nota. Questi eventi possono verificarsi nel contesto di una reazione all'infusione oppure avere un'insorgenza ritardata. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con trastuzumab (vedere paragrafo 4.3). In presenza di polmonite occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione tra farmaci. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra trastuzumab e i medicinali co-somministrati negli studi clinici.

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica degli altri antineoplastici

I dati di farmacocinetica provenienti dagli studi BO15935 e M77004 in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo hanno suggerito che l'esposizione a paclitaxel e a doxorubicina (e ai loro maggiori metaboliti 6-α idrossil-paclitaxel, POH e doxorubicinolo, DOL) non veniva alterata dalla presenza di trastuzumab (dose di carico 8 mg/kg o 4 m/kg come infusione endovenosa, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane o 2 mg/kg una volta alla settimana come infusione, rispettivamente). Tuttavia, trastuzumab può aumentare l'esposizione totale di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'effetto clinico dell'aumento di questo metabolita non erano chiari.

I dati provenienti dallo studio JP16003, a braccio singolo con trastuzumab (dose di carico 4 mg/kg come infusione endovenosa e 2 mg/kg come infusione una volta alla settimana) e docetaxel (60 mg/m^2 infusione endovenosa), effettuato in donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, hanno suggerito che la somministrazione concomitante di trastuzumab non aveva effetti sulla farmacocinetica a dose singola di docetaxel. JP19959 è un sottostudio dello studio BO18255 (ToGA) effettuato in pazienti giapponesi di sesso maschile e femminile con carcinoma gastrico in stadio avanzato, per studiare il profilo farmacocinetico di capecitabina e di cisplatino somministrati con o senza trastuzumab. I risultati di questo sottostudio suggeriscono che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per es. 5-FU) di capecitabina non è stata alterata dall'uso concomitante di cisplatino in monoterapia o di cisplatino con trastuzumab. Tuttavia, la capecitabina stessa ha mostrato concentrazioni più alte e una maggiore emivita quando associata a trastuzumab. I dati suggeriscono inoltre che la farmacocinetica di cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante di capecitabina o di capecitabina in associazione a trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inoperabile HER2-positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha influito sulla farmacocinetica di carboplatino.

Effetto degli antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Dal confronto tra le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo trastuzumab in monoterapia (4 mg/kg dose di carico/2 mg/kg 1 volta alla settimana come infusione endovenosa) e le concentrazioni sieriche osservate nelle donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (studio JP16003) è emerso che la somministrazione concomitante di docetaxel non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Un confronto tra i dati farmacocinetici provenienti da due studi di Fase II (BO15935 e M77004) e da uno studio di Fase III (H0648g), nei quali le pazienti sono state sottoposte a trattamento concomitante con trastuzumab e paclitaxel, e due studi di Fase II nei quali trastuzumab è stato somministrato in monoterapia (W016229 and MO16982), in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, indica che i valori individuali e medi delle concentrazioni sieriche di valle di trastuzumab variano all'interno e tra gli studi, ma non è chiaro l'effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici di trastuzumab provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con trastuzumab, paclitaxel e doxorubicina, e i dati di

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui trastuzumab era stato somministrato in monoterapia (H0649g), o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), ha suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con trastuzumab e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza
Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *Cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di trastuzumab formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. È stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120-150 di gestazione). Non è noto se trastuzumab possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, trastuzumab deve essere evitato in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di compromissione dello sviluppo e/o della funzionalità renale fetale in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale, in donne in gravidanza trattate con trastuzumab. Nel caso in cui si verifichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. È auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con trastuzumab o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con trastuzumab o nei 7 mesi successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento
Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus* durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di trastuzumab formulazione endovenosa, ha dimostrato che trastuzumab è secreto nel latte. La presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con trastuzumab e nei 7 mesi successivi all'ultima dose.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ontruzant non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Occorre tuttavia consigliare ai pazienti che sviluppano sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni riferite finora con l'uso di Ontruzant vi sono: disfunzione cardiaca, reazioni da infusione, ematotossicità (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse polmonari.

Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse

In questo paragrafo, sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state riportate con l'uso di trastuzumab per via endovenosa in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi.

Tabella 1: Effetti indesiderati riferiti con trastuzumab per via endovenosa in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N=8386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Nasofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Herpes zoster	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Erisipela	Comune
	Cellulite	Comune
	Faringite	Comune
	Sepsi	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione di tumore	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Conta dei leucociti diminuita/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia immune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	+Rreazione anafilattica	Non nota
	+Shock anafilattico	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso diminuito/Calo ponderale	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
	Pensiero anormale	Comune
Patologie del sistema nervoso	[1]Tremore	Molto comune
	Capogiro	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Atassia	Comune
	Paresi	Raro
	Edema cerebrale	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Lacrimazione aumentata	Molto comune
	Secchezza dell'occhio	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	[1]Pressione arteriosa ridotta	Molto comune
	[1]Pressione arteriosa aumentata	Molto comune
	[1]Irregolarità del battito cardiaco	Molto comune
	[1]Palpitazioni	Molto comune
	[1]Flutter cardiaco	Molto comune
	Frazione di eiezione ridotta*	Molto comune
	[+]Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	[+1]Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Pericardite	Non nota
	Bradicardia	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
Patologie vascolari	Vampata di calore	Molto comune
	[+1]Ipotensione	Comune
	Vasodilatazione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	[+1]Sibilo	Molto comune
	[+]Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	[+]Infezione polmonare	Comune
	Asma	Comune
	Malattia polmonare	Comune
	[+]Versamento pleurico	Comune
	Polmonite	Raro
	[+]Fibrosi del polmone	Non nota

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	[+]Sofferenza respiratoria	Non nota
	[+]Insufficienza respiratoria	Non nota
	[+]Infiltrazione polmonare	Non nota
	[+]Edema polmonare acuto	Non nota
	[+]Sindrome da sofferenza respiratoria acuta	Non nota
	[+]Broncospasmo	Non nota
	[+]Ipossia	Non nota
	[+]Saturazione di ossigeno diminuita	Non nota
	Edema della laringe	Non nota
	Ortopnea	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Malattia polmonare interstiziale	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	[1]Tumefazione delle labbra	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Costipazione	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Pancreatite	Comune
	Emorroidi	Comune
	Bocca secca	Comune
Patologie epatobiliari	Danno epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità del fegato	Comune
	Ittero	Raro
	Insufficienza epatica	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Eruzione cutanea	Molto comune
	[1]Tumefazione del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Patologia delle unghie	Molto comune
	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Eruzione maculo-papulosa	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	[1]Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dolore dorsale	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Dolore al collo	Comune
	Dolore agli arti	Comune

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie renali e urinarie	Patologia renale	Comune
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota
	insufficienza renale	Non nota
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia polmonare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione mammaria/mastite	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi simil-influenzali	Molto comune
	Reazione da infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione della mucosa	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

[+] Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.
[1] Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a Reazioni da infusione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.
[*] Osservato con la terapia di combinazione a seguito del trattamento con antracicline, in combinazione con i taxani.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione cardiaca

L'insufficienza cardiaca congestizia (Classe NYHA II-IV) è una reazione avversa comune associata all'impiego di trastuzumab ed è stata associata a esito fatale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con trastuzumab sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, galoppo S3 o frazione di eiezione ventricolare ridotta (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi con trastuzumab nel contesto adiuvante somministrato in combinazione con la chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico insufficienza cardiaca congestizia sintomatica) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ossia che non avevano ricevuto trastuzumab) e in pazienti in trattamento con trastuzumab in sequenza dopo un taxano (0,3-0,4%). La più alta percentuale si osservava in pazienti in trattamento con trastuzumab in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4)

Quando trastuzumab è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaca di Classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF severa (Classe NYHA III e IV) nel braccio di trastuzumab di

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1 anno di terapia è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.

Nel 71,4% dei pazienti trattati con trastuzumab è stata osservata reversibilità di CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF ≥ 50% dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica. Dopo il completamento del trattamento con trastuzumab si è verificato circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca.

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con trastuzumab formulazione endovenosa l'incidenza di disfunzione cardiaca è variata tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel rispetto all'1%-4% per paclitaxel in monoterapia. In monoterapia, il tasso era di 6% 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con trastuzumab somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide (27%) ed era significativamente maggiore rispetto al solo trattamento con antracicline/ciclofosfamide (7%-10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di CHF sintomatica è risultata essere 2,2% nei pazienti in trattamento con trastuzumab e docetaxel rispetto a 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%) che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per CHF.

Reazioni all'infusione, reazioni di tipo allergico e ipersensibilità
Si stima che il 40% circa dei pazienti trattati con trastuzumab manifesti una qualche forma di reazione all'infusione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni all'infusione è di intensità da lieve a moderata (sistema di valutazione NCI-CTC) e tende a manifestarsi in una fase precoce del trattamento, ossia durante le infusioni uno, due e tre, con una frequenza inferiore nelle infusioni successive. Tali reazioni includono brividi, febbre, dispnea, ipotensione, sibilo, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, sofferenza respiratoria, eruzione cutanea, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). La percentuale di reazioni da infusione di tutti i gradi è variabile nei diversi studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.

Severe reazioni anafilattiche che richiedono immediati interventi aggiuntivi possono in genere verificarsi durante sia la prima che la seconda infusione di trastuzumab (vedere paragrafo 4.4) e sono state associate ad esito fatale.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità
Neutropenia febbrile, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia sono eventi osservati molto comunemente. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari
Severe reazioni avverse polmonari si verificano in associazione all'uso di trastuzumab e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, ma non si limitano a, infiltrati polmonari, sindrome da sofferenza respiratoria acuta, infezione polmonare, polmonite, versamento pleurico, sofferenza respiratoria, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

I dettagli circa le misure di minimizzazione del rischio che sono in accordo con il Piano Europeo di Gestione del Rischio sono presentati nelle Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Immunogenicità

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante di EBC, l'8,1% (24/296) dei pazienti trattati con trastuzumab per via endovenosa ha sviluppato anticorpi contro trastuzumab (indipendentemente dalla presenza di anticorpi al basale). Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 24 pazienti trattati con trastuzumab per via endovenosa.

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota; tuttavia la farmacocinetica, l'efficacia (determinata dalla risposta patologica completa [pCR]) e la sicurezza di trastuzumab per via endovenosa determinata dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR) non sono sembrate compromesse da questi anticorpi.

Non vi sono dati disponibili di immunogenicità relativamente a trastuzumab nel carcinoma gastrico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici effettuati nell'uomo. Dosi singole di trastuzumab, usato da solo, superiori a 10 mg/kg non sono state somministrate durante gli studi clinici; una dose di mantenimento pari a 10 mg/kg ogni 3 settimane, preceduta dalla somministrazione di una dose di carico di 8 mg/kg, è stata valutata in uno studio clinico con pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatico. Dosi fino a questo livello sono state ben tollerate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC03

Ontruzant è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20% 30% dei tumori mammari primari. Studi sui tassi di positività di HER2 nel carcinoma gastrico (GC) rilevati attraverso immunoistochimica (IHC) e ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) hanno dimostrato che vi è un'ampia variabilità di positività HER2 in un intervallo da 6,8% a 34,0% per l'IHC e da 7,1% a 42,6% per la FISH. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione
Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, il trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre, trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario
Trastuzumab deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2, come determinato mediante un test accurato e convalidato. L'iperespressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con trastuzumab i pazienti che mostrano marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 2:

Tabella 2 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma mammario

Punteggio	**Modello di marcatura**	**Valutazione dell'iperespressione di HER2**
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2, o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale, nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai foglietti allegati alle confezioni di test FISH e CISH convalidati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo che può essere utilizzato per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi convalidati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e abbastanza accurati da dimostrare l'iperespressione di HER2 e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma gastrico

Deve essere utilizzato esclusivamente un test accurato e convalidato per determinare l'iperespressione di HER2 o l'amplificazione del gene HER2. L'IHC è raccomandata come primo test e, nei casi in cui è richiesta anche la valutazione dell'amplificazione del gene HER2, deve essere utilizzata una tecnica di ibridazione *in situ* con ioni argento (SISH) oppure FISH. La tecnologia SISH è comunque raccomandata per consentire la valutazione in parallelo dell'istologia e morfologia tumorale. Per assicurare la validazione delle procedure di valutazione e la produzione di risultati accurati e riproducibili, il test di HER2 deve essere effettuato in un laboratorio con personale addestrato. Istruzioni complete sull'esecuzione del test e sull'interpretazione dei risultati devono essere reperite nel foglio che contiene le informazioni del prodotto, fornito con i test utilizzati per la valutazione di HER2.

Nello studio ToGA (BO18255), i pazienti i cui tumori erano IHC3+ o FISH positivi sono stati definiti come HER2-positivi e quindi inclusi nello studio. Sulla base dei risultati dello studio clinico, gli effetti positivi sono stati limitati a pazienti con più elevato livello di iperespressione della proteina HER2, definita con un punteggio pari a 3+ con IHC o pari a 2+ con IHC e un risultato positivo nel test FISH.

In uno studio di confronto tra metodologie (studio D008548) è stato osservato un alto grado di concordanza (> 95%) tra le tecniche SISH e FISH per la determinazione dell'amplificazione del gene HER2 nei pazienti con tumore gastrico.

L'iperespressione di HER2 deve essere determinata con un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate. L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ*, utilizzando SISH o FISH, su sezioni tumorali fissate.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 3:

Tabella 3 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma gastrico

Punteggio	**Campione chirurgico – modello di marcatura**	**Campione bioptico – modello di marcatura**	**Valutazione dell'iperespression e di HER2**
0	Nessuna reattività o reattività di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali	Nessuna reattività o reattività di membrana osservata in nessuna cellula tumorale	Negativo
1+	Debole/appena percettibile reattività di membrana individuata in ≥ 10% delle cellule tumorali; le cellule sono reattive soltanto in una parte della membrana	Clone tumorale con reattività di membrana debole/appena percettibile, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Negativo
2+	Da lieve a moderata reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10% delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana da lieve a moderata, completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Equivoco
3+	Forte reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10% delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana forte completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Positivo

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In generale, i test SISH o FISH sono considerati positivi se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma mammario metastatico

Trastuzumab è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dall'iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più precedenti regimi chemioterapici per la malattia metastatica (trastuzumab in monoterapia).

Trastuzumab è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti mai sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. Pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m^2 somministrato in infusione della durata di 3 ore) con o senza trastuzumab. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m^2 somministrati in infusione della durata di 1 ora) associato o meno a trastuzumab, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con trastuzumab fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di trastuzumab in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. L'associazione trastuzumab più docetaxel è risultata però efficace, a prescindere che i pazienti fossero o meno stati sottoposti a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperespressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di trastuzumab in monoterapia e trastuzumab più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperespressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperespressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a trastuzumab, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* in fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati era caratterizzato da una malattia IHC3+ e il 95% da una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico
I risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in associazione sono riassunti nella Tabella 4:

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4 Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia	Terapia di associazione			
	Trastuzumab[1] N=172	**Trastuzumab più paclitaxel[2] N=68**	**Paclitaxel[2] N=77**	**Trastuzumab più docetaxel[3] N=92**	**Docetaxel[3] N=94**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	16,4 (12,3-n.a.)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

1. Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
2. Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
3. Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento in associazione trastuzumab con anastrozolo

Trastuzumab è stato studiato in combinazione con anastrozolo per il trattamento di prima linea delle pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ossia recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con trastuzumab in associazione con anastrozolo rispetto al braccio con anastrozolo da solo (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta totale (16,5% rispetto a 6,7%), beneficio clinico (42,7% rispetto a 27,9%), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza globale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo da solo è stata trattata con un regime contenente trastuzumab dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico

Nella Tabella 5 che segue sono riassunti i dati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 5 Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	Monoterapia		Terapia di associazione	
	Trastuzumab[1] N=105	**Trastuzumab[2] N=72**	**Trastuzumab più paclitaxel[3] N=32**	**Trastuzumab più docetaxel[4] N=110**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-n.a.)	13,6 (11-16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32-n.a.)

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

TTP = tempo alla progressione; “n.a.” indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.

1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
3. Studio BO15935
4. Studio MO16419

Siti di progressione
La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l’associazione trastuzumab-paclitaxel rispetto al paclitaxel in monoterapia (21,8% versus 45,7%; p = 0,004). Un numero maggiore di pazienti trattati con trastuzumab e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% versus 6,5%; p = 0,377).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come un carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.
L’impiego di trastuzumab nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati.

- Lo Studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con trastuzumab ogni tre settimane per uno e due anni rispetto alla sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con trastuzumab per un anno e il trattamento con trastuzumab per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere trastuzumab è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 che comprendono un’analisi combinata erano disegnati per valutare l’utilità clinica di associare il trattamento con trastuzumab a paclitaxel dopo chemioterapia con AC; inoltre, lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l’aggiunta di trastuzumab con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.
- Lo studio BCIRG 006 era disegnato per valutare l’associazione del trattamento con trastuzumab a docetaxel dopo chemioterapia con AC o a docetaxel e carboplatino in pazienti con EBC HER2 positivo dopo la chirurgia.

Il carcinoma mammario in fase inziale nello studio HERA era limitato all’adenocarcinoma mammario operabile, primario, invasivo, con linfonodi ascellari positivi o linfonodi ascellari negativi, se con tumore di almeno 1 cm di diametro.

Nell’analisi congiunta degli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831, l’EBC era limitato a donne con carcinoma mammario operabile ad alto rischio, definito come HER2 positivo e linfonodi ascellari positivi o HER2 positivo e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di alto rischio (dimensione del tumore > 1 cm ed ER negativi o dimensione del tumore > 2 cm, indipendentemente dallo stato ormonale).

Nello studio BCIRG 006 l’EBC HER2 positivo era limitato a pazienti con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio definiti come coinvolgimento linfonodale assente (pN0) e almeno 1 dei seguenti fattori: dimensione tumorale maggiore di 2 cm, recettori per gli estrogeni e per il progesterone negativi, grado istologico e/o nucleare 2-3 o età < 35 anni)

Nella Tabella 6 sono riassunti i risultati relativi all’efficacia emersi dallo studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 12 mesi* e 8 anni**:

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6 Risultati di efficacia dello studio BO16348

	Follow-up mediano 12 mesi*		**Follow-up mediano 8 anni****	
Parametro	**Osservazione N=1693**	**Trastuzumab 1 anno N=1693**	**Osservazione N=1697*****	**Trastuzumab 1 anno N=1702*****
Sopravvivenza libera da malattia - N. di pazienti con eventi - N. di pazienti senza eventi Valore di p versus osservazione Hazard ratio versus osservazione	219 (12,9%) 1474 (87,1%) < 0,0001 0,54	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%) < 0,0001 0,76	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
Sopravvivenza libera da recidiva - N. di pazienti con eventi - N. di pazienti senza eventi Valore di p versus osservazione Hazard ratio versus osservazione	208 (12,3%) 1485 (87,7%) < 0,0001 0,51	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%) < 0,0001 0,73	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
Sopravvivenza libera da malattia metastatica - N. di pazienti con eventi - N. di pazienti senza eventi Valore di p versus osservazione Hazard ratio versus osservazione	184 (10,9%) 1508 (89,1%) < 0,0001 0,50	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%) < 0,0001 0,76	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
Sopravvivenza globale (decesso) - N. di pazienti con eventi - N. di pazienti senza eventi Valore di p versus osservazione Hazard ratio versus osservazione	40 (2,4%) 1653 (97,6%) 0,24 0,75	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%) 0,0005 0,76	278 (16,3%) 1424 (83,7%)

*L'endpoint co-primario DFS (sopravvivenza libera da malattia) di 1 anno versus osservazione ha raggiunto il limite statistico predefinito
**Analisi finale (comprendente il crossover del 52% dei pazienti dal braccio di osservazione a trastuzumab)
***È presente una discrepanza nel campione complessivo a causa di un esiguo numero di pazienti randomizzati dopo la data di cut-off per l'analisi di follow-up mediano di 12 mesi

I risultati dell'analisi ad interim di efficacia hanno superato il limite statistico predeterminato del protocollo per il confronto trastuzumab per 1 anno versus osservazione. Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) era 0,54 (IC al 95% 0,44, 0,67) che si traduce in un beneficio assoluto, in termini di tasso di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, di 7,6 punti percentuali (85,8% rispetto a 78,2%) a favore del braccio trattato con trastuzumab.

Dopo un follow-up mediano di 8 anni è stata eseguita un'analisi finale che ha evidenziato che il trattamento con trastuzumab per un anno è associato a una riduzione del rischio del 24% rispetto alla sola osservazione (HR=0,76, IC al 95% 0,67, 0,86). Ciò si traduce in un beneficio assoluto in termini di un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 anni di 6,4 punti percentuali a favore del trattamento con trastuzumab per un anno.

In quest'analisi finale, il prolungamento del trattamento con trastuzumab per una durata di due anni non ha evidenziato alcun beneficio supplementare rispetto al trattamento per 1 anno [HR DFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) di 2 anni versus 1 anno = 0,99 (IC al 95%: 0,87, 1,13), valore di p = 0,90 e HR OS=0,98 (0,83, 1,15); valore di p = 0,78]. Il tasso di disfunzione cardiaca asintomatica

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

è risultato aumentato nel braccio di trattamento per 2 anni (8,1% versus 4,6% nel braccio di trattamento per 1 anno). Un numero maggiore di pazienti ha avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento per 2 anni (20,4%) rispetto al braccio di trattamento per 1 anno (16,3%).

Negli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 trastuzumab è stato somministrato in associazione con paclitaxel, dopo chemioterapia con AC.

Doxorubicina e ciclofosfamide sono state somministrate in concomitanza come segue:

- doxorubicina in push endovenoso, 60 mg/m^2, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli
- ciclofosfamide endovenosa, 600 mg/m^2 in 30 minuti, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.

Paclitaxel, in combinazione con trastuzumab, è stato somministrato come segue:

- paclitaxel per via endovenosa - 80 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta alla settimana per 12 settimane

o

- paclitaxel per via endovenosa - 175 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 1 di ogni ciclo).

I risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSAPB B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS* sono riassunti nella Tabella 7. La durata mediana del follow-up era di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

Tabella 7 Riassunto dei risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831 al momento dell'analisi finale della DFS*

Parametro	**AC→P (n=1679)**	**AC→PH (n=1672)**	**Hazard ratio *versus* AC→P (IC al 95%) Valore di p**
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con eventi (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recidiva a distanza N. di pazienti con eventi	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con eventi	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab
* Alla durata mediana del follow-up di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.
**Il valore di p per la OS non ha superato il limite statistico predeterminato per il confronto AC→PH versus AC→P

Relativamente all'endopoint primario, DFS, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva di malattia. L'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni dell'11,8% (87,2% versus 75,4%) a favore del braccio AC→PH (trastuzumab).

Nel momento di un aggiornamento sulla sicurezza, dopo un follow-up mediano di 3,5-3,8 anni, un'analisi della DFS ha riconfermato l'entità del beneficio mostrato nell'analisi finale della DFS. Nonostante il crossover a trastuzumab nel braccio di controllo, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva della

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

malattia. L'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia con paclitaxel è anche risultata in una riduzione del 37% del rischio di decesso.

L'analisi finale prepianificata della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831 è stata condotta nel momento in cui si sono verificati 707 decessi (follow-up mediano di 8,3 anni nel gruppo AC→PH). Rispetto a quanto osservato con il trattamento AC→P, il trattamento con AC→PH ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR stratificato = 0,64; IC al 95% [0,55, 0,74]; valore di p log-rank < 0,0001). A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza pari all'86,9% nel braccio AC→PH e al 79,4% nel braccio AC→P, con un beneficio assoluto del 7,4% (IC al 95%: 4,9%, 10,0%).
I risultati finali di OS emersi dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831 sono riassunti nella Tabella 8 sottostante:

Tabella 8 Analisi finale della sopravvivenza globale emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831

Parametro	**AC→P (N=2032)**	**AC→PH (N=2031)**	**Valore di p versus AC→P**	**Hazard ratio versus AC→P (IC al 95%)**
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con eventi (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74).

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

L'analisi della DFS è stata condotta anche all'analisi finale della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831. I risultati aggiornati dell'analisi della DFS (HR stratificato = 0,61; IC al 95% [0,54, 0,69]) hanno mostrato un beneficio in termini di DFS simile a quello osservato nell'analisi definitiva primaria della DFS, nonostante il 24,8% dei pazienti del braccio AC→P abbia effettuato il crossover al trattamento con trastuzumab. A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza libera da malattia pari al 77,2% (IC al 95%: 75,4%, 79,1%) nel braccio AC→PH, con un beneficio assoluto dell'11,8% rispetto al braccio AC→P.

Nello studio BCIRG 006 trastuzumab è stato somministrato in associazione con docetaxel, dopo chemioterapia con AC (AC→DH) o in associazione con docetaxel e carboplatino (DCarbH).

Docetaxel è stato somministrato come segue:
- docetaxel per via endovenosa - 100 mg/m^2 come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 2 del primo ciclo di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

o
- docetaxel per via endovenosa - 75 mg/m^2 come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (giorno 2 del ciclo 1 di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

seguito da:
- carboplatino – all'AUC target = 6 mg/ml/min somministrato come infusione endovenosa della durata di 30-60 minuti ripetuto ogni 3 settimane per un totale di sei cicli

Trastuzumab era somministrato una volta alla settimana in combinazione con la chemioterapia e successivamente ogni 3 settimane per un totale di 52 settimane.

I risultati di efficacia dello studio BCIRG 006 sono riassunti nelle Tabelle 9 e 10. La durata mediana del follow-up era di 2,9 anni nel braccio AC→D e di 3,0 anni in ognuno dei bracci AC→DH e DCarbH.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 9 Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parametro	**AC→D (n=1073)**	**AC→DH (n=1074)**	**Hazard ratio versus AC→D (IC al 95%) Valore di p**
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con eventi	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recidiva a distanza N. di pazienti con eventi	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con eventi	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; AC→DH = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel in associazione con trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Tabella 10 Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

Parametro	**AC→D (n=1073)**	**DCarbH (n=1074)**	**Hazard ratio versus AC→D (IC al 95%)**
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con eventi	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recidiva a distanza N. di pazienti con eventi	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con eventi	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino e trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Nello studio BCIRG 006 relativamente all'endpoint primario, DFS, l'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, di 5,8 punti percentuali (86,7% versus 80,9%) a favore del braccio AC→DH (trastuzumab) e di 4,6 punti percentuali (85,5% versus 80,9%) a favore del braccio DCarbH (trastuzumab) rispetto a AC→D.

Nello studio BCIRG 006, 213/1075 pazienti nel braccio DCarbH (TCH), 221/1074 pazienti nel braccio AC→DH (AC→TH) e 217/1073 nel braccio AC→D (AC→T) avevano un performance status di Karnofsky ≤ 90 (80 o 90). Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) in questo sottogruppo di pazienti (hazard ratio = 1,16; IC al 95% [0,73, 1,83] per il braccio DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, IC al 95% [0,60, 1,55] per il braccio AC→DH (AC→TH) versus AC→D).
In aggiunta è stata condotta una analisi post-hoc esplorativa sui dati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici, così come riassunto nella Tabella 11:

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 11 Risultati dell'analisi post-hoc esplorativa derivanti dall'analisi congiunta degli studi clinici NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)*	**AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)**	**DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)**
Analisi primaria di efficacia Hazard ratio DFS (IC al 95%) valore di p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Follow up a lungo termine analisi di efficacia** Hazard ratio DFS (IC al 95%) valore di p	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) (p = 0,0011)
Analisi esplorativa post-hoc con eventi di DFS e cardiaci sintomatici Follow-up a lungo termine** hazard ratio (IC al 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC: intervallo di confidenza
* Al momento dell'analisi finale della DFS. La durata mediana del follow-up è stata di 1,8 anni nel braccio AC→P e di 2,0 anni nel braccio AC→PH
**La durata mediana del follow up a lungo termine per l'analisi congiunta degli studi clinici è stata di 8,3 anni (range: da 0,1 a 12,1) nel gruppo AC→PH e di 7,9 anni (range: da 0,0 a 12,2) nel gruppo AC→P; la durata mediana del follow-up a lungo termine per lo studio BCIRG 006 è stata di 10,3 anni sia nel braccio AC→D (range: da 0,0 a 12,6) che nel braccio DCarbH (range: da 0,0 a 13,1) ed è stata di 10,4 anni (range: da 0,0 a 12,7) nel braccio AC→DH

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto neoadiuvante-adiuvante)

Ad oggi non sono disponibili risultati che confrontino l'efficacia di trastuzumab somministrato con la chemioterapia nel contesto adiuvante rispetto al contesto neoadiuvante-adiuvante.

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante, lo studio MO16432, studio clinico multicentrico, randomizzato, era disegnato per valutare l'efficacia clinica della somministrazione concomitante di trastuzumab con la chemioterapia neoadiuvante contenente sia un'antraciclina che un taxano, seguiti da trastuzumab in adiuvante, fino a un totale di 1 anno di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con nuova diagnosi di EBC localmente avanzato (stadio III) o EBC infiammatorio. Pazienti con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante in concomitanza con trastuzumab neoadiuvante adiuvante o chemioterapia neoadiuvante da sola.
Nello studio MO16432, trastuzumab (dose di carico di 8 mg/kg, seguiti da 6 mg/kg nel mantenimento ogni 3 settimane) è stato somministrato in concomitanza a 10 cicli di chemioterapia neoadiuvante.

Come segue:
- Doxorubicina 60 mg/m^2 e paclitaxel 150 mg/m^2, somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli, seguiti da
    - Paclitaxel 175 mg/m^2, somministrati ogni 3 settimane per 4 cicli,

seguiti da
- CMF il giorno 1 e 8 ogni 4 settimane per 3 cicli

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

seguiti dopo la chirurgia da

- cicli aggiuntivi di trastuzumab adiuvante (al completamento di 1 anno di terapia)

I risultati di efficacia dello studio MO16432 sono riassunti nella Tabella 12. La durata mediana del follow-up nel braccio contenente trastuzumab era di 3,8 anni.

Tabella 12 Risultati di efficacia dello studio MO16432

Parametro	**Chemioterapia + trastuzumab (n=115)**	**Solo chemioterapia (n=116)**	
Sopravvivenza libera da eventi N. di pazienti con eventi	 46	 59	Hazard ratio (IC al 95%) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Risposte patologiche complete totali* (IC al 95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p=0,0014
Sopravvivenza globale N. di pazienti con eventi	 22	 33	Hazard ratio (IC al 95%) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* definite come l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari

È stato stimato un beneficio assoluto di 13 punti percentuali a favore del braccio contenente trastuzumab in termini di tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (65% versus 52%).

Carcinoma gastrico metastatico

Trastuzumab è stato studiato in uno studio randomizzato, in aperto, di fase III ToGA (BO18255) in associazione con chemioterapia verso la sola chemioterapia.

La chemioterapia è stata somministrata come segue:

- capecitabina - 1000 mg/m^2 per via orale due volte al giorno per 14 giorni ogni 3 settimane per 6 cicli (dalla sera del giorno 1 al mattino del giorno 15 di ogni ciclo)

o

- 5-fluorouracile per via endovenosa - 800 mg/m^2/die in infusione endovenosa continua per 5 giorni, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (dal giorno 1 al giorno 5 di ogni ciclo)

Ciascuno dei due farmaci è stato somministrato con:

- cisplatino - 80 mg/m^2 ogni 3 settimane per 6 cicli, somministrato il giorno 1 di ogni ciclo.

I risultati di efficacia dello studio BO18225 sono riassunti nella Tabella 13.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 13 Risultati di efficacia dello studio BO18225

Parametro	FP N=290	FP +H N=294	HR (IC al 95%)	Valore di p
Sopravvivenza globale, mediana mesi	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Sopravvivenza libera da progressione, mediana mesi	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Progressione della malattia, mediana mesi	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasso di risposta globale, %	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22, 2,38)	0,0017
Durata della risposta, mediana mesi	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab
FP: fluoropirimidina/cisplatino
[a] Odds ratio

Sono stati arruolati nello studio pazienti non precedentemente trattati per adenocarcinoma HER2 positivo inoperabile localmente avanzato o recidivante e/o metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea, non candidati a trattamento con intento curativo. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, definita come il tempo dalla data di randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa. Nel momento dell'analisi, un totale di 349 pazienti randomizzati erano deceduti: 182 pazienti (62,8%) nel braccio di controllo e 167 pazienti (56,8%) nel braccio di trattamento. La maggior parte dei decessi era dovuta ad eventi correlati al tumore sottostante.

Le analisi post-hoc su sottogruppi indicano che gli effetti positivi del trattamento sono limitati ai tumori con livelli più elevati di proteina HER2 (IHC 2+/FISH+ o IHC 3+). La sopravvivenza globale mediana nel sottogruppo con elevati livelli di espressione HER2 è stata di 11,8 mesi verso 16 mesi, HR 0,65 (IC al 95% 0,51-0,83) e la sopravvivenza libera da progressione è stata di 5,5 mesi verso 7,6 mesi, HR 0,64 (IC al 95% 0,51-0,79) nel braccio FP verso il braccio FP+H, rispettivamente. L'HR per la sopravvivenza globale è stato 0,75 (IC al 95% 0,51-1,11) nel gruppo IHC2+/FISH+ e 0,58 (IC al 95% 0,41-0,81) nel gruppo IHC3+/FISH+.

In un'analisi esplorativa di sottogruppo effettuata nello studio ToGA (BO18255), non vi è stato apparente beneficio in termini di sopravvivenza globale dovuto all'aggiunta di trastuzumab in pazienti con PS ECOG 2 al basale [HR 0,96 (IC al 95% 0,51-1,79)], malattia non misurabile [HR 1,78 (IC al 95% 0,87-3,66)] e localmente avanzata [HR 1,20 (IC al 95% 0,29-4,97)].

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con trastuzumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma mammario e gastrico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di trastuzumab è stata valutata mediante l'analisi di modello di farmacocinetica di popolazione utilizzando l'insieme dei dati provenienti da 1.582 soggetti, affetti da MBC HER2-positivo, EBC, carcinoma gastrico in stadio avanzato (AGC) oppure da altre forme tumorali, e volontari sani, nell'ambito di 18 studi di fase I, II e III in cui trastuzumab veniva somministrato mediante infusione endovenosa. Un modello a due compartimenti con eliminazione parallela lineare e non lineare dal compartimento centrale è stato utilizzato per descrivere il profilo concentrazione/tempo di trastuzumab. A causa dell'eliminazione non lineare, la clearance totale aumentava al diminuire della concentrazione. Pertanto, non si può dedurre alcun valore costante di emivita per trastuzumab. Il $t_{1/2}$ si riduce con concentrazioni decrescenti entro un intervallo di somministrazione (vedere Tabella 16). I pazienti affetti da MBC ed EBC presentavano valori simili dei parametri farmacocinetici (ad es. clearance (CL), il volume del compartimento centrale (V_C)) e

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'esposizione allo stato stazionario prevista per la popolazione (C_{min}, C_{max} e AUC). La clearance lineare era pari a 0,136 l/die per MBC, 0,112 l/die per EBC e 0,176 l/die per AGC. I valori del parametro di eliminazione non lineare erano pari a 8,81 mg/die per la velocità massima di eliminazione (V_{max}) e a 8,92 µg/ml per la costante di Michaelis-Menten (K_m) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC. Il volume del compartimento centrale era pari a 2,62 l per i pazienti con MBC ed EBC e a 3,63 l per i pazienti affetti da AGC. Oltre alla forma tumorale primaria, il modello di farmacocinetica di popolazione finale ha identificato il peso corporeo, l'aspartato aminotransferasi nel siero e l'albumina come covariate statisticamente significative che incidono sull'esposizione a trastuzumab. Tuttavia, l'ampiezza dell'effetto di tali covariate sull'esposizione a trastuzumab ha suggerito un improbabile effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di trastuzumab.

I valori dell'esposizione previsti dalla farmacocinetica di popolazione (mediana con 5°-95° percentile) e i valori dei parametri farmacocinetici a concentrazioni clinicamente rilevanti (C_{max} e C_{min}) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC trattati mediante i regimi posologici approvati q1w (somministrazione settimanale) e q3w (somministrazione ogni tre settimane) sono illustrati nella Tabella 14 (Ciclo 1), Tabella 15 (stato stazionario) e Tabella 16 (parametri farmacocinetici).

Tabella 14 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione al ciclo 1 (mediana con 5°-95° percentile) per i regimi di somministrazione mediante infusione endovenosa di trastuzumab in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime	**Forma tumorale primaria**	**N**	**C_{min} (µg/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**$AUC_{0\text{-}21giorni}$ (µg.die/ml)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	EBC	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	AGC	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	EBC	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabella 15 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione allo stato stazionario (5°-95° percentile) per i regimi con somministrazione mediante infusione endovenosa di trastuzumab in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime	**Forma tumorale primaria**	**N**	**$C_{min,ss}$* (µg/ml)**	**$C_{max,ss}$** (µg/ml)**	**$AUC_{ss,\ 0\text{-}21\ giorni}$ (µg.die/ml)**	**Tempo allo stato stazionario*** (settimana)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	EBC	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*$C_{min,ss}$ – C_{min} allo stato stazionario
**$C_{max,ss}$ = C_{max} allo stato stazionario
*** tempo al 90% dello stato stazionario

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 16 Valori dei parametri farmacocinetici previsti per la popolazione allo stato stazionario per i regimi con somministrazione mediante infusione endovenosa trastuzumab in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime	**Forma tumorale primaria**	**N**	**Intervallo CL totale dalla $C_{max,ss}$ alla $C_{min,ss}$ (l/die)**	**Intervallo $t_{1/2}$ dalla $C_{max,ss}$ alla $C_{min,ss}$ (die)**
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	EBC	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	AGC	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	MBC	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	EBC	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Washout di trastuzumab
Il periodo di washout di trastuzumab è stato valutato in seguito alla somministrazione endovenosa q1w o q3w usando il modello farmacocinetico di popolazione. I risultati di queste simulazioni indicano che almeno il 95% dei pazienti raggiungerà concentrazioni < 1 µg/ml (circa il 3% della $C_{min,ss}$ prevista per la popolazione o circa il 97% del washout) entro 7 mesi.

HER2-ECD solubile circolante
Le analisi esplorative delle covariate con informazioni per un solo sottogruppo di pazienti hanno suggerito che i soggetti con livelli superiori di HER2-ECD solubile presentavano una clearance non lineare più rapida (K_m inferiore) ($p < 0,001$). È emersa una correlazione tra i livelli di antigene solubile e di SGOT/AST; parte dell'impatto dell'antigene solubile sulla clearance è imputabile ai livelli di SGOT/AST.

I livelli basali di HER2-ECD solubile osservati in pazienti affetti da carcinoma gastrico metastatico erano paragonabili a quelli rilevati in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico e carcinoma mammario in fase iniziale, e apparentemente non è stato osservato alcun effetto sulla clearance di trastuzumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità correlata alle dosi singole o ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, né di tossicità della riproduzione in studi sulla teratologia, sulla fertilità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Trastuzumab non è genotossico. Uno studio sul trealoso, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale cancerogeno di trastuzumab, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina cloridrato monoidrato
L-istidina
diidrato di α,α-trealoso
polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o diluito con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non diluire con soluzioni di glucosio in quanto queste provocano aggregazione della proteina.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri: 3 anni.

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili sterile la soluzione ricostituita rimane fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.
I residui di soluzione ricostituita devono essere eliminati.

Le soluzioni di Ontruzant per infusione endovenosa in sacche di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene contenenti 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio soluzione iniettabile rimangono fisicamente e chimicamente stabili per 24 ore a temperatura non superiore ai 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e la soluzione per infusione di Ontruzant devono essere usate immediatamente. Il prodotto non deve essere conservato una volta ricostituito e diluito, a meno che ciò sia avvenuto in condizioni di asepsi controllate e validate. Se il prodotto non viene usato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale aperto, vedere paragrafi 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino da 15 ml di vetro trasparente tipo I con tappo di gomma butilica laminata con film di fluoro-resina contiene 150 mg di trastuzumab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenersi alle idonee tecniche di asepsi. Ogni flaconcino di Ontruzant è ricostituito con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili sterile (non fornita). Evitare l'uso di altri solventi per ricostituzione.
Si ottengono così 7,4 ml di soluzione per dose singola, contenente circa 21 mg/ml di trastuzumab, con un pH pari a circa 6,0. Un'eccedenza di volume pari al 4% garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 150 mg.

Ontruzant deve essere maneggiato con attenzione durante il procedimento di ricostituzione. L'eccessiva formazione di schiuma provocata durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita può determinare problemi in termini di quantità di Ontruzant che può essere prelevata dal flaconcino.

La soluzione ricostituita non deve essere congelata.

<u>Istruzioni per la ricostituzione</u>
1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente Ontruzant liofilizzato, dirigendo il getto verso la sostanza liofilizzata.
2) Fare roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. NON AGITARE!

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Ontruzant assume

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporeo}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg per la dose di carico o}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg per la dose di mantenimento})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita})}$$

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporeo}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg per la dose di carico o}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg per la dose di mantenimento})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita})}$$

Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla nella sacca per infusione contenente 250 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%. Non utilizzare soluzioni contenenti glucosio (vedere paragrafo 6.2). La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente. Se diluita secondo i metodi di asepsi, può essere conservata per 24 ore (non conservare a temperatura superiore a 30°C).

Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate visivamente per controllare la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate.

Non sono state osservate incompatibilità tra Ontruzant e le sacche di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene.

Ontruzant è solo monouso, poiché il prodotto non contiene conservanti. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis UK Limited
5th Floor, Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1241/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Danimarca

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, DK-3400
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco