



Acesse o arquivo digital.  
Use a câmera do  
smartphone ou tablet.

## Eficácia e segurança de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) administrado em infusão de 30 minutos em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo

**Resumo elaborado com base na publicação:**

Oh SY, Lee S, Huh SJ, Lee J, Kim ST, Park SH, *et al.*  
Safety and efficacy of trastuzumab administered as a  
30-min infusion in patients with HER2-positive advanced gastric  
cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Mar;83(3):501-8.

Para informações completas, favor consultar o artigo na íntegra.



# Eficácia e segurança de Herzuma® (trastuzumabe) administrado em infusão de 30 minutos em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo

## Resumo elaborado com base na publicação:

Oh SY, Lee S, Huh SJ, Lee J, Kim ST, Park SH, *et al.* Safety and efficacy of trastuzumab administered as a 30-min infusion in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Mar;83(3):501-8.

## INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é a quinta neoplasia mais comum e a terceira causa de morte por câncer em todo o mundo. Pesquisas realizadas na última década têm mostrado cada vez mais a importância do HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), já que sua superexpressão foi relatada em até 40% de pacientes com câncer gástrico avançado e está associada com desfechos desfavoráveis.

O Herzuma® (trastuzumabe) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo a proteína HER2, inibindo a sinalização e a proliferação tumoral. O Herzuma® (trastuzumabe) tem eficácia bem estabelecida no câncer de mama e, mais recentemente, também demonstrou melhorias no câncer gástrico. Atualmente, sua administração em combinação com um agente de platina e 5-fluorouracila ou capecitabina é amplamente considerada o tratamento-padrão para terapia de primeira linha de pacientes com câncer gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-positivo.

Em pacientes com câncer gástrico metastático, o Herzuma® (trastuzumabe) é administrado por infusão intravenosa, geralmente durante um período de 90 minutos para a dose de ataque, e infusões subsequentes de 30 a 90 minutos para manutenção. As reações às infusões de manutenção são menos comuns do que com a primeira dose, particularmente com o uso de pré-medicação, o que despertou o interesse por esse tipo de infusão, assim como pela conveniência e conforto do paciente e otimização do tempo de uso clínico.

## OBJETIVOS

O estudo foi conduzido para avaliar o perfil de eventos adversos de Herzuma® (trastuzumabe) administrado por infusão intravenosa de 30 minutos para terapia de manutenção em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo. Os objetivos secundários foram explorar as taxas de resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado em cinco hospitais, entre julho de 2011 e setembro de 2017. Os pacientes com adenocarcinoma da junção gastroesofágica ou gástrico HER2-positivo foram selecionados para o tratamento de primeira linha com Herzuma® (trastuzumabe) em combinação com quimioterapia (capecitabina/cisplatina ou 5-fluorouracila/cisplatina ou capecitabina).

A primeira dose de Herzuma® (trastuzumabe) (8 mg/kg) foi administrada por infusão de 90 minutos em conjunto com quimioterapia. A quimioterapia consistiu principalmente de cisplatina 60 a 100 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa no primeiro dia, associada com capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> por via oral duas vezes ao dia, durante 14 dias, ou

5-fluorouracila 1.000 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa nos primeiros cinco dias de cada ciclo. Se tolerada, todas as doses subsequentes de manutenção de 6 mg/kg de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) foram administradas ao longo de 30 minutos. Todas as infusões de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) foram administradas em 250 mL de solução salina normal no primeiro dia de cada ciclo. Quando utilizada a pré-medicação, consistiu em 4 mg de clorfeniramina e/ou 5 mg de hidrocortisona ou 5 mg de dexametasona, por infusão intravenosa durante 10 a 15 minutos. Os pacientes deveriam receber tratamento a cada três semanas por até oito ciclos.

DESFECHO PRIMÁRIO (SEGURANÇA)	DESFECHOS SECUNDÁRIOS (EFICÁCIA)
Avaliação de eventos adversos, principalmente das reações relacionadas à infusão e eventos cardíacos associados à infusão de 30 minutos de Herzuma <sup>®</sup> (trastuzumabe).	Taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.
População: todos os pacientes que receberam dose de ataque e pelo menos uma dose de manutenção de Herzuma <sup>®</sup> (trastuzumabe).	População: todos os pacientes que receberam a dose de ataque e as infusões de manutenção, ou apenas a dose de ataque.
N=123	N=128

Os eventos adversos foram coletados retrospectivamente a partir de registros médicos em um formulário padronizado, e os eventos cardíacos foram monitorados em todos os ciclos de tratamento, incluindo disfunção ventricular esquerda, arritmias, hipertensão, insuficiência cardíaca e cardiomiopatia.

O manejo dos eventos adversos ocorreu por prática-padrão e dependente da gravidade:

- Grau 1 – nenhuma intervenção;
- Grau 2 – medicação usada conforme necessário;
- Grau 3 ou 4 – a quimioterapia foi interrompida até a recuperação para a gravidade de grau 1.

Em seguida, a quimioterapia foi mantida em dosagens reduzidas, conforme necessário, enquanto o Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) foi mantido como de costume.

## RESULTADOS

No total, 128 pacientes com câncer gástrico avançado foram incluídos no estudo. Esse grupo incluiu cinco pacientes que receberam apenas terapia de ataque e foram designados como a população de eficácia. A população de segurança excluiu esses cinco pacientes e consistiu em 123 pacientes.

A idade média foi de 63 anos (20 a 87 anos), tendo 2/3 mais de 60 anos, e 80,5% eram homens. A maioria (79,7%) estava apresentando doença metastática pela primeira vez, quase 3/4 não passaram por cirurgia prévia e 60,2% tinham um sítio metastático.

A maioria dos pacientes apresentou bom desempenho com o tratamento (0-1: 96,1%), e 93,8% foram tratados com Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) em combinação com capecitabina/cisplatina.

Na mediana, foram realizados seis ciclos de tratamento com Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) + quimioterapia (variação entre 1-17) e a mediana de ciclos de manutenção utilizando o Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) como agente único foi de 3 ciclos (variação entre 0-61). No total, foram administrados 1.458 ciclos de tratamento (839 ciclos de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) + quimioterapia e 619 ciclos de manutenção apenas com Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe).

A maioria dos pacientes recebeu pré-medicação: 74 (57,8%) receberam corticosteroides com anti-histamínicos e 46 (35,9%) receberam apenas anti-histamínicos. Seis pacientes (4,7%) receberam apenas corticosteroides e dois pacientes (1,6%) não receberam pré-medicação.

### Resultados de segurança:

Em geral, foram observadas reações relacionadas à infusão (náusea e vômito) em 32 de 123 pacientes (26%), e todas as reações relacionadas à infusão foram relatadas durante o tratamento combinado de Herzuma® (trastuzumabe) + quimioterapia.

Não foram observados eventos adversos cardíacos.

A maioria dos eventos adversos teve intensidade leve a moderada (grau 1-2), e os eventos relatados com mais frequência foram anorexia e náusea, seguidos por vômito, fadiga, mucosite, neuropatia sensorial e síndrome mão-pé. A **figura 1** mostra todos os eventos adversos relatados no estudo. Os eventos foram gerenciáveis e nenhum paciente saiu do estudo devido a eventos adversos.

### Resposta tumoral e sobrevida:

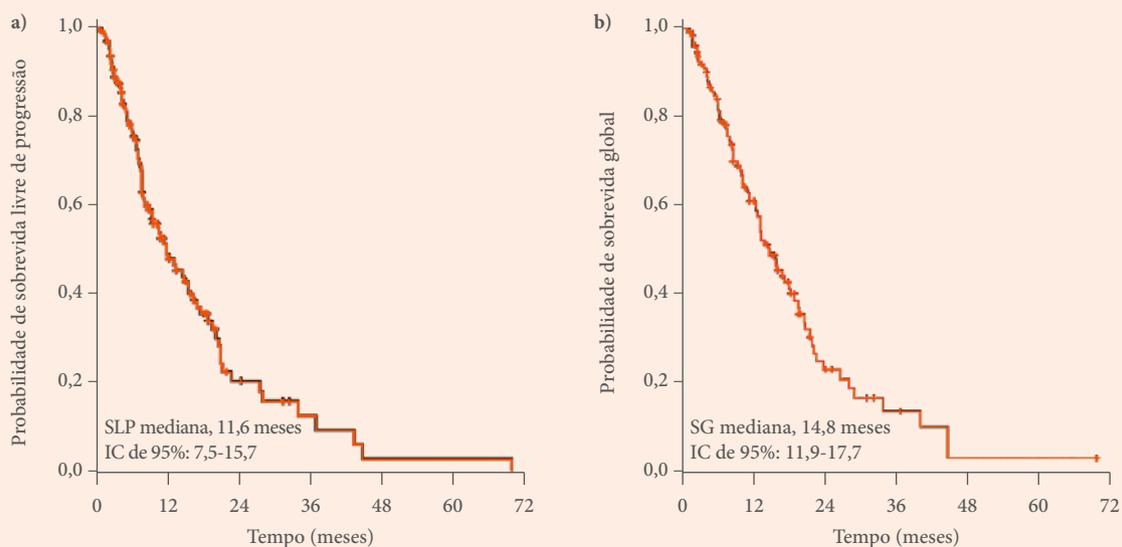
A taxa de resposta objetiva foi de 62,5% e incluiu seis respostas completas. O tempo médio de sobrevida livre de progressão foi de 11,6 meses (IC de 95%: 7,5 a 15,7 meses) (**Figura 2a**) e a sobrevida global mediana foi de 14,8 meses (IC de 95%: 11,9 a 17,7 meses).<sup>1</sup> (**Figura 2b**)

**FIGURA 1.** Eventos adversos por número de pacientes com infusão de manutenção de 30 minutos de Herzuma® (trastuzumabe) (N=123; população de segurança)

	Grau <sup>a</sup>			
	1	2	3	4
Eventos adversos hematológicos, n (%)				
Anemia	3 (2,4)	1 (0,8)	-	-
Leucopenia	-	3 (2,4)	3 (2,4)	-
Trombocitopenia	2 (1,6)	-	-	-
Outros eventos adversos, n (%)				
Anorexia	12 (9,8)	6 (4,9)	1 (0,8)	1 (0,8)
Náusea	11 (8,9)	8 (6,5)	2 (1,6)	2 (1,6)
Vômito	4 (3,3)	4 (3,3)	-	1 (0,8)
Fadiga	7 (5,7)	7 (5,7)	-	-
Mucosite	7 (5,7)	5 (4,1)	1 (0,8)	-
Neuropatia sensorial	8 (6,5)	4 (3,3)	1 (0,8)	-
Síndrome mão-pé	7 (5,7)	6 (4,9)	-	-
Pigmentação cutânea	4 (3,3)	1 (0,8)	-	-
Constipação	2 (1,6)	-	-	-
Soluço	-	1 (0,8)	-	-
Edema	2 (1,6)	-	-	-
Rouquidão	1 (0,8)	-	-	-

<sup>a</sup>Crítérios comuns de terminologia para eventos adversos do Instituto Nacional do Câncer (versão 4.03)

**FIGURA 2.** Curvas de Kaplan-Meier para (a) sobrevida livre de progressão e (b) sobrevida global (N=128; população de eficácia)



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

## CONCLUSÕES

- Em um total de 1.458 ciclos de tratamento, 26% dos pacientes apresentaram reações relacionadas com a infusão, a maioria das quais foi de intensidade leve a moderada.
- A grande maioria dos pacientes tolerou infusões de 30 minutos de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe), com manutenção da eficácia antitumoral.
- Esses dados sugerem que infusões rápidas de manutenção com Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) podem ser viáveis e podem oferecer maior conveniência do que infusões mais longas para pacientes com câncer gástrico.
- O estudo está sujeito a várias limitações, com destaque para o seu desenho retrospectivo e não comparativo, sem grupo controle. Dessa forma, quaisquer comparações devem, por necessidade, ser feitas indiretamente com outros estudos com diferentes populações e desenhos. Em estudos retrospectivos de revisão de registros de pacientes dessa natureza, existe um potencial de viés de informação, pois algumas informações de interesse podem não ter sido registradas. Além disso, não foram notificadas reações relacionadas com a infusão durante os ciclos de manutenção com o Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) como agente único e todas as reações relacionadas com a infusão (náuseas e vômitos) foram notificadas durante o tratamento combinado de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) e quimioterapia. Assim, as reações relacionadas à infusão (náusea e vômito) relatadas no presente estudo podem estar relacionadas ao 5-fluorouracila ou à cisplatina. Apesar dessas limitações, os achados representam uma ilustração útil do “mundo real” da segurança de infusões de manutenção de duração mais curta de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) em pacientes com câncer gástrico avançado e fornecem uma base para futuras investigações prospectivas de infusões mais curtas de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) nesse cenário.
- O estudo fornece um exemplo da prática clínica atual, mostrando que as infusões de manutenção de 30 minutos de Herzuma<sup>®</sup> (trastuzumabe) foram bem toleradas, tiveram um perfil de segurança aceitável e resultaram em eficácia sustentada em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo.

### Referência bibliográfica

Oh SY, Lee S, Huh SJ, Lee J, Kim ST, Park SH, et al. Safety and efficacy of trastuzumab administered as a 30-min infusion in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Mar;83(3):501-8.

**HERZUMA® (trastuzumabe). INDICAÇÕES:** HERZUMA® é indicado para tratamento de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. **CONTRAINDICAÇÕES:** HERZUMA® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** o perfil de segurança do HERZUMA® foi semelhante ao do produto de referência. Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe incluem: dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária. Foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Pacientes tratados com Herzuma® apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente. HERZUMA® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático ou para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina. Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com HERZUMA® concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. Ao administrar HERZUMA® a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico mesmo deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de HERZUMA® deve ser usada. **Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.** Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. A lactação deve ser evitada durante a terapia com HERZUMA®. Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de HERZUMA®. A segurança e a eficácia de HERZUMA® em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. A insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe e não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com HERZUMA® em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre HERZUMA® e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- $\alpha$  hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina. **REAÇÕES ADVERSAS:** nasofaringite, faringite, sinusite, rinite, infecção urinária, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia, neutropenia, alteração do peso, perda do apetite, insônia, tontura, cefaleia, parestesia, hipoestesia, disgeusia, lacrimejamento, conjuntivite, diminuição da fração de ejeção cardíaca, linfedema, dispneia, epistaxe, tosse, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, dispepsia, constipação, estomatite, eritema, rash, alopecia, síndrome da disestesia palmo plantar, artralgia, mialgia, astenia, fadiga, pirexia, toxicidade ungueal, entre outros. As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** É obrigatório avaliar o status HER2 antes de iniciar a terapia com HERZUMA®. **Câncer de mama:** uso semanal: dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos. A dose semanal de manutenção recomendada de HERZUMA® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Nos estudos clínicos o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes. **Câncer gástrico:** Uso a cada três semanas: dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Duração do tratamento: pacientes com câncer de mama metastático e pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com HERZUMA® até progressão da doença. Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença. Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa. Antes de aberto, HERZUMA® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação. A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução deve ser utilizada imediatamente e qualquer porção não utilizada descartada. A solução reconstituída não deve ser congelada. **APRESENTAÇÕES:** HERZUMA® 440 mg: um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção). 150 mg: um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado para solução injetável para infusão via intravenosa. **USO ADULTO. INFUSÃO VIA INTRAVENOSA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS: 1.9216.0002. Farm. Resp. Sung Ah Wang - CRF- SP nº80563. Data de revisão: 24/06/2019. "Para maiores informações, consulte a bula completa do produto." SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VPS00**

**HERZUMA® É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO TRASTUZUMABE OU A QUALQUER OUTRO EXCIPIENTE DA FÓRMULA. NÃO FORAM OBSERVADAS INTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE HERZUMA® E A MEDICAÇÃO UTILIZADA CONCOMITANTEMENTE NOS ESTUDOS CLÍNICOS. TRASTUZUMABE PODE AUMENTAR A EXPOSIÇÃO GLOBAL DE UM METABÓLITO DA DOXORRUBICINA, A D7D; ENTRETANTO, A BIOATIVIDADE DO D7D E O IMPACTO CLÍNICO DO AUMENTO DESSE METABÓLITO NÃO SÃO CLAROS.**



SERVIÇO DE INFORMAÇÕES BIOMM  
0800-0572466  
WWW.BIOMM.COM

