



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PERTUZUMAB**
EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METÁSTASICO, LOCALMENTE RECIDIVANTE O
IRRESECABLE

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria. En la actualidad se debe considerar la biología de la célula tumoral para establecer una clasificación. En función de la presencia de receptores hormonales en la célula tumoral, así como de la presencia o no de la proteína HER2, se establecen distintos tipos de cáncer de mama. En el cáncer HER2 [+] la célula tumoral sobreexpresa la proteína HER2. Para el cáncer HER2 + y que no presenta receptores para las hormonas (estrógenos ó progesterona) se estima una incidencia del 25% de los tumores de mama. El cáncer positivo para todo presenta receptores positivos para hormonas y también sobreexpresa la proteína HER2. Se estima que suponen un 12% de los cánceres de mama.

Los principales objetivos del tratamiento de la enfermedad metastásica son prolongar la supervivencia, disminuir la sintomatología y mantener o mejorar la calidad de vida. El tratamiento establecido para el cáncer de mama HER2 [+] localmente recidivante, irresecable o metastásico es un taxano más trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor HER2). Pertuzumab se ha de añadir a este tratamiento para potenciar la actividad contra el receptor HER2.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

Pertuzumab (Perjeta®) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico, localmente recidivante o irresecable.

Indicación formalmente aprobada: Tratamiento del cáncer de mama HER2 + metastásico o localmente recurrente no resecable, en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes que no hayan recibido tratamiento anti HER 2 ó quimioterapia previa para su enfermedad metastásica [04/03/2013].

Pertuzumab cuenta con un Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

Para evaluar la eficacia en la indicación clínica en cáncer de mama metastático se considera el EC pivotal Fase III CLEOPATRA. En la descripción de efectos adversos también se considera el EC abierto Fase II NEOSPHERE.

El EC CLEOPATRA es aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo: docetaxel + trastuzumab a los que se añade pertuzumab comparado con docetaxel + trastuzumab + placebo. Los pacientes incluidos presentaban cáncer de mama HER 2+ localmente recurrente irresecable o metastásico y cumplían que el tiempo entre la finalización del tratamiento quimioterápico y el diagnóstico metastasis era de 12 o más meses, con ECOG 0 ó 1. Los pacientes podían haber recibido tratamiento hormonal y/o tratamiento quimioterápico antes de la aleatorización. Se excluyó a pacientes con metástasis del SNC, con FEVI<50% y con otras condiciones médicas que pudieran limitar la capacidad del paciente de recibir el fármaco en estudio: hipertensión no controlada, angina inestable, historia de fallo cardiaco congestivo, infarto de



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PERTUZUMAB**
EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METÁSTASICO, LOCALMENTE RECIDIVANTE O
IRRESECCABLE

miocardio en los seis meses previos. La eficacia se cuantificó utilizando la supervivencia libre de progresión medida por evaluador independiente como parámetro primario de valoración. La supervivencia global era un parámetro secundario. Se incluyeron 808 pacientes, la mayoría presentaba ECOG 0. Se planteó el final del estudio cuando hubieran ocurrido 385 muertes, con dos análisis intermedios a las 165 y 267 muertes.

En el primer análisis intermedio se observó una supervivencia libre de progresión de 6,1 meses superior para el grupo de pertuzumab (12,4 meses con placebo frente a 18,5 meses con pertuzumab) y una mejora en la supervivencia global (23,6% de fallecimientos en el grupo de placebo frente a 17,2% en el grupo de pertuzumab). Los resultados fueron similares en el segundo análisis. En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2014 se han dado a conocer los resultados del final del estudio: la supervivencia libre de progresión fue similar a la de los análisis intermedios: 18,7 meses para el grupo de pertuzumab versus 12,4 meses para el grupo de placebo. Además se comunicó la supervivencia global (parámetro secundario) al final del estudio: 40,8 meses con placebo frente a 56,5 meses con pertuzumab. Desde julio de 2012 los pacientes del brazo de placebo pasaron a ser tratados con pertuzumab (48 pacientes).

Los efectos adversos en CLEOPATRA que aparecieron más frecuentemente con pertuzumab que con placebo fueron mucositis, rash, sequedad de la piel, diarrea y neutropenia febril incluida la más grave (grados 3-4). El edema periférico y el estreñimiento fue menos frecuente con pertuzumab.

En el estudio NEOSPHERE el número de efectos adversos graves fue similar en los brazos A, B y D (en todos estos brazos docetaxel formaba parte del tratamiento) y fue inferior en el grupo C (pacientes tratados con trastuzumab + pertuzumab). Los efectos adversos más frecuentes de cualquiera de los grados fueron alopecia, neutropenia, diarrea, náuseas, fatiga, rash y mucositis, mucho más frecuentes en los brazos con docetaxel (A, B y D) que en el libre de docetaxel (C) salvo la diarrea, que era similar en todos los brazos. La neutropenia y la neutropenia febril fueron los efectos adversos graves más frecuentes.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**:

El estudio CLEOPATRA muestra una supervivencia libre de progresión de 6,1 meses superior para el grupo de pertuzumab respecto a placebo en el primer análisis intermedio, con resultado similar en el segundo y al final del estudio (6,3 meses). Este dato final aún no se ha publicado, pero se ha comunicado en el Congreso de la ESMO 2014, al igual que el resultado de supervivencia global (parámetro secundario de valoración), que fue de 15,7 meses mayor para docetaxel + trastuzumab + pertuzumab frente a docetaxel + trastuzumab. Es decir, la adición de pertuzumab alarga en algo más de medio año la supervivencia libre de progresión y podría alargar más de un año la esperanza de vida de los pacientes con cáncer de mama HER2 + metastásico o localmente recurrente, no resecable.

- Criterio primario de **seguridad**:



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PERTUZUMAB**
EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METÁSTASICO, LOCALMENTE RECIDIVANTE O
IRRESECABLE

La adición de pertuzumab modifica poco el perfil y la frecuencia de efectos adversos de docetaxel + trastuzumab. Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados además con pertuzumab fueron diarrea, sequedad de la piel, alopecia, neutropenia febril, náuseas, fatiga, rash y mucositis. Al tratarse de una proteína, pertuzumab presenta riesgo potencial de producir reacciones inmunitarias en el organismo. La frecuencia de reacciones infusionales ocurridas durante el primer ciclo fue de un 13% en el grupo pertuzumab y de un 9,8% en el grupo de placebo.

- Criterio secundario de **conveniencia**:

Para seleccionar a las pacientes candidatas a este tratamiento es imprescindible la determinación adecuada del receptor HER2. Se debe hacer utilizando los test validados y han de ser realizados por un laboratorio especializado, que garantice los resultados. Pertuzumab se añade al tratamiento de trastuzumab y taxano, administrándose los tres mediante perfusión intravenosa, primero pertuzumab, seguido de trastuzumab y por último docetaxel. No se han observado interacciones entre estos tres fármacos.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste del pertuzumab es elevado, tiene un precio industrial notificado de 3.027 €/vial de 420 mg. El coste incremental de un tratamiento completo de 24 ciclos de pertuzumab frente a 15 ciclos del tratamiento estándar (medianas del estudio CLEOPATRA) sería de unos 90.000 €. El coste real para el SNS será inferior porque Perjeta® tiene precio financiado, además el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha firmado un acuerdo de techo de máximo gasto con el laboratorio farmacéutico durante dos años (hasta junio de 2016). Estos datos son confidenciales. El coste incremental real va a depender de si se alcanza este techo de gasto nacional.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PERTUZUMAB**
EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METÁSTASICO, LOCALMENTE RECIDIVANTE O
IRRESECABLE

DECISIÓN ADOPTADA:

PERTUZUMAB (PERJETA®) PARA TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2+ LOCALMENTE RECIDIVANTE, IRRESECABLE O METASTÁSICO.

Categoría D-1: SE INCLUYE en la GFT con recomendaciones específicas.

Se proponen las características de las pacientes candidatas a tratamiento con pertuzumab:

Siempre que exista indicación de tratamiento con quimioterapia,

1. En combinación con docetaxel y trastuzumab en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo anti HER 2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, con ECOG 0 ò 1 y con una FEVI comprobada > 50%.
2. En caso de haber recibido tratamiento previo en adyuvancia o neoadyuvancia siempre que la recaída sea a partir de los 12 meses de finalizada la adyuvancia. Se valorará el beneficio del tratamiento con pertuzumab cuando la recaída sea entre el mes 6 y 12.
3. En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel sería razonable la utilización de pertuzumab con trastuzumab y paclitaxel.

Las pacientes que no sean candidatas a tratamiento con quimioterapia no lo serán tampoco para pertuzumab.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

Basado en el Informe:

PERTUZUMAB: Llanos García MT, García Jiménez V. Cáncer de mama metastático HER2 positivo localmente recidivante o irreseccable (informe para la CEMAI). Fecha: Octubre 2014.