

# PERTUZUMAB

**Cáncer de Mama metastásico HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastático.**  
**Informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto – Servicio de Salud del Principado de Asturias**  
**Octubre 2014**

## ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	pág 1
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	pág 1
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	pág 2-5
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	pág 5-6
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	pág 6-15
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	pág 15-22
7.- AREA ECONÓMICA	pág 23-26
9.- AREA DE CONCLUSIONES	pág 26-29
10.- BIBLIOGRAFÍA	pág 29-30

**Citar este informe como:** M<sup>a</sup> Teresa Llanos García, Virginia García Jiménez a partir del original del Grupo Génesis de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) elaborado por: Pilar Prats Oliván, Raúl Diez Fernández, Eduardo Lopez Briz, M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes, Vicente Arocas, Ana Clopés, Francesc Puigventós, Pere Ventayol, con fecha 06/05/2013

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Pertuzumab

**Indicación clínica solicitada:** Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

**Autores / Revisores:** M<sup>a</sup> Teresa Llanos García, Virginia García Jiménez

**Tipo de informe:** Adaptado del informe realizado por Pilar Prats Oliván, Raúl Diez Fernández, Eduardo Lopez Briz, M<sup>a</sup> Dolores Fraga Fuentes, Vicente Arocas, Ana Clopés, Francesc Puigventós, Pere Ventayol. Grupo Génesis, Mayo 2013.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** ninguno.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI).

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Pertuzumab**Nombre comercial:** Perjeta®**Laboratorio:** Roche Registration Limited**Grupo terapéutico:** Otros Citostáticos: Anticuerpos monoclonales Código ATC: L01XC13**Vía de administración:** Intravenosa**Tipo de dispensación:** Hospitalaria**Información de registro:** centralizada por la EMA**Tabla 1. Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	PVL	PVL IVA
Perjeta® 420 mg concentrado para solución para perfusión	1	012091	3.027 €	3.148,08

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****Tabla 2. Descripción del problema de salud**

Definición	<p>El cáncer de mama es el tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria. Cuando las células tumorales proceden del tejido glandular de la mama y tienen capacidad de invadir los tejidos sanos de alrededor y de alcanzar órganos alejados e implantarse en ellos, hablamos de cáncer de mama.</p> <p>En función de la presencia de receptores hormonales en la célula tumoral, así como de la presencia o no de la proteína HER2, se pueden considerar los siguientes tipos de cáncer de mama:</p> <p>1.- Con receptores hormonales [+] para estrógenos y progesterona. Suponen el 66% de todos los cánceres de mama y son más característicos de las mujeres postmenopáusicas.</p> <p>2.- HER2 [+]. La célula tumoral sobreexpresa la proteína HER2 y no contiene receptores para las hormonas (estrógenos ó progesterona). Su incidencia estimada es del 25% de los tumores.</p> <p>3. – Triple negativo. La célula tumoral no posee receptores para hormonas ni tiene sobreexpresión de la proteína HER2. Su incidencia es proximadamente del 15% de todos los cánceres de mama.</p> <p>4.- Positivos para todo, receptores positivos para hormonas y también sobreexpresa la proteína HER2. Se estima que suponen un 12% de los cánceres de mama<sup>1</sup>.</p>
------------	--

Principales manifestaciones clínicas	<p>En las fases precoces de la enfermedad, el cáncer de mama no suele producir ningún tipo de síntoma. Por eso cuando se diagnostica en estadios iniciales es porque la mujer participa en programas de cribado o porque se ha realizado una mamografía de control, como seguimiento de otro problema distinto en la mama.</p> <p>Los síntomas más frecuentes por los que la mujer acude al médico son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición de un nódulo en la mama que previamente no existía.</li> <li>• Dolor en la mama a la palpación.</li> <li>• Cambio de tamaño de alguna de las mamas.</li> <li>• Irregularidades en el contorno.</li> <li>• Menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos.</li> <li>• Alteración en la piel de la mama como: úlceras, cambios de color y aparición de lo que se denomina piel de naranja (por su aspecto similar a la piel de dicha fruta).</li> <li>• Cambios en el pezón, como puede ser la retracción del mismo (hundimiento).</li> <li>• Aparición de un nódulo en la axila.</li> <li>• Existen otros síntomas como son el cansancio o el dolor óseo localizado, que pueden aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad<sup>1</sup>.</li> </ul>
Incidencia y prevalencia	<p>Su incidencia es de 1,67 millones de casos diagnosticados en 2012 según el último informe de GLOBOCAN 2012.<sup>19</sup> En la actualidad es el tumor más frecuente en la población femenina tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En España se diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa el 25% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. Supone la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres con 6.314 fallecimientos en 2011. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual<sup>1,16</sup></p>
Evolución / Pronóstico	<p>La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%). La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor es del 82,8% en nuestro país, por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia.</p> <p>Igual que para la incidencia, la mortalidad por cáncer de mama en España es de las más bajas dentro de estos últimos: la tasa ajustada en 2002 es de 15,9 fallecimientos/100.000 h/año. En España fallecen unas 6000 mujeres al año por cáncer de mama, lo que representa el 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país, y el 3,3% del total de muertes entre las mujeres. La edad media al fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años<sup>1</sup>.</p>

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Los principales objetivos del tratamiento de la enfermedad metastásica son prolongar la supervivencia, disminuir la sintomatología y mantener o mejorar la calidad de vida.

Para la enfermedad recurrente o metastásica las guías del NCCN recomiendan lo siguiente<sup>2</sup>:

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 3.2014**  
**Invasive Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Breast Cancer Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER<sup>1</sup>**

**Preferred single agents:**

**Anthracyclines**

- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

**Taxanes**

- Paclitaxel

**Anti-metabolites**

- Capecitabine
- Gemcitabine

**Other microtubule inhibitors**

- Vinorelbine
- Eribulin

**Other single agents:**

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- ixabepilone

**Chemotherapy combinations:**

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab<sup>2</sup>

**Preferred first-line agents for HER2-positive disease:**

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel

**Other first-line agents for HER2-positive disease:**

**Trastuzumab alone or with:**

- Paclitaxel ± carboplatin
- Docetaxel
- Vinorelbine
- Capecitabine

**Preferred agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:**

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

**Other agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:**

- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents<sup>3</sup>

En la información recogida en UptoDate<sup>3</sup> para pacientes con cáncer de mama metastático con sobreexpresión del HER2 sin tratamiento previo, se recomienda la asociación de trastuzumab con pertuzumab y taxano. También se recomienda este tratamiento en pacientes que progresan tras un tratamiento con trastuzumab, si la recaída se produce a partir de los 6 meses de finalizado el tratamiento. Esta última es una indicación no autorizada en la ficha técnica.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No existen alternativas para comparar. Se trata de un fármaco que se añade a la terapia actual contra el receptor HER2 trastuzumab, no pudiendo sustituirlo pues se obtiene una potenciación con el uso combinado de ambos fármacos.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico HER2 (subdominio II), bloqueando así la heterodimerización de este receptor con otras proteínas de la misma familia, incluyendo EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia de este bloqueo, se inhiben las dos principales vías de señalización intracelulares: MAP y PI3K, dando lugar a la inhibición del crecimiento y a la apoptosis celular. Además pertuzumab produce citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC)<sup>4</sup>.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

EMA<sup>4</sup>: (04/03/13). 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.

FDA<sup>5</sup>: (06/08/2012)

-Tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 +, en combinación con trastuzumab y docetaxel, en pacientes que no hayan recibido previamente terapia anti HER 2 ó quimioterapia para enfermedad metastásica.

-En combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER-2 localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio inicial (con diámetro tumoral mayor de 2 cm o nódulos positivos) como parte del tratamiento completo del estadio inicial. Esta indicación se basa en la demostración de mayor tasa de respuesta completa, aunque no existen datos que demuestren un mayor intervalo de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

La dosis inicial es de 840 mg administrados en infusión intravenosa de 60 minutos, seguidos de una dosis de 420 mg cada 3 semanas, en infusión de 30-60 minutos.

En caso de que por algún motivo haya que retrasar la administración del siguiente ciclo, y transcurran más de seis semanas desde el ciclo previo, habrá que administrar de nuevo la dosis de carga de 840 mg; si transcurren menos de seis semanas entre ciclos se puede reanudar con la dosis de mantenimiento de 420 mg.

La solución para infusión deberá prepararse utilizando una técnica aséptica. El contenido del vial se diluirá en 250 ml de suero fisiológico 0,9%. La solución se administrará de manera inmediata. En caso de no utilizarse inmediatamente, podrá ser almacenada entre 2°C-8°C hasta 24h.

Tras pertuzumab se administrará trastuzumab, con una dosis de carga de 8 mg/kg en el primer ciclo, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas, diluido en 250 ml de suero fisiológico 0,9%, y en perfusión intravenosa de 90 minutos. Si se tolera bien, las dosis posteriores se podrían administrar en infusión de 30 minutos. Finalmente se administrará el docetaxel, a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, subiendo a 100 mg/m<sup>2</sup> según tolerancia, cada 3 semanas, diluido en 250 ml de suero fisiológico 0,9% o glucosado 5% (concentración < 0,74 mg/ml), y en perfusión intravenosa de 1h.

La determinación adecuada del receptor HER2 es fundamental para seleccionar a los pacientes candidatos a este tratamiento.

Pertuzumab sólo ha demostrado beneficio clínico en pacientes con cáncer de mama HER2+ evidenciado con una valoración de 3+ IHC por Dako Herceptest<sup>TM</sup> (test basado en técnicas inmunohistoquímicas de bloques tumorales fijados) ó FISH 2+ por Dako HER2 FISH PharmDx<sup>TM</sup> (test basado en la hibridación in situ por técnicas de fluorescencia). Estos test deben ser realizados por un laboratorio especializado, que garantice la validación de los procedimientos de valoración<sup>4</sup>.

**4.4 Utilización en poblaciones especiales.**

-Pediatría: no se recomienda Perjeta a pacientes menores de 18 años porque no se dispone de información sobre su eficacia en este grupo de edad.

-Mayores de 65 años: Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de pertuzumab en pacientes ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia de pertuzumab entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años de edad y pacientes adultas < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos en pacientes > 75 años de edad.

-Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis de pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en

pacientes con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles.

-Pacientes con insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y la eficacia de pertuzumab en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis<sup>4</sup>.

#### 4.5 Farmacocinética.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado sobre 481 pacientes, la mediana de aclaramiento de pertuzumab fue de 0,24 L/día. La semivida de eliminación fue de 18 días. Con las dosis autorizadas la concentración sérica estacionaria se alcanzaba después de la primera dosis de mantenimiento.

No se observaron diferencias en la farmacocinética del pertuzumab en función de la edad, raza y sexo.

Los niveles basales de albúmina sérica y el peso magro corporal ejercieron una influencia mínima sobre los parámetros farmacocinéticos, por lo que no son necesarios ajustes de dosis en caso de alteraciones en algunos de estos dos parámetros.

No se observaron interacciones con trastuzumab ni con docetaxel.

No se ha desarrollado ningún estudio acerca de la influencia de la función renal sobre la farmacocinética del pertuzumab, sin embargo, basándose en los resultados del estudio farmacocinético señalado anteriormente, no se ha observado relación entre la exposición a pertuzumab en el rango de Clcr 27-244 ml/min<sup>4</sup>.

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para evaluar la eficacia en la indicación clínica aprobada por la EMA (cáncer de mama metastático) se consideran el EC pivotal CLEOPATRA<sup>6,7</sup>, y el EC abierto Fase II BO17929<sup>8</sup>. En la descripción de efectos adversos también se considera el EC abierto Fase II NEOSPHERE<sup>9</sup>, que consta de 4 brazos: trastuzumab+docetaxel, pertuzumab+trastuzumab+docetaxel, pertuzumab+trastuzumab y pertuzumab+docetaxel, pero evalúa la eficacia del tratamiento en neoadyuvancia y en pacientes sin enfermedad metastásica.

También se aportan datos que se extraen del informe EPAR de la EMA<sup>10</sup> y de la ficha técnica de la FDA<sup>5</sup>.

Existen EC adicionales que han dado lugar a la aprobación por la FDA de la indicación en neoadyuvancia (NEOSPHERE, TRYPHAENA) pero cuyos datos de eficacia no se describen pues es una indicación no autorizada en nuestro país.

#### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 3. Variables empleadas en el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA <sup>6</sup>		
EFICACIA	Descripción	Variable intermedia o final
Resultado principal: Supervivencia libre de progresión medida por evaluador independiente.	Supervivencia libre de progresión medida por un revisor independiente según criterio RECIST versión 1,0. Medido cada 9 semanas.	Subrogada
Resultados secundarios: Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde la randomización a la muerte por cualquier causa.	Variable final
Supervivencia libre de progresión medida por evaluador investigador	Supervivencia libre de progresión medida por el investigador según criterio RECIST versión 1,0. Medido cada 9 semanas.	Subrogada
Respuesta Objetiva	Tasa de respuesta objetiva medida por un investigador independiente, respuesta completa o parcial.	Subrogada
Duración de la respuesta	Duración de la respuesta objetiva medida por un investigador independiente.	Subrogada



## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### Datos relacionados con el EC CLEOPATRA<sup>6</sup>

**Tabla 4. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med* 2012; 366:109-19 e informes CDER y EPAR**

-Nº de pacientes: 808 pacientes.  
 -Diseño: Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: el grupo activo recibió pertuzumab (840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas) +trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m<sup>2</sup>) y el grupo control, placebo +trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m<sup>2</sup>).  
 -Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama HER 2+ (confirmado por laboratorio central, mediante inmunohistoquímica (IHC3+) o fluorescencia (FISH≥2)), localmente recurrente irreseccable o metastásico. Edad ≥18 años, FEVI ≥ 50%, ECOG performance status de 0 ó 1. Los pacientes podían haber recibido tratamiento hormonal antes de la randomización. Así mismo los pacientes podían haber recibido tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante con o sin trastuzumab, antes de la randomización,  
 -Criterios de exclusión: Pacientes que hayan recibido otros tratamientos para el cáncer de mama metastásico diferentes a los señalados en los criterios de inclusión. Menos de 12 meses entre la finalización del tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante y el diagnóstico de cáncer de mama metastásico (MBC). Metástasis del SNC. Exposición previa a doxorubicina por encima de la dosis máxima acumulada (360 mg/m<sup>2</sup>) o equivalente (epirubicina >720mg/m<sup>2</sup>). Descenso de la FEVI<50% durante o después del tratamiento previo con trastuzumab y 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 miocardio en los seis meses previos, etc).  
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. El nº de eventos estimado necesario para obtener una mejora de un 33% (HR= 0,75) en la mediana de la variable principal del estudio (supervivencia libre de progresión evaluada por un revisor independiente asumiendo que en el grupo control es 10,5 meses y se mejora a 14 con la adición de pertuzumab) con una potencia de un 80%, era de 381. En el caso de la supervivencia global, el nº de eventos necesarios para detectar una mejora de un 33% entre los dos grupos, con una potencia de un 80%, era de 385.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pertuzumab+trastuzumab +docetaxel (IC95%) N (402)	Placebo+trastuzumab+ docetaxel (IC95%) N (nº 406)	Hazard ratio (HR)(IC 95%)	p
Resultado principal (mediana) -Supervivencia libre de progresión evaluada por un revisor independiente(PFS)	18,5 meses (15,23)	12,4 meses (10,13)	0,62(0,51 a 0,75)	<0,001
Resultados por subgrupos -Pacientes que han recibido trastuzumab adyuvante o neoadyuvante previamente(n=88)	16,9 meses	10,4 meses	0,62(0,35 a 1,07)	ns(>0,05)
-Pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante sin trastuzumab (n=288)	21,6 meses	12,6 meses	0,60(0,43 a 0,83)	<0,05
Resultados secundarios de interés -Supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores (mediana)	18,5 meses	12,4 meses	0,65(0,54 a 0,78)	<0,001
Supervivencia global(% muertes)* -Seguridad**	17,2%	23,6%	0,64(0,47 a 0,88)	p= 0.0053

\*Análisis provisional tras 165 eventos (43% del número requerido para el análisis final). El análisis de supervivencia global se muestra en las tablas 6 y 7.

\*\*Ver resultados en el punto 6. Evaluación de la seguridad.

Ver figura 1 de Supervivencia Libre de Progresión

**Tabla 5. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med* 2012; 366:109-19. Continuación**

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N (402)</b>	<b>Placebo+trastuzumab+docetaxel N (406)</b>	<b>RRR (IC 95%)</b>	<b>RAR(IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
<i>Resultado principal</i>  -Supervivencia libre de progresión evaluada por un revisor independiente*	191 progresan (47,5%)	242 progresan (59,6%)	-20,3%(-30,0 a -9,2)	12,1 % (5,3 a 18,9%)	9 (6 a 19)
<i>Resultados secundarios de interés</i> -Supervivencia global*	69 fallecimientos (17,2%)	96 fallecimientos (23,6%)	-27,4% (-45,0 a -4,3)	6,5% (0,9 a 12%)	16 (9 a 112)
-Tasa de respuesta objetiva	80,2%	69,3%		-10,9% (-4,2% a -17,5%)	
*Análisis interino tras 165 eventos (43% del número requerido para el análisis final). El análisis de supervivencia global se muestra en las tablas 6 y 7.					



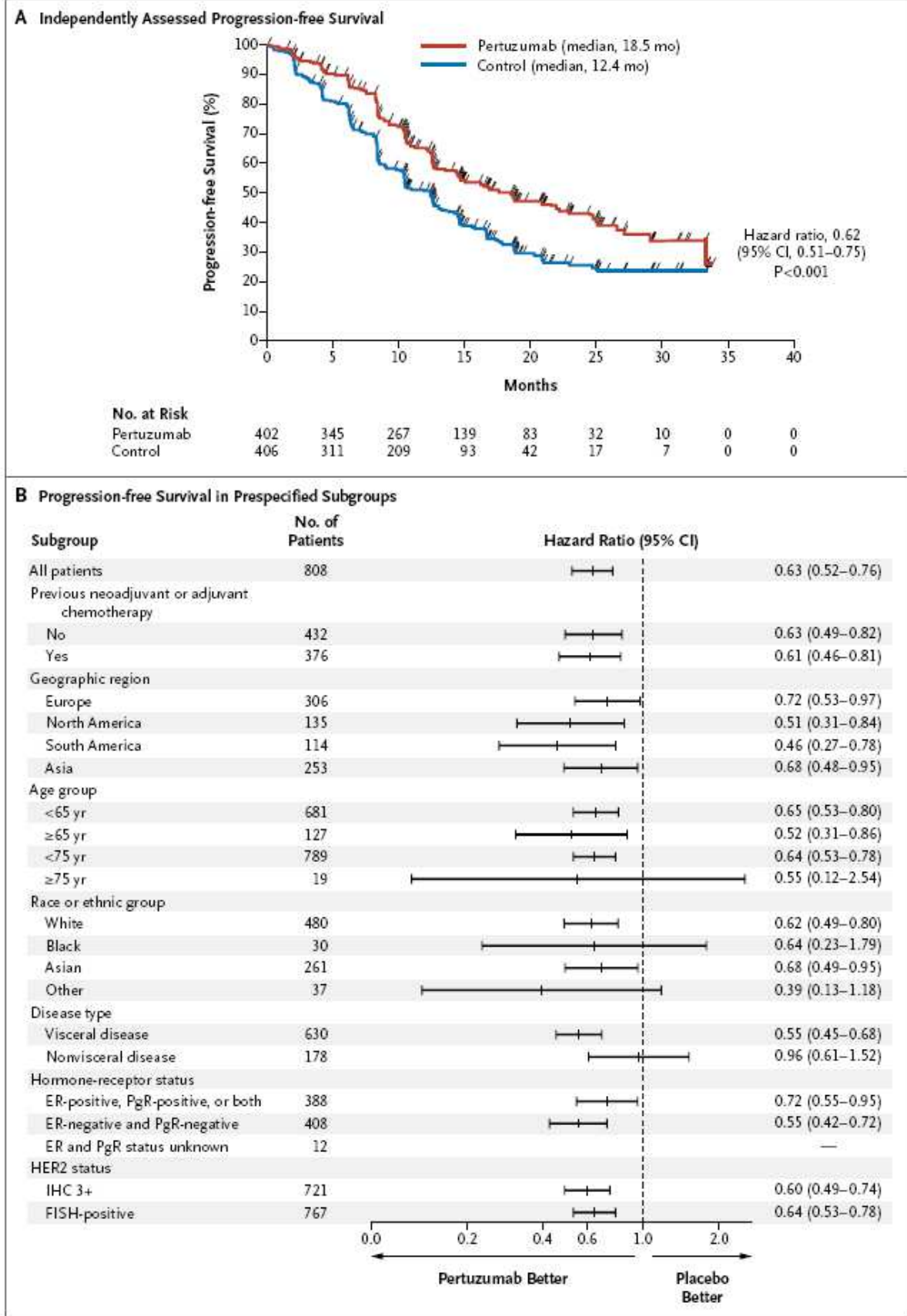


Figura 1. Supervivencia libre de progresión. Estudio CLEOPATRA. Datos del 1<sup>er</sup> análisis

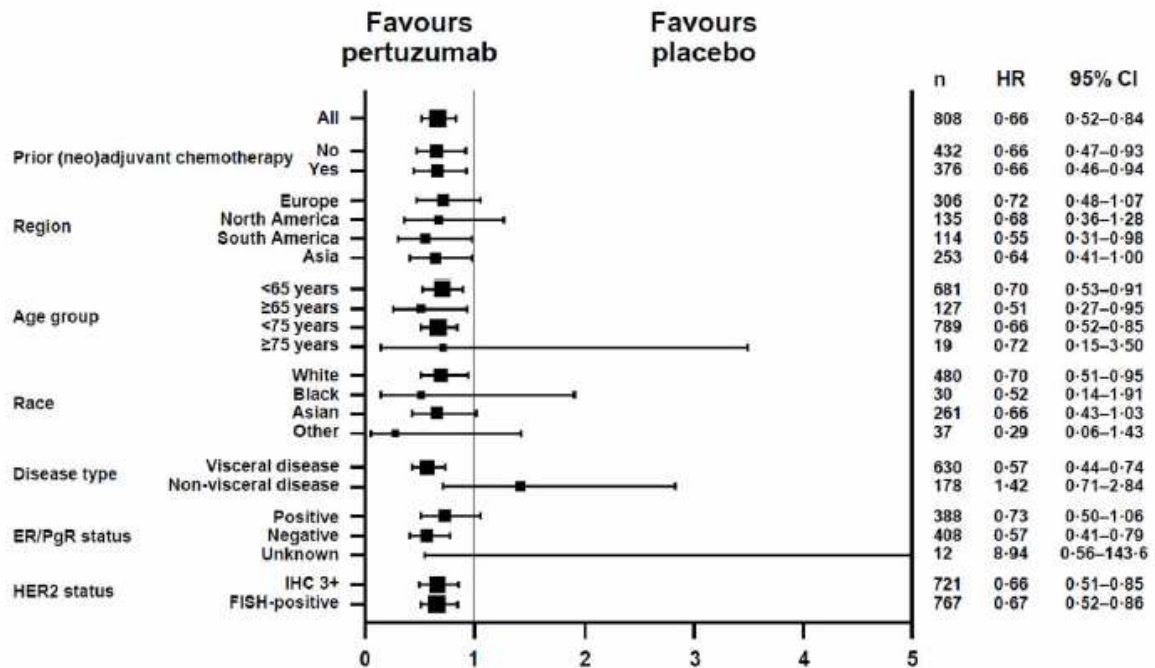
Posteriormente se han actualizado los datos del estudio CLEOPATRA con punto de corte 14 de Mayo 2012; están en consonancia con los obtenidos en el primer análisis efectuado.

**Tabla 6. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study<sup>7</sup>. CLEOPATRA Study Group. *Lancet Oncol.* 2013 May; 14(6): 461-471**

<b>Resultados</b>				
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (IC95%) N (402)</b>	<b>Placebo+trastuzumab+docetaxel (IC95%) N (nº 406)</b>	<b>Hazard ratio (HR)(IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Resultado principal (mediana)</b>  -SLP Pacientes que han recibido trastuzumab adyuvante o neoadyuvante previamente(n=88)			0,68(0,30 a 1,55)	ns(>0,05)
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores (mediana)	18,7 meses	12,4 meses	0,69(0,58 a 0,81)	<0,001
Supervivencia global(% muertes)*	113 (28,1%)	154 (37,9%)	0,66(0,52 a 0,84)	p= 0.0008
-Seguridad**				

\*Análisis final de supervivencia global. Hasta el momento de recogida de datos (14 Mayo) se produjeron 267 muertes.  
\*\*Ver resultados en el punto 6. Evaluación de la seguridad.

**Supervivencia global**



Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador

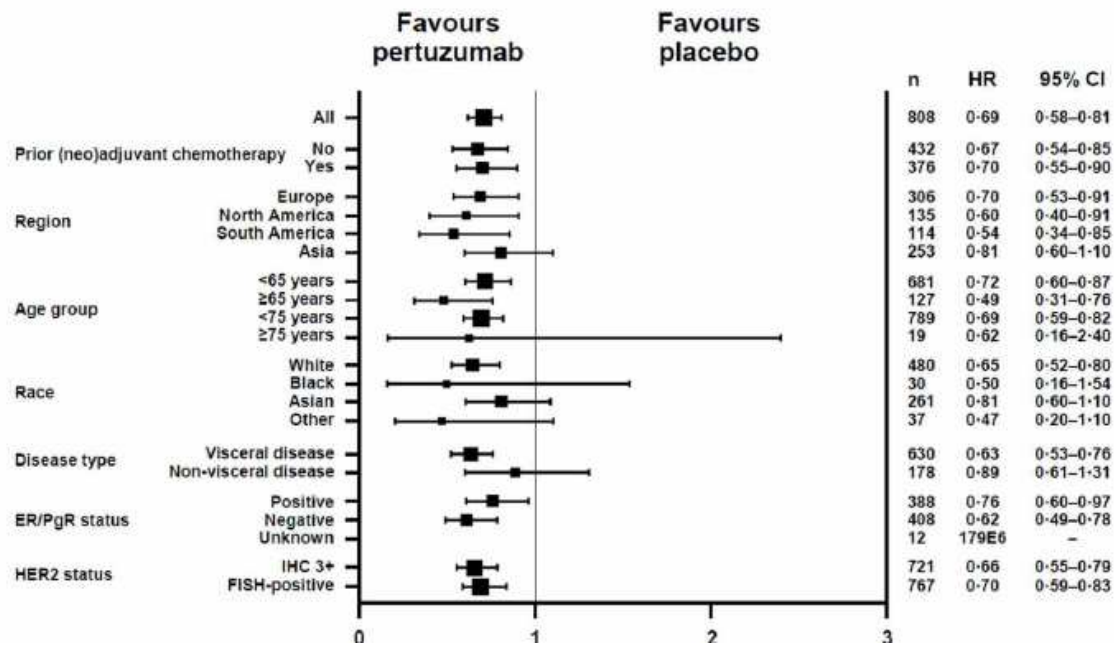
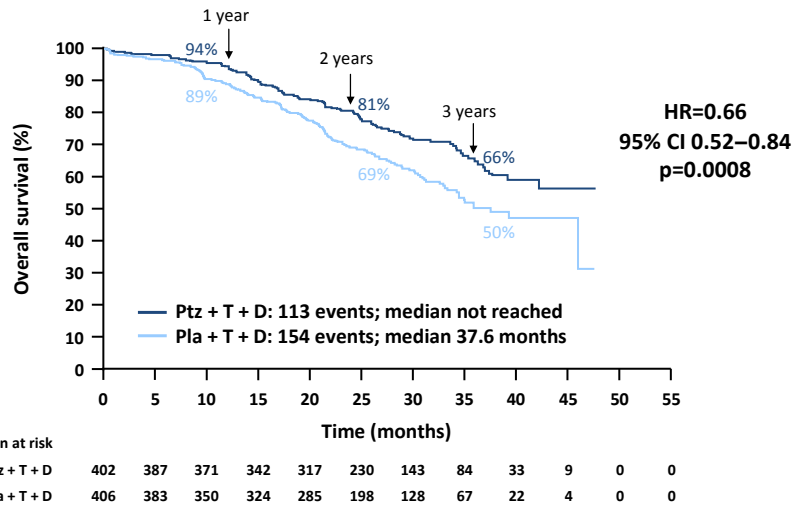


Tabla 7. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomized Phase 3 study. CLEOPATRA Study Group. *Lancet Oncol.* 2013 May; 14(6): 461-471

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N (402)	Placebo+trastuzumab+docetaxel N (406)	HR (IC 95%)	p	NNT
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Supervivencia global	NA	37,6 meses	<b>0,66 (0,52-0,84)</b>	<b>0,0008</b>	
- Supervivencia 1año	94,4%	89,0%			20
- Supervivencia 2años	80,7%	69,4%			8
- Supervivencia 3años	65,8%	50,4%			6
NA= no alcanzada Ver figura 2.					

El informe de la EMA describe que los resultados de supervivencia global en los diferentes subgrupos son consistentes con los del global de la población por ITT, excepto en el subgrupo de enfermedad no visceral, donde el HR= 1,42. Lo justifica por el bajo número de muertes producidas (33 pacientes fallecidos, 18,5% del subgrupo),

## Kaplan-Meier curves of the confirmatory overall survival analysis



Stopping boundary for concluding statistical significance at this second interim analysis was  $p \leq 0.0138$   
D, docetaxel; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab

12

### Análisis de calidad de vida

Se realizó una evaluación de la calidad de vida en el estudio CLEOPATRA (Cortes J et al<sup>11</sup>), mediante el cuestionario FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) questionnaire). El tiempo medio hasta deterioro de la calidad de vida fue de 18,3 frente a 18,4 semanas (HR 0,97;  $p = 0,7161$ ), estadísticamente no significativo. Los autores también sugieren que existe un retraso en la aparición de deterioro de los síntomas y funciones relacionados con el cáncer de mama en el grupo tratado con pertuzumab (18,3 frente a 6,7 semanas; HR 0,77;  $p = 0,0061$ ), pero se trata de datos de un análisis exploratorio post hoc

### Datos del EC BO17929 en pacientes que progresan a trastuzumab

#### Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 28:1138-44 BO17929<sup>12</sup>

-Nº de pacientes: 66 pacientes  
 -Diseño: Fase II, abierto, de un solo brazo  
 -Tratamiento: Trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg seguido de dosis de 2 mg/kg semanales o dosis de carga de 8 mg/kg seguido de dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas) + Pertuzumab (dosis de carga de 840 mg seguido de dosis de mantenimiento de 420 mg cada 3 semanas). En el primer ciclo el trastuzumab y la dosis de carga de pertuzumab se administraron en días consecutivos, pero en el resto de ciclos se administraron los dos fármacos en el mismo día (primero se infundió el trastuzumab). El periodo de tratamiento fue de 8 ciclos (24 semanas), pero si los pacientes se mantenían libres de progresión podían continuar con el tratamiento.  
 -Criterios de inclusión: mujeres  $\geq 18$  años, con diagnóstico de cáncer de mama HER2 +, con al menos una lesión medible de acuerdo a los criterios RECIST, que hubieran recibido menos de 3 líneas de quimioterapia previas (dosis acumulada de doxorubicina  $< 360 \text{ mg/m}^2$ ), con una FEVI  $\geq 55\%$ , y que hubieran progresado durante un tratamiento previo con trastuzumab para **cáncer de mama metastásico**. El tratamiento de estudio debía iniciarse  $\geq 4$  semanas después de cualquier tratamiento de radioterapia o cirugía previa, tras la total recuperación y de 4 a 9 semanas después de la última dosis de trastuzumab.  
 -Criterios de exclusión: tratamiento previo con otros anticuerpos monoclonales diferentes al trastuzumab, enfermedad cardíaca, FEVI  $\leq 50\%$  durante tratamiento previo con trastuzumab o insuficiencia cardíaca. Metástasis cerebrales, enfermedad sistémica, otros tumores en los 5 años anteriores, VIH, hepatitis B, hepatitis C. Embarazo, lactancia o no utilización de los métodos anticonceptivos apropiados.  
 -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.  
 -Pérdidas: ninguna

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	N=66
---------------------------------	------

<p><i>Resultado principal</i></p> <p>-Tasa de respuesta objetiva (ORR):</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Respuesta completa confirmada (CR) (IC 80%<sup>†</sup>)</i> <i>Respuesta parcial (PR) (IC 80%)</i></p> <p>-Tasa de beneficio clínico (CBR)*</p>	<p>24,2%</p> <p>5(7,6%) (3,7 a 13,6) 11(16,7%) (10,9 a 24,1)</p> <p>50%</p>
<p><i>Resultados secundarios de interés</i></p> <p>-Duración de la respuesta</p> <p>-Tiempo hasta la respuesta</p> <p>-Tiempo hasta la progresión (TTP)**</p> <p>-Supervivencia libre de progresión (PFS)***</p>	<p>5,8 meses (2,9 a 15,3 meses)</p> <p>2,6 meses (1,1 a 8,6 meses)</p> <p>3,9 meses (0,9 a 17 meses)</p> <p>5,5 meses (0,9 a 17 meses)</p>
<p><sup>†</sup>Debido al limitado tamaño de la muestra, se estableció como nivel de significación: p=0,1 para obtener una estimación de la actividad del tratamiento estudiado. Por ello se muestra el IC 80%.</p> <p>*Número total de respuestas objetivas mas enfermedad estable (SD) durante más de 6 meses</p> <p>**Tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de la medicación a estudio, hasta la primera evidencia de progresión de la enfermedad (PD)</p> <p>***Tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de la medicación a estudio, hasta la primera evidencia de progresión o muerte, independientemente de la causa.</p>	

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio CLEOPATRA evalúa la eficacia y seguridad de la triple combinación pertuzumab+trastuzumab+docetaxel frente a la doble terapia trastuzumab+docetaxel. Los dos brazos de tratamiento están bien balanceados. Se trata de un estudio de superioridad, aleatorizado mediante un sistema interactivo de voz, y estratificación según la región geográfica del paciente y el tratamiento previo recibido. El número de pacientes incluidos en el estudio (808) es suficiente según la definición del tamaño muestral y diferencia en PFS (el n° de eventos estimado necesario para obtener una mejora de un 33% (HR= 0,75) en la mediana de la variable principal del estudio (supervivencia libre de progresión evaluada por un revisor independiente asumiendo que en el grupo control es 10,5 meses y se mejora a 14 con la adición de pertuzumab). Se realizan dos análisis de supervivencia global, tras alcanzar 165 eventos (43% del n° de eventos preespecificado para el análisis final) y a los 30 meses. El análisis de la PFS, OS, y tasa de respuesta objetiva se realizó en la población por intención de tratar. Es un estudio doble ciego, en el que la variable principal de eficacia (PFS) es evaluada por un revisor independiente.

Los efectos adversos se evaluaron de manera descriptiva en todos aquellos pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del fármaco a estudio. Aunque se evalúan de manera descriptiva los efectos adversos en todos los pacientes, no se realiza ningún análisis estadístico de las diferencias de reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento.

En su conjunto se considera que el estudio presenta una calidad adecuada para evaluar la eficacia del fármaco.

El estudio BO17929, es un ensayo en fase II, cuyas principales limitaciones hacen referencia al diseño del estudio, pues se trata de un ensayo abierto, de un solo brazo, con un escaso número de pacientes.

**B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

En el ensayo CLEOPATRA el comparador del pertuzumab es placebo, lo que parece razonable, al no existir un equivalente terapéutico para esta indicación en la actualidad. El tratamiento concomitante con el que se estudia: docetaxel + trastuzumab, es uno de los estándares actuales de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER-2+, junto a paclitaxel (semanal o cada 21 días) + trastuzumab. En el estudio pivotal de trastuzumab los pacientes debían haber recibido previamente taxanos y antraciclinas en adyuvancia o en enfermedad metastásica aunque posteriormente esto se ha ido eliminando en la práctica clínica.

Las pautas de tratamiento ensayadas son las utilizadas habitualmente en la práctica clínica, y la pauta de pertuzumab es la recomendada en la ficha técnica del fármaco aprobado por la FDA.

Si consideramos las características de los pacientes incluidos en el estudio, cabría destacar que la gran mayoría de pacientes presentan un ECOG de 0, lo que podría no reflejar la realidad de las pacientes candidatas a ser tratadas.

La variable principal del estudio es la PFS. Se trata de una de las variables que puede presentar sesgo pero es analizada por un revisor independiente. El empleo de PFS como variable subrogada sigue siendo de discusión en el cáncer de mama.

Por otra parte, tan sólo 88 pacientes recibieron trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia, por lo que la población del estudio se aleja un poco de la realidad, dado que el estándar actual de tratamiento incluye el trastuzumab, por lo que una gran mayoría de los pacientes candidatos a este tratamiento habrán recibido trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia. Además, en este subgrupo de pacientes, si bien se produjo una reducción del riesgo (HR= 0,68), ésta no fue estadísticamente significativa (IC95% 0,30 a 1,55).

**C. Relevancia clínica de los resultados**

Los resultados del estudio CLEOPATRA muestran que la adición de pertuzumab a la doble terapia de trastuzumab+docetaxel mejora de manera estadísticamente significativa la PFS. El beneficio en supervivencia queda demostrado tras el segundo análisis realizado a los 30 meses.

Los dos únicos subgrupos de pacientes en los que los resultados no se muestran significativos son: en pacientes mayores de 75 años, en las que HR=0,62 (IC 95% 0,16 a 2,40), lo que podría deberse en parte al escaso número de pacientes (n=19); y en pacientes sin afectación visceral (n=178), en las que HR=0,89 (IC 95% 0,61 a 1,31).

Tampoco hubo mejoría clínica significativa en la variable principal en aquellas pacientes que habían recibido previamente trastuzumab adyuvante o neoadyuvante (HR=0,68(0,30 a 1,55)), como se vio en un análisis exploratorio posterior.

De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio, los resultados del mismo no serían aplicables a pacientes con metástasis cerebrales o con problemas cardíacos.

Igualmente, no todos los pacientes son candidatos a recibir docetaxel.

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

-Guías de Práctica clínica

NCCN<sup>2</sup>: La versión 3.0 2014 de la guía para cáncer de mama de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda únicamente con categoría 1 la combinación pertuzumab + trastuzumab + docetaxel. El resto de opciones, incluida la combinación pertuzumab + trastuzumab+ paclitaxel son categoría 2.

ASCO <sup>17</sup>: recomiendan la combinación de trastuzumab, pertuzumab, y un taxano en primera línea siempre que no haya contraindicación de taxanos. Evidencia alta con grado de recomendación fuerte.

NICE<sup>13</sup>: está en proceso de evaluación por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Se ha emitido un borrador, que lo califica como no costo-efectivo, ni siquiera aunque el precio de adquisición fuera cero. A la luz de las alegaciones de Roche, que afirma que en el análisis económico se consideró como coste de pertuzumab la suma de éste y trastuzumab, el



NICE ha solicitado una revisión al equipo evaluador, considerando que el fármaco efectivamente ha demostrado prolongar la supervivencia de los pacientes.

-Informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>18</sup> (IPT) : concluye que los pacientes candidatos a tratamiento con pertuzumab, en combinación con trastuzumab y docetaxel serán aquellos diagnosticados de cáncer de mama con una recaída local, irreseccable o metastático, HER 2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para enfermedad metastásica, y con buen estado general (ECOG 0 o 1), con función cardiaca normal (FEVl $\geq$  50%); los pacientes podrían haber recibido hormonoterapia para enfermedad metastásica o cualquier tratamiento sistémico (incluido trastuzumab) como neoadyuvancia o adyuvancia durante la fase terapéutica de la enfermedad precoz, siempre que la recaída se produzca a partir de los 12 meses de finalización de la adyuvancia. También adjunta que parece razonable que pacientes que recaigan a tratamiento previo en (neo) adyuvancia (incluido el tratamiento con trastuzumab) entre 6 y 12 meses también puedan beneficiarse de pertuzumab. En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, sería razonable la utilización de pertuzumab con trastuzumab y paclitaxel semanal.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, pertuzumab ha sido evaluado en más de 1400 pacientes y en combinación con distintos tratamientos.

Debido a los diferentes diseños de los ensayos clínicos, resulta difícil comparar las reacciones adversas ocurridas en unos y otros, y dichas reacciones podrían no reflejar siempre lo ocurrido en la práctica clínica real.

Con estas premisas, en la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas (acontecidas en >10% de pacientes tratados con pertuzumab) identificadas en 804 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 +, aleatorizados para ser tratados con pertuzumab+trastuzumab+docetaxel o placebo+trastuzumab+docetaxel en el estudio CLEOPATRA.

#### Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2012; 366:109-19

-Nº de pacientes: 808 pacientes

La mediana de la duración del tratamiento fue de 18,1 meses en los pacientes tratados con pertuzumab, y 11,8 meses en el grupo de placebo. La mediana del nº de ciclos recibidos por paciente fue de 15 en el grupo de placebo (1-50) y 18 en el grupo de pertuzumab (1-56), sin embargo la mediana del nº de ciclos con docetaxel fue de 8 ciclos por paciente en ambos grupos, con unos rangos de 1-41 en el grupo control, y de 1-35 en el grupo de pertuzumab. No se realizaron ajustes de dosis para pertuzumab ni para trastuzumab. En el grupo de pertuzumab un 6,1% de pacientes presentaron reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento, frente a un 5,3% en el grupo de placebo. Los efectos adversos que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con docetaxel ocurrieron en un 23,6% de pacientes del grupo de pertuzumab, frente a un 23,2% en el grupo de placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (>30%) en el grupo de pertuzumab fueron: diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, rash y neuropatía periférica. Las reacciones adversas más frecuentes en grado 3-4 (>2%), según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE) fueron: neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarrea, neuropatía periférica, anemia, astenia y fatiga. En los pacientes asiáticos se observó una mayor incidencia de neutropenia febril en ambos brazos de tratamiento, siendo mayor la incidencia en el grupo de pertuzumab (26%) frente a placebo (12%).

-Tipo de análisis: los efectos adversos se evaluaron de manera descriptiva en la población de seguridad, definida como todos aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de pertuzumab.

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N (407) Frecuencia % (todos los grados)	Placebo+trastuzumab+docetaxel N (397) Frecuencia % (todos los grados)	RAR (IC 95%) *	NNH o NND P (IC 95%)*



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
-Fatiga	153 (37,6%)	146 (36,8%)		
-Astenia	106 (26%)	120 (30,2%)		
-Edema periférico	94 (23,1%)	119 (30%)	-6,9% (-13% a -0,8%)	-15 (-125,-8)
-Inflamación de la mucosa	113 (27,8%)	79 (19,9%)	7,9% (2% a 13,7%)	13 (8 a 51)
-Pirexia	18,7%	17,9%		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
-Alopecia	248 (60,9%)	240 (60,5%)		
-Rash	137 (33,7%)	96 (24,2%)	9,5% (3,2% a 15,7%)	11 (7 a 32)
-Trastorno de las uñas	22,9%	22,9%		
-Prurito	14%	10,1%		
-Sequedad de piel	43 (10,6%)	17 (4,3%)	6,3% (2,7% a 9,9%)	16 (11 a 38)
Trastornos gastrointestinales				
-Diarrea	272 (66,8%)	184 (46,3%)		
-Nauseas	172 (42,3%)	165 (41,6%)	20,5% (13,8% a 27,2%)	5 (4 a 8)
-Vómitos	24,1%	23,9%		
-Estreñimiento	61 (15%)	99 (24,9%)	-9,9% (-15,4% a -4,5%)	-11 (-23 a -7)
-Estomatitis	18,9%	15,4%		
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático				
-Neutropenia	215 (52,8%)	197 (49,6%)		
-Anemia	23,1%	18,9%		
-Leucopenia	18,2%	20,4%		
-Neutropenia febril	56 (13,8%)	30 (7,6%)	6,2% (2% a 10,4%)	17 (10 a 51)
Trastornos del sistema nervioso				
-Neuropatía periférica	32,4%	33,8%		
-Dolor de cabeza	20,9%	16,9%		
-Alteraciones del gusto	18,4%	15,6%		
-Mareos	12,5%	12,1%		
Alteraciones del tejido conectivo y músculo esquelético				
-Mialgia				
-Artralgia	22,9%	23,9%		
	15,5%	16,1%		
Infecciones e infestaciones				
-Infección del tracto respiratorio superior	16,7%	13,4%		
-Nasofaringitis	11,8%	12,8%		
Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino				
-Disnea	14%	15,6%		
Trastornos del metabolismo y nutrición				
-Pérdida de apetito	119 (29,2%)	105 (26,4%)		
Alteraciones oculares				
-Aumento del lacrímeo	14%	13,9%		
Trastornos psiquiátricos				
-Insomnio	13,3%	13,4%		

<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Grupo activo o grupo experimental N (407) Frecuencia % (Grados 3-4)</b>	<b>Grupo control N (397) Frecuencia % (Grados 3-4)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>NNH o NND P (IC 95%)*</b>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> -Fatiga -Astenia -Edema periférico -Inflamación de la mucosa -Pirexia	9 (2,2%) 10 (2,5%) 0,5% 1,5% 1,2%	13 (3,3%) 6 (1,5%) 0,8% 1% 0,5%		
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i> -Alopecia -Rash -Trastorno de las uñas -Prurito -Sequedad de piel	0% 0,7% 1,2% 0% 0%	0,3% 0,8% 0,3% 0% 0%		
<i>Trastornos gastrointestinales</i> -Diarrea -Nauseas -Vómitos -Estreñimiento -Estomatitis	32 (7,9%) 1,2% 1,5% 0% 0,5%	20 (5%) 0,5% 1,5% 1% 0,3%		
<i>Alteraciones de la sangre y del sistema linfático</i> -Neutropenia -Anemia -Leucopenia -Neutropenia febril	199 (48,9%) 10 (2,5%) 50 (12,3%) 56 (13,8%)	182 (45,8%) 14 (3,5%) 58 (14,6%) 30 (7,6%)	6,2% (2% a 10,4%)	17 (10 a 51)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> -Neuropatía periférica -Dolor de cabeza -Alteraciones del gusto -Mareos	11 (2,7%) 1,2% 0% 0,5%	7 (1,8%) 0,5% 0% 0%		
<i>Alteraciones del tejido conectivo y músculo esquelético</i> -Mialgia -Artralgia	1% 0,2%	0,8% 0,8%		
<i>Infecciones e infestaciones</i> -Infección del tracto respiratorio superior -Nasofaringitis	0,7% 0%	0% 0,3%		
<i>Alteraciones respiratorias, torácicas y en el mediastino</i> -Disnea	4 (1%)	8 (2%)		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i> -Pérdida de apetito	1,7%	1,5%		
<i>Alteraciones oculares</i> -Aumento del lacrimo	0%	0%		

Trastornos psiquiátricos -Insomnio	0%	0%			
--	----	----	--	--	--

\*Sólo se muestran las diferencias estadísticamente significativas

En este ensayo no se incluyen los datos de significación estadística de ninguna de las diferencias mostradas, pues el estudio de la seguridad es un objetivo secundario en el mismo, que se evalúa de manera meramente descriptiva. No obstante, hemos calculado las reducciones absolutas de riesgo, y se han incluido en la tabla aquéllas en las que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Destacamos una mayor incidencia de los siguientes efectos adversos (de cualquier grado): diarrea, rash, inflamación de la mucosa, neutropenia febril y sequedad de piel en el grupo de pertuzumab. La incidencia de neutropenia febril de grado  $\geq 3$  también resultó ser superior en el grupo de pertuzumab.

Otros efectos adversos clínicamente relevantes que ocurrieron en < 10% de pacientes tratados con pertuzumab fueron los siguientes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: paroniquia (7,1% y 3,5% en el grupo activo y grupo control respectivamente)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: derrame pleural (5,2% y 5,8% en el grupo activo y grupo control respectivamente)

Trastornos cardíacos: la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo presentó una mayor incidencia en el grupo control (4,4% y 8,3% en el grupo activo y grupo control respectivamente).

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad (10,1% y 8,6% en el grupo activo y grupo control respectivamente).

En la población de seguridad la mayoría de muertes fueron atribuidas a progresión de la enfermedad (20,4% en el grupo control vs. 14% en el grupo activo). El nº de muertes por otras causas estuvieron balanceadas en ambos grupos, y el nº de pacientes que fallecieron como consecuencia de efectos adversos fue similar en ambos brazos de tratamiento (2,5 % vs. 2% en el grupo control y grupo activo respectivamente). Las infecciones fueron la causa más común de muerte debido a un efecto adverso.

En la tabla siguiente se muestran todos los efectos adversos que ocurrieron en más de un 25% de los pacientes, o con una diferencia entre brazos  $\geq 5\%$  en la ampliación del estudio CLEOPATRA.

Adverse event, n (%)	Placebo + trastuzumab + docetaxel		Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel	
	Overall (n=396)	Post docetaxel (n=260)	Overall (n=408)	Post docetaxel (n=303)
Diarrhoea	191 (48.2)	35 (13.5)	278 (68.1)	78 (25.7)
Alopecia	240 (60.6)	6 (2.3)	248 (60.8)	4 (1.3)
Neutropenia	197 (49.7)	12 (4.6)	216 (52.9)	8 (2.6)
Nausea	168 (42.4)	30 (11.5)	179 (43.9)	31 (10.2)
Fatigue	148 (37.4)	25 (9.6)	155 (38.0)	40 (13.2)
Rash	95 (24.0)	20 (7.7)	149 (36.5)	50 (16.5)
Decreased appetite	105 (26.5)	12 (4.6)	121 (29.7)	22 (7.3)
Mucosal inflammation	79 (19.9)	4 (1.5)	112 (27.5)	10 (3.3)
Asthenia	121 (30.6)	23 (8.8)	110 (27.0)	38 (12.5)
Vomiting	97 (24.5)	17 (6.5)	104 (25.5)	26 (8.6)
Peripheral oedema	122 (30.8)	32 (12.3)	101 (24.8)	29 (9.6)
Pruritus	40 (10.1)	15 (5.8)	68 (16.7)	37 (12.2)
Constipation	101 (25.5)	18 (6.9)	63 (15.4)	14 (4.6)
Febrile neutropenia	30 (7.6)	0 (0.0)	56 (13.7)	0 (0.0)
Dry skin	23 (5.8)	9 (3.5)	44 (10.8)	8 (2.6)

En el estudio NEOSPHERE<sup>9</sup> los efectos adversos más frecuentes de cualquiera de los grados fueron alopecia, neutropenia, diarrea, náuseas, fatiga, rash y mucositis. La mayoría de efectos adversos fueron de grado 1 ó 2. Los efectos adversos más frecuentes de grado  $\geq 3$  fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia.

El número de efectos adversos graves fue similar en los grupos A, B y D (15-20 efectos adversos por grupo en 10-17% de pacientes), pero inferior en el grupo C (4 efectos adversos graves en un 4% de pacientes). La neutropenia y la neutropenia febril fueron los efectos adversos graves más frecuentes.

Dos pacientes murieron durante la fase neoadyuvante. Una muerte fue causada por hepatitis fulminante posiblemente relacionada con el tratamiento, que empezó después del cuarto ciclo de tratamiento en el grupo B. Este paciente presentaba un elevado índice de masa corporal, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. La otra muerte ocurrió en el grupo D; por metástasis pulmonares y progresión de la enfermedad. Probablemente la presencia de metástasis pulmonares pasó desapercibida durante la randomización.

En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos más frecuentes encontrados en el ensayo NEOSPHERE:

<b>Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32</b>					
-Nº de pacientes: 417 pacientes					
-Diseño: Fase II, randomizado, abierto, con cuatro brazos de tratamiento.					
-Tratamiento:					
-Grupo A: trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas)					
-Grupo B: pertuzumab (840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas) +trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)+docetaxel (75-100 mg/m <sup>2</sup> ).					
-Grupo C: pertuzumab (840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas)+trastuzumab (8 mg/kg seguido de 6mg/kg cada 3 semanas)					
-Grupo D: pertuzumab (840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas)+docetaxel(75-100 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas)					
El tratamiento neoadyuvante consistió en 4 ciclos intravenosos, después se realizó la cirugía y como terapia adyuvante se administraron tres ciclos de FEC (fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> , epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas) en todos los grupos excepto en el grupo C, a los que se les administraron 4 ciclos de docetaxel antes del FEC. Todos los pacientes recibieron trastuzumab concomitante cada 3 semanas durante un año. Aquellos pacientes que presentaban tumores con receptores estrogénicos positivos también recibieron radioterapia y el tratamiento estándar hormonal.					
-Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama HER 2+, operable, localmente avanzado o inflamatorio, <b>no metastásico</b> . Edad $\geq 18$ años, que no hayan recibido ninguna terapia anticancerosa previamente. FEVI $\geq 55\%$ , ECOG performance status de 0 ó 1.					
-Criterios de exclusión: Enfermedad metastásica (estadio IV), cáncer de mama bilateral, otros tumores, alteraciones de la función medular, alteraciones renales o hepáticas, alteraciones de la función cardiaca, hipertensión no controlada, embarazo, y rechazo al uso de métodos anticonceptivos.					
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar. Se plantearon las siguientes comparaciones: grupo A vs grupo B, grupo A vs grupo C y grupo B vs grupo D.					
-Pérdidas: 25					
<b>Resultados</b>					
<b>Efectos adversos de cualquier grado</b>	<b>Grupo A N (107)</b>	<b>Grupo B N(107)</b>	<b>Grupo C N(108)</b>	<b>Grupo D N(94)</b>	
Alopecia	70(65%)	68(64%)	1(1%)	63(67%)	
Neutropenia	67(63%)	54(50%)	1(1%)	59(63%)	
Diarrea	36(34%)	49(46%)	30(28%)	51(54%)	
Náuseas	39(36%)	41(38%)	15(14%)	34(36%)	
Fatiga	29(27%)	28(26%)	13(12%)	24(26%)	
Rash	23(21%)	28(26%)	12(11%)	27(29%)	
Mucositis	23(21%)	28(26%)	3(3%)	24(26%)	
Mialgia	24(22%)	24(22%)	10(9%)	19(20%)	
Astenia	19(18%)	22(21%)	3(3%)	15(16%)	
Dolor de cabeza	12(11%)	12(11%)	15(14%)	12(13%)	

En la siguiente tabla se presentan los efectos adversos observados en más de un 10% de pacientes del ensayo BO17929<sup>8</sup>:

**Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol 28:1138-44**

Los efectos adversos se evaluaron de manera continua hasta 28 días después de que el paciente recibiera la última dosis de pertuzumab. La seguridad clínica se evaluó utilizando los criterios comunes de toxicidad para efectos adversos del instituto nacional del cáncer V.3.0 (NCI-CTCAE).

La población de seguridad (n=66) incluyó a todos los pacientes que recibieron alguna dosis de pertuzumab y a los que se hubiera hecho seguimiento posterior.

Los efectos adversos más frecuentes fueron de gravedad media a moderada (grado 1 ó 2): diarrea (64%), fatiga (33%) y náuseas (27%). Cuatro pacientes experimentaron efectos adversos de grado 3 (2 presentaron diarrea, 1 infección de vía central y el cuarto presentó rash) que no precisaron suspender el tratamiento.

**Resultados**

Efectos adversos	Todos los grados		Grado 3 ó 4	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Diarrea	42	64	2	3
Fatiga	22	33	0	0
Náuseas	18	27	0	0
Rash	17	26	1	2
Dolor de cabeza	13	20	0	0
Artralgia	11	17	0	0
Tos	9	14	0	0
Anorexia	9	14	0	0
Astenia	8	12	1	2
Mareos	8	12	0	0
Espasmos musculares	8	12	0	0
Mialgia	8	12	0	0
Parestesia	7	11	0	0
Prurito	7	11	1	2
Vómitos	7	11	0	0

**Inmunogenicidad:**

Al tratarse de una proteína, pertuzumab presenta riesgo potencial de producir reacciones inmunitarias en el organismo.

En el ensayo CLEOPATRA se determinaron en varios momentos a lo largo del estudio anticuerpos frente a pertuzumab en los pacientes randomizados. Aproximadamente un 2,8% de pacientes en el grupo experimental y un 6,2% en el grupo control dieron un resultado positivo. Pero ninguno de estos pacientes experimentó reacciones anafilácticas o reacciones de hipersensibilidad claramente relacionadas con estos anticuerpos. Además tanto la presencia de pertuzumab, como de trastuzumab en el suero del paciente podría interferir con la técnica analítica empleada, por lo que los resultados no reflejarían de manera precisa la incidencia real de anticuerpos frente a pertuzumab en los pacientes.

Los datos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del método analítico utilizado, por lo que resulta difícil hacer comparaciones precisas.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

En el ensayo pivotal principal (CLEOPATRA), las reacciones a la infusión se definieron como cualquier evento descrito como: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citoquinas, acontecidos durante la infusión o a lo largo del mismo día de la misma.

En el diseño del estudio la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la de trastuzumab y docetaxel, para poder examinar la aparición de reacciones infusionales a pertuzumab. La frecuencia global de reacciones infusionales ocurridas durante el primer día fue de un 13% en el grupo experimental, y de un 9,8% en el grupo control. Menos de un 1% fueron de grado 3-4. Las reacciones infusionales más habituales (>1%) fueron pirexia, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando todos los fármacos se administraron el mismo día, las reacciones infusionales más frecuentes en el grupo de pertuzumab fueron: fatiga, alteraciones del gusto, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

La frecuencia global de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia fue de un 10,8% en el grupo experimental, y de un 9,1% en el grupo control. Y en grado 3-4 (NCI-CTCAE) fue de un 2% en el grupo experimental frente a un 2,5% en el grupo control.

#### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

##### -Embarazo y lactancia: Categoría D

No hay datos acerca del uso de pertuzumab en mujeres embarazadas. Pero de acuerdo con estudios realizados en animales, pertuzumab puede causar daño fetal, y es probable que estos efectos se produzcan en todos los trimestres del embarazo.

En caso de que se administre pertuzumab a una mujer embarazada, o ésta se quede embarazada durante el curso del tratamiento, es preciso advertirla del riesgo para el feto, y comunicar la exposición a los organismos encargados.

No se sabe si pertuzumab se excreta por la leche materna, pero la IgG humana si lo hace, y dado que muchos fármacos se excretan por esta vía, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio para la madre-riesgo para el recién nacido, en caso de que se produzca esta situación.

##### -Niños

No se ha evaluado la efectividad y seguridad de pertuzumab en esta población.

##### -Ancianos

De los 402 pacientes randomizados para recibir pertuzumab en el estudio CLEOPATRA, 60 (15%) eran  $\geq 65$  años y 5 (1%)  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias en la eficacia y seguridad de pertuzumab entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, en el grupo de pacientes  $\geq 75$  años (1%) sí se observa una menor eficacia, probablemente debido al bajo tamaño muestral de este grupo de edad.

Los datos farmacocinéticos no mostraron ninguna diferencia significativa entre los pacientes  $\geq 65$  años (n=175) y los pacientes  $< 65$  años (n=306).

##### -Insuficiencia renal

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal media (CICr=60-90 ml/min) a moderada (CICr = 30-60 ml/min).

No se puede hacer una recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (CICr  $< 30$  ml/min), debido a la limitación de datos farmacocinéticos disponibles.

##### -Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del pertuzumab.

##### Insuficiencia ventricular izquierda:

Existen evidencias de descensos en la FEVI con pertuzumab. En el estudio CLEOPATRA no se observaron diferencias significativas en el descenso de la FEVI, ni en la incidencia de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática, entre los dos brazos de tratamiento.

Se produjo disfunción ventricular izquierda en un 4,4% de pacientes del grupo experimental, y en un 8,3% de pacientes del grupo control. Se produjo disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) en un 1% de pacientes del grupo experimental y en un 1,8% de pacientes del grupo control.

Pacientes que hayan recibido antraciclinas previamente, o radioterapia en la zona torácica, pueden presentar un riesgo mayor de que se produzcan descensos en la FEVI.

Pertuzumab no se ha evaluado en pacientes con una FEVI previa al tratamiento inferior o igual al 50%, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, descensos en la FEVI por debajo del 50% en tratamientos previos con trastuzumab, u otras condiciones clínicas que puedan afectar a la correcta función ventricular, como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas importantes que precisen tratamiento, o dosis previas de antraciclinas por encima de la dosis máxima acumulada de 360 mg/m<sup>2</sup>.

Es preciso evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con pertuzumab, y de manera periódica durante el mismo (ej. cada tres meses) para comprobar que la FEVI se mantenga dentro de los



límites de la normalidad. Si la FEVI desciende por debajo del 40%, o se encuentra entre un 40-45%, pero con un descenso de un 10% o más con respecto al valor de la FEVI antes de iniciar el tratamiento, se deben suspender el pertuzumab y el trastuzumab, y evaluar de nuevo la FEVI al cabo de 3 semanas; si ésta no mejora, valorar la suspensión del tratamiento, a menos que se estime que el beneficio clínico que se puede obtener supera el riesgo esperado.

-Contraindicaciones: no presenta ninguna contraindicación

-Interacciones: hasta el momento no se han detectado interacciones con otros fármacos

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

La siguiente tabla está calculada en base al precio PVL vigente en Agosto 2014, al que se suma el 4% de IVA. Las dosis son las aprobadas en la ficha técnica.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamentos	
	<i>Pertuzumab+trastuzumab (150 mg) +docetaxel 10 mg/ml (80 mg/8 ml)</i>	<i>Trastuzumab+docetaxel</i>
Precio unitario (PVL+IVA*)	3.148,08€ + 530,92 €+17,68 €	530,92 € + 17,68 €
Precio por mg	7,50 € + 3,54 € + 0,22 €	3,54 € + 0,22 €
Posología dosis de carga	840mg + 8mg/kg + 75-100mg/m <sup>2</sup>	8mg/kg + 75-100mg/m <sup>2</sup>
Posología dosis de mantenimiento	420mg + 6mg/kg + 75-100mg/m <sup>2</sup>	6mg/kg + 75-100mg/m <sup>2</sup>
Coste dosis de carga**	6.300 € + 1.699 € + 31 € <b>8.030 €</b>	1.699 € + 31 € <b>1.730 €</b>
Coste dosis de mantenimiento con docetaxel**	3.150 € + 1.274 € + 31 € <b>4.455 €</b>	1.274 € + 31 € <b>1.305 €</b>
Coste dosis de mantenimiento sin docetaxel	4.424	1.274€
Coste incremental (diferencial) dosis de carga	6300 €	
Coste tratamiento completo***	8.030€+(4.455€x7)+(4.424x16)= 109.999€	1.730€+(1305€x7)+(1.274€x7)= 19.783€
Coste incremental tratamiento completo	<b>90.216€</b>	

\*Los precios para trastuzumab y docetaxel EFG son calculados a PVL con los descuentos aplicados a los hospitales e incrementados en un 4% de IVA.

\*\*Se ha calculado el coste estimado para un adulto de 60 kg de peso y una superficie corporal de 1,6m<sup>2</sup>. Para el docetaxel se ha calculado la media del coste entre las dosis de 75 y 100 mg/m<sup>2</sup>

\*\*\*Se contempla una mediana de 24 ciclos de tratamiento en el brazo pertuzumab vs 15 ciclos en brazo placebo, dado que es la mediana de ciclos recibidos en el estudio de ampliación CLEOPATRA. Del mismo modo se considera que las pacientes reciben 8 ciclos de docetaxel en ambos brazos

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

NICE ha publicado dentro de su proceso de evaluación el estudio farmacoeconómico realizado presentado por el laboratorio ROCHE y su revisión crítica por parte del ERG (evidence review Group)<sup>14</sup>. Se espera la publicación definitiva de la evaluación después de la reevaluación que se va a efectuar por la DSU (Decision Support Unit).

Es un estudio de coste utilidad basado en los resultados del ensayo CLEOPATRA en que se contempla las probabilidades de transición en tres estadios (enfermedad estable, progresión y muerte). Se compara el tratamiento de trastuzumab+docetaxel en comparación con trastuzumab+docetaxel+pertuzumab. Con la perspectiva del NHS, horizonte temporal: 25 años,



tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.: 3,5%. Utilidades, desutilidades y costes extraídos de diferentes fuentes.

Los resultados del caso base.

Los resultados solo están disponibles parcialmente en el informe con muchos datos borrados por confidenciales.

En el estudio presentado por el laboratorio se obtiene un incremento global de 0,833 AVACs. En el mismo se señala que "The probabilistic sensitivity analysis (PSA) indicates that pertuzumab has a 0% chance of being cost-effective at a threshold of £30,000 per QALY gained at the list Price".

En la revisión crítica del ERG obtiene un incremento global de 0,430 AVACs. La diferencia principal es que se corrigen los datos de estimaciones de SG, aplicando la proyección sobre la SG extraído del llamado registro Munich. Así es más plausible que la ganancia de AVACs sea aproximadamente la mitad del estudio inicial<sup>15</sup>.

Los datos preliminares publicados por NICE indican que no sería un fármaco con criterios "End of life".

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
	VARIABLE evaluada	Eficacia grupo pertuzumab	Eficacia grupo control (IC95%)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Estudio CLEOPATRA	Supervivencia libre de progresión (meses)	18,7	12,4	6,3 meses (0,5 años)	90.216 €	180.432 € / año

De acuerdo a los datos de seguimiento a los tres años del estudio CLEOPATRA y siempre teniendo que cuenta que se trata de una variable secundaria del mismo, se presenta el análisis de CEI de supervivencia al año, a los dos años y a los tres años:

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
	VARIABLE evaluada	Grupo pertuzumab	Grupo control	NNT	Coste incremental	CEI
Estudio CLEOPATRA	Supervivencia Global 1 año	94%	89%	20	90.216€	1.804.320€
	Supervivencia Global 2 años	81%	69%	8		721.728 €
	Supervivencia Global 3 años	66%	50%	6		541296 €

Durante el primer año, habría que tratar con pertuzumab asociado al tratamiento estándar a 20 mujeres para conseguir que una paciente más sobreviva un año adicional, con un coste asociado de 1.804.320 €.

Teniendo en cuenta los datos del análisis de subgrupos según si las pacientes habían recibido o no trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia:

**Coste Eficacia Incremental (CEI)****Variables continuas**

Estudio CLOEPATRA	VARIABLE evaluada	Eficacia de Pertuzumab (IC95%)	Eficacia de comparador (IC95%)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI por paciente y mes de vida ganado	CEI por paciente y año de vida ganado
<i>Pacientes que han recibido trastuzumab adyuvante o neoadyuvante previamente (n=88)</i>	SLP (meses)	16,9 meses	10,4 meses	6.5	90.216€	13.879€	166.548€
		<i>Pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante sin trastuzumab (n=288)</i>	21,6 meses	12,6 meses		9	10.024€

**7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

En el mundo, es el cáncer con mayor prevalencia a 5 años, el segundo más común en el mundo y el más frecuente en mujeres con una incidencia de 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012 (25% de todos los casos) según el último informe de GLOBOCAN<sup>16</sup> 2012. En España, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres, y el cuarto más frecuente en ambos sexos con una incidencia en 2012 de 25.215 casos<sup>13</sup>. De forma global, en ambos sexos, es el cáncer con mayor prevalencia a 5 años (17,9%), con una mortalidad del 5,9 %.

Aproximadamente, un 5% de los casos se diagnostican en estadio metastásico (CMM)<sup>18</sup>, y la mayor parte se diagnostica como recaída después de una enfermedad inicialmente limitada. Globalmente se estima que aproximadamente un 15% de dichas pacientes desarrollaran metástasis a distancia en los 5 primeros años de evolución de la enfermedad<sup>19</sup>. Dado el tratamiento generalizado con trastuzumab en adyuvancia, el número de mujeres que progresan a enfermedad metastásica ha disminuido por lo que el porcentaje de pacientes que desarrollan metástasis en este grupo se espera que sea inferior a ese 15%<sup>20</sup>.

La decisión de tratamiento en el CMM incluye criterios de presencia de expresión del oncogen HER2/neu y de receptores hormonales estrogénicos (RE) y progestágenos (RP). En referencia al oncogen HER2/neu, se estima que se expresa aproximadamente en el 15-20% de las pacientes con cáncer de mama<sup>16</sup>.

De acuerdo con los datos anteriores, se pueden hacer las siguientes estimaciones:

1. De los 25.215 casos anuales que se describen anualmente en España, aproximadamente el 5% presentará CMM al diagnóstico y suponiendo que un 15% de las diagnosticadas en fases más tempranas, desarrollan metástasis, supondrían 5.043 pacientes con CMM al año.
2. El oncogen HER2/neu se expresa en torno a un 15-20% de las pacientes con cáncer de mama, lo que supondría 756-1.009 pacientes/año.
3. Si el 100 % de esas pacientes fueran candidatas al esquema pertuzumab/ trastuzumab / docetaxel, el coste global extra se situaría entre 68.203.296 y 91.027.944€.

N	CI paciente/anual (€)	CI (€)
756-1.009 pacientes	90.216 €	68.203.296-91.027.944€.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Nos encontramos ante un nuevo anticuerpo monoclonal, con un mecanismo de acción diferente y complementario al de los ya existentes. Existen un número limitado de ensayos que avalan su eficacia clínica para la indicación evaluada (CMM HER 2+), pero los resultados obtenidos muestran una mejora en la eficacia del tratamiento, asociando pertuzumab a la terapia estándar actual (trastuzumab + docetaxel), siendo esta mejora clínicamente relevante, incluyendo mejoras en la supervivencia.

El estudio CLEOPATRA evaluó, con una calidad adecuada, la eficacia y seguridad de la triple combinación pertuzumab+trastuzumab+docetaxel frente a la doble terapia trastuzumab+docetaxel. El estudio demostró una mayor supervivencia libre de progresión y con los datos del estudio al año, dos años y tres años, se observa también un beneficio en supervivencia. Queda pendiente de conocer los datos de supervivencia global pues ésta todavía no se había alcanzado en el último análisis.

El tratamiento concomitante en el estudio CLEOPATRA, docetaxel + trastuzumab, es uno de los estándares actuales de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER-2+ pero en la práctica clínica se emplean también otros esquemas, cuya combinación con pertuzumab debe ser estudiada antes de poder hacer recomendaciones sobre su utilidad. Muchos pacientes reciben taxano en su tratamiento adyuvante lo que podría limitar la utilización del esquema del estudio CLEOPATRA en la fase metastásica de la enfermedad.

El hecho de que la gran mayoría de pacientes presentaran un ECOG de 0 podría no reflejar la realidad de las pacientes candidatas a ser tratadas.

El empleo de PFS como variable subrogada sigue siendo una limitación del estudio, pero no disponemos todavía de los resultados definitivos de OS.

Otra limitación es que pocos pacientes recibieron trastuzumab en adyuvancia o neoadyuvancia, cuando en la práctica clínica hoy en día serían la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, la población del estudio se aleja un poco de la realidad y, además, en este subgrupo de pacientes la reducción del riesgo no fue estadísticamente significativa.

No resultó estadísticamente significativo el beneficio en PFS en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años, aunque claramente el número de pacientes incluidos en el EC no permite sacar conclusiones. Tampoco lo fue en aquellos pacientes sin enfermedad visceral. Tanto la valoración por el NICE o la EMA concluye que no puede afirmarse que en este tipo de pacientes la eficacia sea inferior, pues cuando no hay enfermedad visceral, como por ejemplo cuando solo hay metástasis óseas, la enfermedad es más benigna, como se reflejó en el EC, donde sólo se había producido un 18% de muertes en ese subgrupo y por tanto tampoco tiene potencia estadística. Esta suposición está en consonancia con el favorable HR para la asociación con pertuzumab, y el excesivamente amplio intervalo de confianza.

Los resultados del estudio CLEOPATRA no serían aplicables, de acuerdo a los criterios de exclusión del mismo, a pacientes con metástasis cerebrales o con problemas cardiacos.

Son muchos los ensayos que demuestran la necesidad de seguir bloqueando el receptor HER-2 incluso tras la progresión. Son por tanto necesarios nuevos estudios que valoren el beneficio de dicho bloqueo tras progresión a un tratamiento que incluye a su vez un doble bloqueo, trastuzumab y pertuzumab.

Los pacientes con cáncer de mama avanzando acaban recibiendo varias líneas de tratamiento con diferentes agentes quimioterápicos o ya han recibido taxanos en la adyuvancia por lo que también son necesarios estudios que evalúen el beneficio de combinar pertuzumab con otros esquemas de quimioterapia diferentes del docetaxel.

Al igual que con otros anticuerpos monoclonales existe riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad, pero en los ensayos realizados hasta la fecha no se ha observado un incremento en este tipo de reacciones al asociar pertuzumab al tratamiento.

Sí se ha observado una mayor incidencia de los siguientes efectos adversos (de cualquier grado): diarrea, rash, inflamación de la mucosa, neutropenia febril, sequedad de piel, neutropenia febril de grado  $\geq 3$  al asociar pertuzumab al tratamiento.

Para el cálculo del CEI, se empleó la mediana del número de ciclos que recibió cada rama de tratamiento en el segundo análisis del estudio CLEOPATRA (24 en la rama pertuzumab, 15 en placebo). El informe elaborado por el grupo Génesis (base para la presente actualización), consideró la mediana de número de ciclos publicado tras el primer punto de corte (18 con pertuzumab, 15 con placebo); esto es así porque cuando se elaboró dicho informe todavía no se disponía de la ampliación del EC CLEOPATRA. El incremento tan llamativo en la mediana de ciclos de la rama pertuzumab, (24 frente a 18) hace que la diferencia de coste entre ambos tratamientos sea todavía más desfavorable para el pertuzumab (90.216€ frente a los 63.672€ calculados en el informe Génesis).

Según los datos de eficacia del ensayo pivotal CLEOPATRA y el precio actual de adquisición del medicamento, mantener un paciente libre de progresión supone 1.804.320 € el primer año. Por no disponibilidad de estudios publicados a la fecha no se dispone de datos de coste/AVAC (datos del NICE en fase de publicación, sólo disponible información de AVACs). Pero aún así, con los datos disponibles, se puede considerar muy poco plausible que pertuzumab no supere ampliamente el umbral de 30.000 € por Año de vida ganado ajustado por calidad (umbral del NICE y umbral tradicionalmente aceptado en España).

NICE estableció en 2009 unas recomendaciones sobre los valores umbrales aceptables para los medicamentos que se indican para tratamientos en el final de la vida (EoL). La razón de CEI (RCEI) que el NICE acepta para los tratamientos que cumplen criterios EoL es superior al del resto de tecnologías: entre 40.000£ a 50.000£ por AVAC ganado (en euros: 50.200 € a 62.800 €) aproximadamente. Si no se cumplen los criterios EoL, debería tomarse el valor umbral normal de los 20.000-30.000 libras/AVAC

#### Criterios EoL:

- Esperanza de vida de los pacientes a tratar < 24 meses.
- Aumento de la supervivencia de al menos 3 meses adicionales, en comparación con el tratamiento del NHS actual
- Inexistencia de tratamientos alternativos con beneficios comparables disponible a través del NHS, y
- El tratamiento está indicado para poblaciones de pacientes pequeñas (< 7.000 pacientes/año)

El fármaco no cumpliría criterios de fármaco-tecnología en fase final de vida, según NICE (End of Life criteria EoL):

Criterio EoL	Pertuzumab
El tratamiento está indicado para pacientes con una esperanza de vida corta, normalmente <b>menos de 24 meses</b>	<b>No</b> La mediana de supervivencia en el estudio en el brazo control es superior (aunque datos inmaduros)
Existe suficiente evidencia para indicar que el tratamiento ofrece un aumento de la esperanza de vida, normalmente <b>de al menos 3 meses adicionales</b> , en comparación con el tratamiento del NHS actual, y	<b>SI</b> Diferencia de mediana de SG (aunque datos inmaduros)
<b>No hay un tratamiento alternativo con beneficios comparables</b> disponible a través del NHS,	<b>SI</b>
El tratamiento está indicado para poblaciones de pacientes pequeñas	SI 756-1.009 pacientes estimados en España en un año

NICE. Update report on the application of the 'end-of-life' supplementary advice in health technology appraisals. Carole Longson, Director, Centre for Health Technology Evaluation Peter Littlejohns, Clinical and Public Health Director. Ref 09/55. July 2009 <http://www.nice.org.uk/media/835/8E/ITEM7EndOfLifeTreatments.pdf>

## Estimación de costes de adquisición máximos para alcanzar umbral de coste-efectividad

Consideramos que el precio razonable debe ajustarse para obtener valores de CEI en España que no superen los 30.000 €/AVAC, umbral usualmente de referencia en nuestro ámbito en general, ya que en este caso no se cumplen los criterios EoL definido por el NICE.

Según datos propios el coste incremental respecto a la terapia de referencia es de 90.216 €. El incremento global de AVACs según el estudio farmacoeconómico corregido por el ERG del NICE es de 0,430 AVACs<sup>14</sup>.

-Ello indica que el RCEI aplicando los costes de medicación en España de 209.805 (90.216x0,43) €/AVAC. (Se asume que la totalidad de diferencia de costes son debidos al precio de adquisición de los medicamentos, y que el resto de costes diferenciales es poco relevante (ej administración y efectos adversos).

-Si el límite es de 30.000 €/AVAC, sería razonable un coste por vial de pertuzumab de 57,36 €/vial.

Estimación de costes de adquisición máximos para alcanzar umbral de coste-efectividad		
PERTUZUMAB	Coste empleado en los cálculos (ofertado) PVL	Precio máximo estimado a pagar por envase según umbral usual 30.000 €/AVAC (1) (4)
Vial 420 MG	3.148,08 €	<b>En base a AVACs ganados estudio NICE<sup>14</sup>:</b> <b>57,36 €/vial</b>
(1) El informe del NICE concluye que no se acepta que se cumplen los criterios EoL. Valor umbral usual en España: 30.000 €/AVAC.		
(2) El coste incremental final debe ser de 12.900 € para que con un diferencial de 0,430 AVAC esté en el límite de 30.000 €/AVAC (30.000 x 0,430=12.900).		
(4) FORMULA (ver Tabla página 23):		
[ 2x+11699+31 + (x + 1274+31)x7 +(x+1274)x16] -19783 =12.900€		

En junio del 2014, el Ministerio de Sanidad ha llegado a un acuerdo de techo máximo de gasto con el laboratorio fabricante del medicamento para los próximos 2 años usando el IPT, emitido por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios el 15 de junio de este año, para calcular el número de mujeres que van a ser tratadas al año en España. El techo máximo del gasto será de aplicación nacional.

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Asociación Española contra el Cáncer. En <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/cancerdemama.aspx>. Acceso Agosto 2014.
2. NCCN Guidelines Version 3.2014. En [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Acceso Agosto 2014.
3. 2014 UpToDate. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. [http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/search?search=pertuzumab&sp=0&searchType=0&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=](http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/search?search=pertuzumab&sp=0&searchType=0&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=). Acceso Agosto 2014.
4. Ficha Técnica EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf). Acceso Agosto 2014.
5. Ficha técnica de Pertuzumab (FDA). Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf). Acceso Agosto 2014.
6. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2012; 366:109-19.
7. Swain, SM, Kim, SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov, V, Campone, et al. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA, a randomised Phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May ; 14(6): 461–471.
8. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte PF, Miles D, Bianchi G, Cortés J, Mc Nally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. A Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2010; 28:1138-1144
9. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng, LM, Liu M-C, Lluch A, Staroslawska E, De la Haba Rodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov B, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32
10. EMA/17250/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf). Acceso Agosto 2014.
11. Cortés J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2630-5.
12. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte PF, Miles D, Bianchi G, Cortés J, Mc Nally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L. A Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2010; 28:1138-1144
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag322/resources/breast-cancer-her2-positive-metastatic-pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-dsu-spec-assessing-technologies-that-are-not-cost-effective-at-a-zero-price2>.
14. Liverpool reviews and implementation group. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2 positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: A Single Technology Appraisal [http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0007/82636/ERGReport-11-139-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0007/82636/ERGReport-11-139-01.pdf) Acceso Agosto 2014.
15. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag322/resources/breast-cancer-her2-positive-metastatic-pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-evaluation-report2>. Acceso Agosto 2014.
16. <http://globocan.iarc.fr> Acceso Agosto 2014.
17. <http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2078.long> Acceso Agosto 2014.
18. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf> Acceso Agosto 2014.

19. Van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treta*. 2011; 128: 795-805

20. Slamon D, Eirmann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.