

# TRASTUZUMAB

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Cabueñes)  
Fecha 16/01/2008

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

**Fármaco:** Trastuzumab

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer de mama HER-2 positivo (metastásico y precoz)

**Autores:** Ana Lozano Blázquez / Eva María Fernández López de Vicuña / Mónica Carbajales Álvarez.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

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

**Servicio:** Oncología

**Justificación de la solicitud:** Aumento de la supervivencia y del tiempo libre de progresión frente al tratamiento actual (QT basada en antraciclinas, ciclofosfamida, 5-FU y taxanos).

**Fecha recepción de la solicitud:** 11/12/2007

**Petición a título:** Consenso + jefe de servicio

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO <sup>1</sup>

**Nombre genérico:** Trastuzumab

**Nombre comercial:** Herceptin®

**Laboratorio:** Roche Farma

**Grupo terapéutico:** Otros citostáticos: anticuerpos monoclonales

**Código ATC:** L01XC03

**Vía de administración:** Perfusión intravenosa

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:** Procedimiento centralizado (EMEA)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Herceptin® 150 mg	1 vial	903674	620,38 €

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA <sup>1</sup>

### 4.1 Mecanismo de acción.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une de manera selectiva y eficiente al receptor de HER2. Este receptor está presente en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, estimulando su crecimiento. Cuando trastuzumab se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células y por tanto el desarrollo tumoral.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

#### FDA <sup>2</sup>

- Cáncer de mama metastásico (**CMM**) en pacientes cuyos tumores sobreexpresen HER2 en monoterapia o en combinación con quimioterapia. (fecha aprobación: 25 de septiembre de 1998).
- Cáncer de mama precoz (**CMP**) asociado a doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel, en pacientes con nódulos positivos y con sobreexpresión de HER2. (fecha aprobación: 16 de noviembre de 2006).

### EMA<sup>3</sup>

- Cáncer de mama metastásico (**CMM**) en pacientes cuyos tumores sobreexpresen HER2 en monoterapia o en combinación con docetaxel, paclitaxel (fecha de aprobación: 24 de mayo de 2000) o un inhibidor de la aromatasa (fecha aprobación: 24 de abril de 2007).
- Cáncer de mama precoz (**CMP**) en pacientes HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplica) (fecha de aprobación: 22 de mayo de 2006).

Trastuzumab sólo puede ser empleado en tumores cuya sobreexpresión de HER2 haya sido determinada mediante un método exacto y validado.

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

#### CMM

\* *Pauta semanal*: se administran dosis de inicio de 4 mg/kg de peso y posteriormente dosis semanales de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

#### CMP

\* *Pauta cada 3 semanas*: la dosis de inicio es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg.

\* *Pauta semanal*: se administra una dosis de inicio de 4 mg/Kg seguida de 2 mg/Kg cada semana (durante un año).

Método de administración: El vial contiene 150 mg de trastuzumab. Tras la reconstitución con 7,2 ml de agua estéril se obtiene una concentración de 21 mg/ml de trastuzumab. Esta solución se diluye en 250 ml de suero fisiológico y se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos.

### **4.4 Farmacocinética.**

Farmacocinética dosis-dependiente.

Eliminación: la vida media de eliminación está alrededor de 30 días, incrementándose al aumentar la dosis. El estado estacionario se alcanza en unas 20 semanas.

Edad: no existe una diferencia significativa de la farmacocinética en relación con la edad.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en estos pacientes.

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR<sup>3</sup> de la EMA (08/08/2007) y del informe CDER<sup>2</sup> de la FDA (16/11/2006). Para la evaluación se han utilizado los ensayos pivotales realizados por el laboratorio investigador para la comercialización del fármaco:

- **CMM**: Eiermann W, 2001<sup>4</sup>; Cobleigh et al, 1999<sup>5</sup>
- **CMP**: Piccart-Gebhart, 2005 (*HERA*)<sup>6</sup>; Joensuu H, 2006 (*FinHer*) (*no pivotal*)<sup>7</sup>; Romond E, 2005 (*B31 y N9831*)<sup>8</sup>; Slamon D, 2006 (*BCIRG 006*)<sup>9</sup>

### **5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

#### **CANCER DE MAMA METASTÁSICO**

##### Eiermann W, 2001

-Nº de pacientes: 469

-Diseño: Ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto.

-Tratamiento grupo activo y grupo control: Los pacientes fueron randomizados en los siguientes cuatro grupos: doxorubicina + ciclofosfamida (AC) si los pacientes no habían recibido antraciclinas previamente, doxorubicina + ciclofosfamida + trastuzumab (AC+ T), paclitaxel sólo cuando los pacientes previamente habían recibido antraciclinas en adyuvancia (P) ó paclitaxel + trastuzumab (P+T). Duración hasta progresión.

-Criterios de inclusión: Cáncer de mama metastásico, HER2 2+ y 3+ , no quimioterapia previa para cáncer de mama metastásico, enfermedad medible y Karnofsky > 60.  
-Criterios de exclusión: No especificados.  
-Pérdidas: 5 pacientes sin especificar de que grupo.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	AC+ T (N=143)	AC (N=138)	P+T (N=92)	P (N=96)	T + Quimio (N=235)	Quimio sola (N=234)
<b>Resultado principal :</b> Tiempo hasta progresión de enfermedad (meses)	8,1 P=0,0003	6,1	6,9 P=0,0001	3,0	7,6 P=0,0001	4,6
<b>Resultados secundarios:</b>						
-Tasa de respuesta objetiva(%)	52 p= 0,1038	43	42 p<0,0001	16	49 p=0,0002	32
-Media de la duración de la respuesta (meses)	9,1 p=0,0025	6,5	11,0 p=0,0001	4,4	9,3 p=0,0001	5,9
-Tempo hasta fallo de tratamiento (meses)	7,2 p=0,0009	5,6	5,8 p=0,0001	2,9	6,9 p=0,0001	4,5
-Supervivencia a un año (%)	83 p=0,0415	72	72 p=0,0975	60	78 p=0,0080	67

### Cobleigh et al, 1999

-Nº de pacientes:222  
-Diseño: Ensayo clínico fase III no comparativo, multicéntrico y abierto.  
-Tratamiento grupo activo: pacientes que reciben al menos 1 dosis de trastuzumab 4 mg/kg la primera y 2 mg/kg las siguientes con periodicidad semanal.  
-Criterios de inclusión: Cáncer de mama, HER2 2+ y 3+ , con progresión tras 1 ó 2 regímenes de quimioterapia y enfermedad medible bidimensionalmente.  
-Criterios de exclusión: Metástasis cerebrales, óseas, Karnofsky < 60%, embarazo, lactancia, otra enfermedad maligna, utilización de fármacos en investigación o no aprobados en el último mes.  
-Pérdidas: 9 pacientes.  
-Análisis por ITT

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	N (nº pac totales)= 213	N pacientes con respuesta= 34
<b>Resultado principal</b> -Respuesta al tratamiento		8 (4%) respuesta completa 26 (12%) respuesta parcial
<b>Resultados secundarios (meses)</b>		
-Duración de respuesta	3,1	9,1
-Tiempo hasta progresión	2,4	
-Tiempo hasta fallo tratamiento		11
-Media de supervivencia	13	

## CANCER DE MAMA PRECOZ

**N Engl J Med 2005; 353: 1659-72**

**Piccart-Geghart, 2005 (HERA)**

-Nº de pacientes:5081  
-Diseño: Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto.  
-Tratamiento grupo activo: pacientes que reciben trastuzumab 8 mg/kg la primera dosis y 6 mg/kg las siguientes cada 3 semanas.  
-Criterios de inclusión: Cáncer de mama primario invasivo no metastásico operable y confirmado histológicamente, HER2 2+ Y 3+, con al menos 4 ciclos quimioterapia previa.  
-Criterios de exclusión: No Ca mama invasivo previo ni neoplasia maligna anterior excepto ca basal y de cel escamosas de la piel y Ca in situ de cérvix, tumor T4, dosis acumuladas de doxorubicina > 360 mg/m2 y de epirubicina > 720 mg/m2, irradiación previa del mediastino, sospecha de nódulos mamarios, anomalías hepáticas, renales o de médula ósea y enfermedad cardiaca seria.  
-Pérdidas: 143+ 20+ 3 pacientes

Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p
---------------------------------	--------------------------	---

<b>Resultado principal</b> - Supervivencia libre de enfermedad a los 2 años <b>Resultados secundarios</b> - Supervivencia global - Tiempo hasta recurrencia a distancia	0,54 ( IC95 : 0,43 a 0,67)  0,76 ( IC95 : 0,47 a 1,23)  0,49 ( IC95 : 0,38 a 0,63)	P<0,0001  P=0,26  P<0,0001
---	--	--

**N Engl J Med 2006; 354:809-20.**

**FinHer**

- Nº de pacientes: 232
- Diseño: fase 3, randomizado, controlado, abierto.
- Criterios de inclusión: mujeres de <66 años con cáncer de mama no metastásico, con resección quirúrgica completa en las 12 semanas previas, HER2 + y ganglios positivos (85%) o negativos (15%). Sin enfermedad cardiaca.
- 50% de las pacientes tenían receptores hormonales negativos.
- La pauta de Trastuzumab fue de **9 ciclos** del esquema semanal, administrado **concomitantemente** con Docetaxel ó Vinorelbina. Posteriormente todas recibieron 3 ciclos de FEC

Variable evaluada	DCT ó VNB → FEC (116)	DCT ó VNB + Tzm → FEC (115)	HR	NNT ó NNH	P
Supervivencia a 3 años (%)	89.73%	96.3%			N.S.
Superv. Libre de enf. (%)	77.6%	89.3%	0.42 (0.2-0.8)	9	<0.001
ICC NYHA III-IV (%)	0%	0%			

**Posibles limitaciones del estudio**

Escaso número de pacientes.  
 Los grupos no estuvieron totalmente bien balanceados (N0 22% vs 10%, p=0.06)  
 No se ha hecho un análisis de cada grupo de tratamiento, sino que se han analizado conjuntamente las pacientes que recibieron DCT y VNB (con Tzmb vs sin Tzmb).

**N Engl J Med 2005; 353:1673-84.**

**Romond, EH (B31 y N9831)**

- Nº de pacientes: 3351
- Diseño: metanálisis de 2 ensayos fase 3 (**B31** y **N9831**), randomizados, controlados, abiertos.
- Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama invasivo, con resección quirúrgica completa en las 12 semanas previas, sobreexpresión (3+) o amplificación de HER2 y ganglios positivos (o ganglios negativos si el tamaño del tumor era > 2 cm, o bien t > 1cm y receptores E/P negativos). Fracción de eyección VI >55%.
- 44% de las pacientes tenían receptores hormonales negativos.
- Todas las pacientes recibieron 4 ciclos de **AC** seguido de **Paclitaxel**:
- **B31**: 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas x 4 ciclos
- **N9831**: 80 mg/m<sup>2</sup> cada semana x 12 ciclos

Variable evaluada	Trastuzumab 4mg/Kg + 2mg/Kg c/sem 1 año Junto con Paclitaxel (1672)	Trastuzumab secuencial tras paclitaxel (981)	NO (1679)	HR	NNT ó NNH	P
Resultado principal Recurrencias (%)	8,0	En marcha	15,5		14	<0.001
Resultados secundarios Supervivencia a 3 años (%)	94.3%		91.7%	0.67 (0.5-0.9)	40	0.015
Superv. Libre de enf. (%)	87,1%	En marcha	75,4%	0.48 (0.4-0.6)	9	<0.001
ICC NYHA III-IV (%)	4.1%		0.8%		30	< 0.001

**Posibles limitaciones del estudio**

No se han publicado los resultados del grupo de Trastuzumab **secuencial**. Se conocen los datos del análisis intermedio (25% de los pacientes) comparando Tzm secuencial vs concomitante: el tratamiento concomitante es significativamente mejor que el secuencial (HR= 0.64)

Breast Cancer Research and Treatment 94 (Suppl 1): A-1, 2005.						BCIRG 006
- Nº de pacientes: <b>3222</b> - Diseño: fase III, randomizado, controlado, abierto con 3 brazos. - Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama no metastásico, con resección quirúrgica completa en las 12 semanas previas, ganglios positivos (71%) o negativos (29%). 52% menores de 50 años. Sin enfermedad cardíaca. - 54% de las pacientes tenían receptores estrogénicos positivos. - Brazo 1: AC q 3 sem x 4 → Docetaxel q 3 sem x 4 - Brazo 2: AC q 3 sem x 4 → Docetaxel q 3 sem x 4 + Tzm q 3 sem *13 (1 año tzm) - Brazo 3: Docetaxel + Platino q 3 sem x 64 → Tzm q 3 sem *13 (1 año Tzm)						
Variable evaluada	Brazo 1 (116)	Brazo 2	Brazo 3 (115)	HR respecto al brazo 1	NNT ó NNH	P
Disminución del riesgo (%)*		51% (35-63)	39% (21-53)			<0.001
Supervivencia libre de progresión	77%	86%	80%	0.49//0.61*		<0.001
ICC NYHA III-IV (%)	1.2%	2.3%	1.2%			<0.001
* datos de los brazos 2 y 3 respecto al brazo 1 Sólo 23 meses de seguimiento						

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

### CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El de **Eiermann** en un principio se planteó como doble ciego, pero tras reclutar 97 pacientes se cambió el protocolo a abierto por dos razones:

- Dificultad para reclutar mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresaran HER2 y que no hubiesen recibido previamente antraciclinas
- Reticencia de algunos pacientes a utilizar placebo

Los resultados obtenidos indican que la supervivencia fue mayor en el brazo que recibió T+AC que en el de AC solo (26,8 meses frente a 21,4 meses) y en el brazo P+T mayor que en el de P solo (22,1 meses frente a 18,4 meses). Ninguna de estas diferencias fue significativa ( $p=0,16$  y  $p=0,17$  respectivamente). El tiempo hasta progresión de enfermedad (variable principal), fue significativamente mayor en el grupo T+AC que en de AC solo (7,8 meses frente a 6,1 meses,  $p<0,001$ ) y en P+T frente a P solo (6,9 meses frente a 3 meses,  $p<0,001$ ). Los pacientes responden mejor cuanto más expresen HER2 (3+).

El de **Cobleigh et al** no es comparativo. Tampoco ha sido comparado con quimioterapia en 3ª línea o cuidados paliativos en cáncer de mama metastásico. El tiempo medio de supervivencia en los pacientes que, después de fallo en primera línea, reciben trastuzumab, es de 13 meses, resultado que se encuentra dentro de la media de tiempo de supervivencia (9-17 meses) que se obtiene si se administran otros regímenes de quimioterapia en la misma situación.

### CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Los resultados del Piccart-Geghart (**HERA**) a un año se extrapolan a largo plazo, siendo aventurado, ya que no se tienen datos de seguimiento durante más tiempo. No podemos saber cuál es la duración óptima de tratamiento. Tampoco algunos resultados son seguidos al año, como la supervivencia global. No se obtuvo una reducción en la mortalidad global. De cada 100 pacientes tratadas, 5 conseguirán evitar la recurrencia en el primer año, 3 sufrirán un efecto adverso grave y 92 no conseguirán beneficio alguno. Un tercio de los pacientes de este ensayo tenían nódulos negativos y, por tanto, podrían estar mejorando los resultados, al tener mejor pronóstico.

En el caso del **FinHer**, se obtuvo una reducción de la mortalidad global de casi un 7% a pesar del pequeño tamaño muestral, con un incremento de la supervivencia libre de enfermedad de un 11,7% ( $p<0,001$ ). Parece que la duración del tratamiento con trastuzumab podría ser mucho menor que la ensayada en otros estudios, y que su administración previa a las antraciclinas disminuye la cardiotoxicidad sin afectar a la eficacia.

El análisis intermedio del brazo B del **N9831** muestra que la administración secuencial de trastuzumab no aporta beneficio, por lo que se recomienda la administración concomitante con QT.

Los resultados preliminares del estudio **BCIRG 006** sugieren que trastuzumab podría ser utilizado con regímenes que no contengan antraciclinas, disminuyendo así la cardiotoxicidad.

### 5.3 Revisiones y metanálisis

- BMC Cancer 2007 (*“Adjuvant trastuzumab in the treatment of Her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of Publisher randomized trials”*)<sup>10</sup>: tras analizar los resultados de los ensayos clínicos randomizados disponibles, concluyen que la adición de trastuzumab a un régimen basado en antraciclinas y taxanos produce beneficio en términos de supervivencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes con tumores HER2+. Aunque los datos aún no son suficientes para valorar si la administración de trastuzumab secuencial es superior a la concomitante, parece que con ésta última la cardiotoxicidad es mayor. Es importante monitorizar la función cardiaca y determinar correctamente la expresión del HER2.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- NICE “Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer” (Abril 2005)<sup>11</sup>: Trastuzumab se recomienda como una opción en mujeres con tumores que expresen el HER2 en niveles 3+; en combinación con paclitaxel siempre que no hayan recibido quimioterapia para cáncer metastásico de mama y en las que las antraciclinas no se pueden usar. En monoterapia deben haber recibido al menos dos ciclos de quimioterapia para el cáncer metastásico, esta debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano.
- NICE “Trastuzumab for the adjuvant of early-stage HER-2 positive breast cancer” (Junio 2007)<sup>12</sup>: Trastuzumab, administrado cada 3 semanas durante 1 año o hasta recurrencia (lo que ocurra primero), se recomienda en mujeres con cancer de mama precoz HER-2 positivo tras cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplicable). Precaución con la función cardiaca, nunca ofrecer tratamiento si la fracción de eyección ventricular izquierda es menor del 55% o si existen problemas cardiacos graves. Se recomienda hacer controles cada 3 meses durante el tratamiento, si la FEVI disminuye más del 10% o por debajo del 50% se deberá suspender el tratamiento con trastuzumab.
- PEBC “The role of trastuzumab in the treatment of women with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer” (Cancer Care Ontario, noviembre 2005)<sup>13</sup>: Trastuzumab se recomienda como opción en mujeres con tumores que expresen el HER2 en niveles 3+, en combinado con 6 ciclos cada 3 semanas de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> ó docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 1ª línea. En monoterapia, debido a la falta de ensayos aleatorizados, no existen recomendaciones definitivas, aunque en mujeres que deseen postponer los efectos secundarios de la quimioterapia podría usarse previo a ésta.
- PEBC “The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer” (Cancer Care Ontario, mayo 2006)<sup>14</sup>: Trastuzumab tras quimioterapia se recomienda durante un año a todas las pacientes con HER2 positivo, con nódulos positivos o negativos, tumores mayores de 1cm, que han recibido o están recibiendo quimioterapia (neo) adyuvante.

#### EVALUACIÓN POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES

- PRESCRIBIRE (2001)<sup>15</sup>: Como última opción en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico, pues trastuzumab no parece más efectivo que la quimioterapia convencional. En primera línea en combinación con paclitaxel o ciclofosfamida y antraciclina, un ensayo clínico sugiere que el tiempo de supervivencia se incrementa unos pocos meses.
- Drug and Therapeutics Bulletin (2002)<sup>16</sup>: En primera línea en CMM asociado a paclitaxel disminuye el tiempo hasta progresión pero no está claro si aumenta la supervivencia global. No

está claro su papel en monoterapia, en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia previos. Por tanto, se deja como una opción (tercera línea).

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD <sup>1</sup>

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos secundarios más frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son: dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, fiebre, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, artralgias, mialgias y erupciones cutáneas. La perfusión de trastuzumab puede asociarse a síndrome pseudogripal. Mención especial merece la **cardiotoxicidad** asociada a trastuzumab, que puede manifestarse como disnea, ortopnea, tos, edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva.

Toxicidad cardiaca severa o muertes atribuibles a trastuzumab	
HERA	3,5%
FinHer	0%
B31 y N9831	3,3%

El hecho de que en el estudio FinHer la toxicidad sea de un 0% podría deberse a que las pacientes no recibieron antraciclinas previas a trastuzumab. En un análisis publicado sobre el estudio HERA <sup>17</sup>, parece que estos problemas cardiacos son reversibles y la posibilidad de padecerlos se estabiliza tras 1 año de tratamiento, por lo que el beneficio supera al riesgo.

### 6.4. Precauciones, contraindicaciones, interacciones. <sup>1</sup>

No existen datos de ensayos clínicos sobre el retratamiento con trastuzumab en pacientes ya tratados con dicho fármaco como adyuvante.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
Cancer mama metastásico		
	Trastuzumab + paclitaxel	CEF paliativo
Coste ciclo	1705,25 €	144,96 €
Coste medio hasta progresión (8 meses)	27098,91 €	1739,52 € *
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		- 25359,39 €

\* Considerando la media de ciclos que recibiría el paciente hasta alcanzar dosis tope de adriamicina (12 ciclos).

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
Cancer mama precoz		
	Trastuzumab + docetaxel 3 ciclos+ CEF adyuvante 3 ciclos	CEF adyuvante 6 ciclos
Coste ciclo	2379,6 €	190,63 €
Coste tratamiento completo	7710,68 €	1143,77 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		- 6566,91€

### 7.2. a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

#### Coste Eficacia Incremental (CEI)



CMM	VARIABLE evaluada	Eficacia de H+Q	Eficacia de Q	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
	Tiempo hasta progresión	7,6 meses	4,6 meses	7,6-4,6= 3 meses	25859,39 €	8619,8 por mes adicional sin progresión

### Coste Eficacia Incremental (CEI)

CMP	Tipo de resultado	% pacientes con trastuzumab	% pacientes grupo control	NNT (IC 95%)*	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
	Supervivencia libre de enfermedad a los 2 años	85,8	77,4	15,96 (12,77-22,48)	6566,91 Euros	104807,88 (83859,44-147624,13)

## 7.2. b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Neyt et al, (2006) publicaron una evaluación económica de trastuzumab en adyuvancia<sup>18</sup>. Aunque los esquemas de quimioterapia utilizados en el ensayo no coinciden con los que se utilizan en nuestra práctica, concluyen que la utilización del fármaco no resulta coste-efectiva y atribuyen un 75-79% del coste total de la quimioterapia al trastuzumab.

## 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

### Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales. Cáncer de mama metastásico

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
10	- 25359,39 €	253593,9 €

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 10 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 253593,9 euros.

### Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales. Cáncer de mama precoz

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
41	- 6566,91€	269243,31€

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 41 pacientes, con cáncer de mama precoz, con trastuzumab. El coste anual adicional para el hospital será de 269243,31 euros.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

#### Cáncer de mama metastático

El estudio pivotal, con 469 pacientes, en un principio se diseñó como doble ciego, pero tuvo que ser cambiado a abierto tras reclutar 97 pacientes por la dificultad de encontrar pacientes sin tratamiento previo con antraciclinas y HER 2 fuertemente positivos y por otro lado la reticencia de las pacientes a usar placebo. Otro ensayo abierto, no comparativo en el que fueron incluidos 222 pacientes también se utilizó por el laboratorio para solicitar la comercialización del fármaco por la EMEA. Estos ensayos sólo consiguen un tiempo hasta progresión de enfermedad 1,7- 3,9 meses mayor, un tiempo de supervivencia similar al que se obtiene si se administran otros regímenes terapéuticos y una calidad



de vida no mejorada con respecto a la quimioterapia sola. Los resultados generan una relación coste/eficacia poco favorable.

En nuestro hospital las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (por inmunohistoquímica y/o FISH) son tratadas semanalmente con paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> + trastuzumab 2 mg/kg excepto la primera semana en la que la dosis que se administra es de 4 mg/kg, pasando tras evaluación de mejoría a ciclos de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + trastuzumab 6 mg/kg cada 3 semanas. Este tratamiento se mantiene hasta progresión de enfermedad.

### **Cáncer de mama precoz**

Trastuzumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, tras completar la quimioterapia basada en antraciclinas, y asociado o no a taxanos. En el caso de asociarse a taxanos, la administración será concomitante, ya que la utilización secuencial no aporta beneficio alguno. Paclitaxel presenta eficacia similar a docetaxel, si bien su coste es inferior. Aunque el estudio FinHer obtiene buenos resultados con la utilización de regímenes de quimioterapia sin antraciclinas, la aprobación del fármaco se basó en el ensayo HERA, por lo que el fármaco debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones de la ficha técnica, es decir, empleando antraciclinas previas a trastuzumab.

Los resultados preliminares del BCIRG 006 sugieren que la asociación de trastuzumab a regímenes que no contienen antraciclinas podría ser igual de eficaz que los esquemas actuales y con una menor toxicidad cardíaca, pero de momento no se pueden extraer conclusiones definitivas ni recomendar su uso en la práctica clínica.

Aún no está clara la duración óptima del tratamiento con trastuzumab. Analizando los resultados del estudio FinHer, es posible que duraciones inferiores a 1 año sean similares en cuanto a eficacia, pero por el momento no se puede asegurar, hasta que no haya ensayos comparativos. Lo que sí parece claro, en función de los datos disponibles, es que no debe superarse el año de tratamiento.

En nuestro hospital, las pacientes con cáncer de mama precoz, HER2 positivo y nódulo positivo son tratadas con 3 ciclos de docetaxel 80mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas + trastuzumab semanal 2 mg/kg excepto la primera semana en la que la dosis es de 4 mg/kg, seguido de 3 ciclos de CEF. Esta pauta de tratamiento está basada en el estudio FinHer, no utilizado para la aprobación de la indicación, como ya se ha comentado previamente. En cuanto a la duración, se ha propuesto la posibilidad de utilizar este régimen durante un año, basándose en el estudio HERA. Los autores del informe abogan por la utilización del fármaco en base a las especificaciones de la ficha técnica, si bien no se descarta la posibilidad de consensuar otra pauta diferente de la aprobada, en cuyo caso habría que tramitarlo como **uso compasivo**.

### **Seguridad**

Los graves efectos secundarios cardiovasculares y la frecuencia de aparición de los mismos hace que se recomiende la monitorización cardíaca de los pacientes y que se valore siempre la relación beneficio-riesgo en cada inicio de tratamiento.

### **Propuesta**

La propuesta de los autores del informe es que sea **incluido en la GFT** del hospital en pacientes con tumores que sobreexpresen HER2 (+++), definiendo de forma clara los criterios de utilización del fármaco.

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

<sup>1</sup> Ficha técnica. Monografía Trastuzumab (Herceptin®). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: [Hhttps://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp](https://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp)H

<sup>2</sup> Herceptin®. Food and Drug Administration. Disponible en:

[Hhttp://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/hercept.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/hercept.htm)H

<sup>3</sup> Herceptin® Scientific Discussion. EMEA 2004. Disponible en:

[Hhttp://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm)H

- <sup>4</sup> Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2- positive metastatic breast cancer: Pivotal trial data. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl.1):S57-S62
- <sup>5</sup> Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Onc* 1999;17:2639-48
- <sup>6</sup> Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith L, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-72
- <sup>7</sup> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vonorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20
- <sup>8</sup> Romond E., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer C.E., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-84
- <sup>9</sup> Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. [Abstract] *Breast Cancer Research and Treatment* 94 (Suppl 1): A-1, 2005.
- <sup>10</sup> Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *HBMC Cancer*.H 2007 Aug 8;7:153
- <sup>11</sup> Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Published by the National Institute for Clinical Excellence (April 2005).
- <sup>12</sup> Trastuzumab for the adjuvant of early-stage HER-2 positive breast cancer. Published by the National Institute for Clinical Excellence (June 2007).
- <sup>13</sup> The role of trastuzumab ( Herceptin<sup>®</sup>) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice guideline.report. Program in Evidence- based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Nov 2005.
- <sup>14</sup> The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer: A clinical practice guideline. Program in Evidence- based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). May 2006.
- <sup>15</sup> Trastuzumab: may help some patients with breast cancer, but too many unknowns. *Prescrire International* 2001; 10: 102-5.
- <sup>16</sup> What's so special about trastuzumab?. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2002; 40:65-67.
- <sup>17</sup> Suter, TM. et al. Trastuzumab –associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 25: 3859-3865.
- <sup>18</sup> Neyt M., Albrecht J., Cocquyt V. An economic evaluation of Herceptin<sup>®</sup> in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial. *Annals of Oncology* 2006; 17: 398-90.

## EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/01/08

Fecha de notificación: 21/01/2008

– “Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en GFT en:

\* Cáncer de mama metastásico (**CMM**) en pacientes cuyos tumores sobreexpresen HER2 en monoterapia o en combinación con docetaxel, paclitaxel o un inhibidor de aromatasas.

\* Cáncer de mama precoz (**CMP**) en pacientes HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplica), asociado al esquema THC (carboplatino + docetaxel) y durante un año de duración.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores de este informe, Ana Lozano Blázquez, Eva M<sup>a</sup> Fernández López de vicuña y Mónica Carbajales Álvarez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.