

**FÀRMAC DOCETAXEL/  
C.MAMA ADJUVÀNCIA/C. MAMA METASTÀTIC  
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA  
Institut Català d'Oncologia  
Servei Farmàcia-ICO-Duran i Reynals  
7-6-2005**

**1.- Identificació del fàrmac:**

Docetaxel. Taxotere® 80 i 20mg/vial  
Laboratori Sanofi-Aventis  
Us Hospitalari. Facturació a CatSalut.  
PVL (inclòs IVA): 568,05€/vial 80mg, 145,24€/vial 20mg

**2.- Descripció farmacològica:**

**2a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA**

➤ **EMEA/Espanya i FDA**

- En combinació a doxorubicina - C. mama localment avançat o metastàtic que no han rebut prèviament tractament quimioteràpic per aquesta situació
- En monoteràpia - C. mama localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic. Aquesta quimioteràpia prèvia ha d'incloure una antraciclina o un agents alquilants
- En combinació amb capecitabina - C. mama localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic. Aquesta quimioteràpia prèvia ha d'incloure una antraciclina.
- En monoteràpia - C. pulmó NCP localment avançat o metastàtic després de fallida al tractament quimioteràpic previ.
- En combinació amb cisplatí - C. pulmó NCP irreseccable, localment avançat o metastàtic, en malalts que no han rebut prèviament quimioteràpia per aquesta situació
- En combinació amb prednisona - C. pròstata metastàtic refractari a tractament hormonal
- **En combinació amb doxorubicina i ciclofosfamida - C. mama tractament adjuvant en malates amb càncer operable ganglis positius**
- **En combinació amb trastuzumab - C. mama metastàtic que sobreexpressi HER2 i que no han rebut prèviament tractament quimioteràpic per la seva malaltia metastàtica**

**2b.- Mecanisme d'acció**

Fàrmac citostàtic del grup taxans  
Grup terapèutic ATC: L01CD

**2c.- Posologia**

- Dosis recomanada:

a. C. Mama-Adjuvència

- TAC

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>  
Doxorubicina 50mg/m<sup>2</sup>  
Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>  
cada 21 dies x 6 cicles

- Altres combinacions estudiades:

- 3FEC100- 3 Docetaxel seqüencial  
FEC 100 (5-Fluorouracilo 500mg/m<sup>2</sup>, Epirubicina 100mg/m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup> cada 21 dies x 3 cicles)

Docetaxel 100mg/m2 cada 21 dies

b.C. mama-Metastàtic

Docetaxel 100mg/m2

Trastuzumab:

Dosis inici 4mg/kg i a la setmana

Dosis continuació 2mg/kg/setmana

**3.- Avaluació d'eficàcia:**

Els assaigs clínics pivotals de cada indicació es descriuen a continuació:

◦ **C. mama-Adjuvència**

En aquesta indicació l'estudi pivotal és BCIRG001, encara que hi ha altres estudis que també es presenten per la discussió, tant de docetaxel com de paclitaxel. En la següent taula es resumeix els diferents estudis:

Taxà	Assaig Clínic	Esquema	n
Docetaxel	BCIRG001	6xTAC vs 6xFAC	1.491
	US Oncology 9735	4xDocetaxel-CFM vs 4xAC	1.015
	PAC01	3FEC100→Docetaxel vs 6xFEC100	
Paclitaxel	CALGB 9344	4xAC→4xPaclitaxel vs 4xAC	3.170
	NASBP B28	4xAC→4xPaclitaxel vs 4xAC	3.053
	Budzar MDACC	4xPaclitaxel→ 4xFAC vs 8FAC	524

**- BCIRG001 Martin M i cols N Engl J Med 2005; 352: 2302-13. ASSAIG PIVOTAL**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malalties amb c.mama estadiatge T1-3, N1, Mo, que compara:

TAC Docetaxel 75mg/m2  
Doxorubicina 50mg/m2  
Ciclofosfamida 500mg/m2  
cada 21 dies x 6 cicles

vs

FAC 5-Fluorouracilo 500mg/m2  
Doxorubicina 50mg/m2  
Ciclofosfamida 500mg/m2  
cada 21 dies x 6 cicles

- Criteris estratificació: ganglis (N 1-3 o 4+), HER2, receptors horminals
- Objectiu principal (OP): supervivència lliure de malaltia (SLE)
- Objectius secundaris: supervivència global, toxicitat
- Resultats:

S'han presentat l'anàlisi provisional als 33 mesos (Nobholtz JM, ASCO 2002) i als 55 mesos (Martin M, SABCs 2003 i N Engl J Med 2005). A la taula es descriuen els resultats als 55 mesos:

Variable	TAC (n=744)	FAC (n=736)	HR	RAR	NNT
Supervivència lliure de malaltia (OP) als 5 anys	75%	68%	0,72 P=0,001	7%	14,3
Supervivència global als 5 anys	87%	81%	0,70 P=0,008	6%	16,7

En l'anàlisi de subgrup per l'estratificació de les malalties segons ganglis s'observen diferències estadísticament significatives en el subgrup de 1 a 3 ganglis (HR 0,61 p=0,0009) i no diferències en el subgrup de 4 o més ganglis (HR 0,83 p=0,17).

- **PAC01 Roché H i cols. SABCs 2004 Abstract 27**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malalties amb c.mama ganglis positius que compara:

FEC100 5-Fluorouracilo 500mg/m<sup>2</sup>  
Epirubicina 100mg/m<sup>2</sup>  
Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>  
cada 21 dies x 6 cicles

vs

3FEC100- 3 Docetaxel seqüencial  
FEC 100 igual que branca prèvia però 3 cicles  
Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> cada 21 dies

La justificació és la comparació amb la branca estàndard a França (FEC100).

- Criteris estratificació: centre, edat > o < 50 anys i ganglis (N 1-3 o 4+)
- Objectiu principal (OP): supervivència lliure de malaltia (SLE)
- Objectius secundaris: supervivència global, toxicitat
- Resultats:

Variable	FEC-Docetaxel (n=1003)	FEC100 (n=996)	HR	RAR	NNT
<b>Supervivència lliure de malaltia (OP) als 5 anys</b>	78,3%	73,2%	0,83 P=0,041	5,1%	19,6
Supervivència global als 5 anys	90,7%	86,7%	0,77 P=0,050	4%	25

També en aquest assaig, en l'anàlisi de subgrup per l'estratificació de les malalties segons ganglis s'observen diferències estadísticament significatives en el subgrup de 1 a 3 ganglis (HR 0,76 p=0,042) i no diferències en el subgrup de 4 o més ganglis (HR 0,87 p=0,120).

- **US Oncology 9735 Jones SE i cols. ASCO 2003, Abstract 59**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malalties amb c.mama ganglis positius que compara: 4 cicles d'AC vs 4 cicles docetaxel+ciclofosfamida (n=1015)

- Objectiu principal (OP): supervivència lliure de malaltia (SLE)
- Objectius secundaris: supervivència global
- Resultats: dades a 3 anys i els resultats a 5 anys sense publicar. No es troben diferències estadísticament significatives.

Variable	Docetaxel-ciclofosfamida	AC	HR	RAR	NNT
<b>Supervivència lliure de malaltia (OP) als 3 anys</b>	92%	90%	nd	ns	ns
Supervivència global als 3 anys	95%	94%	nd	ns	ns

Les dades dels assaigs amb **paclitaxel** en la mateixa indicació són les següents:

- **CALGB 9344. Henderson i cols. J Clin Oncol 2003; 21: 976-983.**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malalties amb c.mama estadiatge II-IIIa, ganglis positius (n=3170) que compara:

AC Adriamicina 60, 75 i 90mg/m<sup>2</sup> (3 branques diferents)  
Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>  
cada 21 dies x 4 cicles

vs  
 4AC- 4 Paclitaxel seqüencial  
 AC igual que branca 4 cicles  
 Paclitaxel 175mg/m2 cada 21 dies

- Objectiu principal (OP): supervivència global
- Objectius secundaris: supervivència lliure malaltia
- Resultats:

Variable	AC x4	ACx4+ Paclitaxel x4	HR	RAR	NNT
Supervivència global (OP)			0,82 p=0,001		
Als 4 anys	84%	81%		3%	
Als 5 anys	80%	77%		3%	
Supervivència lliure de malaltia			0,83 p=0,006		
Als 4 anys	74%	70%		4%	25
Als 5 anys	70%	65%		5%	20

- **NASBP B-28. Mamounas i cols. ASCO 2003; abstract 12**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malaltes amb c.mama estadiatge II-IIIa, (n=3053) que compara:

AC                      Adriamicina 60 mg/m2  
                                     Ciclofosfamida 600mg/m2  
                                     cada 21 dies x 4 cicles

vs  
 4AC- 4 Paclitaxel seqüencial  
 AC igual que branca 4 cicles  
 Paclitaxel 225mg/m2 cada 21 dies

- Objectiu principal (OP): supervivència lliure malaltia
- Objectius secundaris: supervivència global
- Resultats:

Variable	AC x4	ACx4+ Paclitaxel x4	HR	RAR	NNT
Supervivència global (OP) als 5 anys	85%	85%	0,94 P=0,46	ns	
Supervivència lliure de malaltia als 5 anys	76%	72%	0,83 P=0,008	4%	25

- **Budzar MDACC Budzar A i cols. Clin Cancer Res 2002; 8: 1073-79 (n=524)**

Assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat en malaltes amb c.mama (n=524) que reben tractament adjuvant o neoadjuvant que compara:

8FAC  
 vs  
 Paclitaxel -FAC seqüencial  
 Paclitaxel 250mg/m2 infusió continua x 4  
 FAC x 4

- Criteris estratificació: edat, >T2 o T3, N0 o N1
- Objectiu principal (OP): supervivència lliure malaltia
- Resultats:

Variable	Paclitaxel -FAC	8 FAC	HR	RAR	NNT
Supervivència lliure de	86%	83%	0,94	3%	

malaltia (OP) als 4 anys			P=0,46	ns p=0,09	
--------------------------	--	--	--------	--------------	--

◦ **C. mama metastàtic associat a trastuzumab**

- **Marty M i cols. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: results of a randomized phase II trial by the M77001 study group (n=186) ASSAIG PIVOTAL**

Assaig clínic fase II multicèntric, randomitzat en dones amb c. mama metastàtic HER2+ (IHC3+ i/o FISH) que no han rebut cap quimioteràpia prèvia de la malaltia metastàtic (si poden haver rebut adjuvant o neoadjuvant, inclòs antraciclins) que compara la combinació docetaxel (100mg/m<sup>2</sup>) + trastuzumab (dia 1 4mg/kg i setmanal 2mg/kg).

Objectiu principal (OP): resposta

Objectius secundaris: seguretat, supervivència, temps a la progressió, temps a resposta i durada resposta.

S'estratifica per: antraciclins prèvies, edat, lloc metastàtic

Variable	Docetaxel-trastuzumab (n=92)	Docetaxel (n=94)	NNT
<b>Resposta (OP)</b>			
<b>ORR</b>	60,9%	36,2%	4
<b>CR</b>	6,5%	2,1%	23
<b>PR</b>	54,3%	34%	5
Supervivència global	27,7 mesos	18,3 mesos p=0,0002	
Supervivència a 1 any (%)	78,3%	63,8%	6,9
Supervivència lliure de malaltia	10,6 mesos	6,1 mesos p=0,0001	
Temps a la progressió	10,6 mesos	6,1 mesos p=0,0001	

En els subgrups de malalties que prèviament havien rebut antraciclins també s'observen diferències estadísticament significatives entre les dos branques.

Comparació amb assaig pivotal **trastuzumab+paclitaxel** (Slamon New Engl J Med 2001).

- **Slamon DJ. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. New Engl J Med 2001; 344: 783-92 (n=469)**

Assaig clínic fase III multicèntric, randomitzat en dones amb c. mama metastàtic HER2+ (IHC, laboratori centralitzat) que no han rebut cap quimioteràpia prèvia de la malaltia metastàtic que compara l'administració de trastuzumab (dia 1 4mg/kg i setmanal 2mg/kg) vs trastuzumab amb quimioteràpia (QT). Aquest QT és paclitaxel (malalties que han rebut prèviament antraciclins) o doxorubicina + ciclofosfamida (si no han rebut prèviament antraciclins) (aquesta branca s'indica però sense dades en l'anàlisi final per ja no ser estàndard de tractament i per l'alta incidència de cardiotoxicitat). La dosi de paclitaxel és 175mg/m<sup>2</sup> cada 21 dies.

Objectiu principal (OP): temps a la progressió

Objectius secundaris: resposta, seguretat, supervivència, temps a resposta i durada resposta.

Variable	Trastuzumab+paclitaxel (n=92)	Paclitaxel (n=96)	p
<b>Temps a la progressió (OP)</b>	<b>6,9 mesos</b>	<b>3 mesos</b>	<0,001
Supervivència global	22,1 mesos	18,4 mesos	0,17
Durada resposta	10,5 mesos	4,5 mesos	<0,001

Resposta ORR	50%	32%	0,0001
--------------	-----	-----	--------

#### 4.- Avaluació de seguretat:

Es mostren les incidències d'efectes adversos (>5% per pacient) per les dos indicacions amb les dades dels estudis pivotals:

##### o C. mama-Adjuvència

##### BCIRG001 Martin M i cols SABCS 2003, Abstract 43

Efecte advers (%) grau 3-4	TAC (n=744)	FAC (n=736)	NNH
Neutropènia	65,5%	49,3%	6
Neutropènia febril	24,7%	2,5%	5
Infecció	3,9%	2,2%	58
Anèmia	4,3%	1,6%	37
Trombocitopènia	2%	1,2%	ns
Nàusees	5,1%	9,5%	
Vòmits	4,3%	7,3%	
Diarrees	3,8%	1,8%	50
Estomatitis	7,1%	2%	19,6
Astènia	11,2%	5,6%	17,8

##### - PAC01 Roché H i cols. SABCS 2004 Abstract 27

Efecte advers (%) grau 3-4	FEC- Docetaxel (n=1003)	FEC100 (n=996)	NNH
Neutropènia Cicle 1 a 3	21,5%	21%	
Cicle 4 a 6	10,9%	20,2%	10,7
Neutropènia febril	4,6%	1%	27
Infecció	1,65	1,6%	
Anèmia	0,7%	1,4%	
Trombocitopènia	0,4%	0,3%	
Nàusees Cicle 1 a 3	10,1%	13,2%	
Cicle 4 a 6	1,6%	11%	
Estomatitis	5,9%	4%	
Edema	4,8%	0,3%	

##### o C. mama metastàtic associat a trastuzumab

##### - Docetaxel+trastuzumab (Marty i cols)

Efecte advers (%)	Docetaxel+ trastuzumab (n=92)	Docetaxel (n=94)	NNH
Neutropènia	13%	9%	25
Neutropènia febril	5%	3%	50
Astènia	2%	2%	
Diarrees	3%	1%	
Events cardíacs	12%	3%	11
Taquicardia	6,5%	0%	15

##### - Paclitaxel+trastuzumab (Slamon i cols)

Efecte advers (%)	Paclitaxel+ trastuzumab	Paclitaxel (n=96)	NNH
-------------------	----------------------------	----------------------	-----

	(n=92)		
Leucopènia	6%	5%	ns
Astènia	8%	8%	ns
Alopècia	26%	26%	ns
Events cardíacs	<b>13%</b>	1%	<b>8,3</b>

## 5.- Avaluació econòmica:

### 5a.- Cost tractament

#### ◦ C. mama-Adjuvència

Tractament complet i cost tractament per cicle comparat amb estàndard de tractament :

#### - TAC

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/6 cicles
Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup>	127mg	901,78€	5.410,68€
Doxorubicina	50mg/m <sup>2</sup>	85mg	42,43€	254,59€
Ciclofosfamida	500mg	850mg	0,88€	5,30€
Total			945,09€	5.670,57€

\*utilitzant SC=1,7m<sup>2</sup> i dosis en €/mg

Cost comparat/6 cicles segons PVL (€)	
TAC	FAC
5.670,57€	270,19€

#### - PAC01: 3FEC + 3 Docetaxel

	Dosis/SC	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/6 cicles (3FEC+3Docetaxel)
Docetaxel	100mg/m <sup>2</sup>	170mg	1.207,11	3.621,33€
5FU	500mg/m <sup>2</sup>	850mg	1,72€	5,16€
Ciclofosfamida	500mg/m <sup>2</sup>	850mg	0,88€	2,64€
Epirubicina	100mg/m <sup>2</sup>	170mg	201,88€	605,64€
Total				4.234,77€

\*utilitzant SC=1,7m<sup>2</sup> i dosis en €/mg

Cost comparat/6 cicles segons PVL (€)	
3FAC + 3 Docetaxel	FEC
4.234,77€	270,19€

En aquest anàlisi comparatiu s'ha de incloure els costos dels efectes adversos o de la seva prevenció, que en el cas d'aquests règims seria la **neutropènia febril**:

Efecte advers (%) grau 3-4	TAC (n=744)	FAC (n=736)	NNH
Neutropènia	<b>65,5%</b>	49,3%	<b>6</b>
Neutropènia febril	<b>24,7%</b>	2,5%	<b>5</b>

Efecte advers (%) grau 3-4	FEC- Docetaxel (n=1003)	FEC100 (n=996)	NNH
Neutropènia			
Cicle 1 a 3	21,5%	21%	
Cicle 4 a 6	10,9%	<b>20,2%</b>	<b>10,7</b>
Neutropènia febril	<b>4,6%</b>	1%	27

○ **C. mama metastàtic associat a trastuzumab**

Tractament complet:

	Dosis/SC o kg	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/14 cicles**
Docetaxel	100mg/m2 dia	170mg	1.207,11€	7.243€ (només 6 cicles)
Trastuzumab	2mg/kg dia 1, 8, 15	130mg	1.645,92€	14.813€
Total				22.056€

\*utilitzant SC=1,7m2, pes=65kg i dosis en €/mg

\*\*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 10,6 m (estudi pivotal)

	Dosis/SC o kg	Dosis*	Cost(€)/cicle	Cost(€)/9 cicles*
Paclitaxel	175mg/m2 dia	297mg	906,35€	5.438€ (només 6 cicles)
Trastuzumab	2mg/kg dia 1, 8, 15	130mg	1.645,92€	14.813€
				20.251€

\*\*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 6,9 m (estudi pivotal)

Cost tractament per cicle comparat:

Cost comparat /9 cicles segons PVL (€)	
Docetaxel+trastuzumab	Paclitaxel+trastuzumab
22.056€	20.251€

**5b.- Cost-eficàcia incremental**

○ **C. mama-Adjuvència**

	CI/6 cicles (€)	NNT	Cost per un pacient més lliure de malaltia als 5 anys
<b>BCIRG</b>	5.400€	<b>14,3</b>	<b>77.220€</b>
<b>PAC01</b>	3.965	<b>19,6</b>	<b>77.714€</b>

Aquest anàlisi només té en compte els costos directes del fàrmacs. Faltaria en aquest anàlisi, entre altres costos i com ja s'ha indicat, els associats a efectes adversos, principalment **febrenutropènica**.

○ **C. mama metastàtic associat a trastuzumab**

No es disposa d'assaig clínic comparatiu directe.

**5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats**

- C. mama- adjuvència

En la revisió bibliogràfica s'ha trobat diferents estudis farmacoeconòmic comparatius docetaxel vs paclitaxel en c.mama metastàtic en monoteràpia en malaltia metastàtica, es dir en indicacions diferents a les que es discuteixen en aquest informe (Ferriols F i cols).

- C. mama – metastàtic

Hi ha l'estudi de Hornberger i cols 2002 que realitza un anàlisi cost-efectivitat de paclitaxel vs paclitaxel-trastuzumab a,b anàlisi de costos directes (medicament i costos de la malaltia i de les complicacions cardíques) obtenint-se un ratio cost-efectivitat de 29.335€ per any de vida guanyat de la combinació.

El NICE també analitza aquesta mateixa combinació utilitzant les dades de l'estudi pivotal i van estimar que l'índex cost-efectivitat per anys de vida ajustat per qualitat de vida (QALY) era 37.500lliures.

## 6.- Bibliografia:

- Ficha Técnica Taxotere®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- EMEA. CMPM/05 Taxotere
- EMEA. CMPM/05 Herceptin
- Martin M i cols. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302-13.
- Martin M i cols. TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG001. *SABCS 2003*, abstract 43.
- Nobholtz JM i cols. *ASCO 2002*, abstract 59
- Roché i cols. *SABCS 2004 Abstract 27*.
- Henderson i cols *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-983
- Mamounas i cols. *ASCO 2003*; abstract 12
- Budzar A i cols. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-79
- Nowak AK Systemic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 372-80.
- Marty M i cols. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (en prensa).
- Slamon DJ. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *New Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Ferriols F i cols. Evaluación farmacoeconómica del docetaxel versus paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. *Farm Hosp* 2000; 24: 226-240.
- Hornberger J i cols. Trastuzumab for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Breast Cancer res Treat* 2002, Abstract 544.
- Giménez T i cols. Taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos: metanálisis. *Farm Hosp* 2005; 29: 75-85.
- J. Ginés. Ponencia. Controversias en Terapéutica: Taxanos. Colegio Farmacéuticos Barcelona y Societat Catalan de Farmàcia Clínica, Octubre 2004.