

# TRASTUZUMAB

## Tractament del càncer de mama en neoadjuvència

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 05/09/08

*Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat..*

*Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament de:*

- 1 Càncer mama metastàsic que el tumor expressi Her2
- 2 Càncer mama primari Her2+ que han completat la quimioteràpia adjuvant CFT 22/09/05 (Acta 2005\_04)

### 2.- SOL.LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Justificació de la sol.licitud: **Nova indicació inclosa en la Guia Terapèutica de l'ICO  
PER AL TRACTAMENT MÈDIC I RADIOTERÀPIC DEL CÀNCER DE MAMA**

La part de la guia on està inclosa la indicació és:

**"Quimioteràpia prèvia al tractament quirúrgic en casos localment avançats (T<sub>3-4</sub> o N<sub>2-3</sub>):**

La primera situació en què els tractaments sistèmics van antecedir la cirurgia va ser en el cas dels carcinomes localment avançats. En aquest estadi de la malaltia, la cirurgia presenta un elevadíssim percentatge de fallida local i la supervivència de les pacients no és bona.

El tractament amb QT, en aquest cas, és d'indicació obligada. El tractament esmentat busca un ràpid control de la malaltia sistèmica i un millor control de la malaltia local que faciliti el paper de la cirurgia i la RDT.

El tractament d'elecció serà un esquema seqüencial d'antraciclina i taxans.

El tipus de cirurgia que s'indicarà dependrà de la situació del tumor després dels tractaments quimioteràpics. Es valorarà la possibilitat de conservar la mama, amb ajuda de tècniques d'oncoplàstia.

Si no s'ha documentat resposta al tractament de QT neoadjuvant, després de la cirurgia no s'indicarà tractament quimioteràpic. En casos individuals amb resposta parcial es valorarà la possibilitat d'administrar més QT. Es procedirà a la irradiació per garantir el control local de la malaltia. Les pacients amb tumors amb RH positius, un cop acabada la QT, seguiran tractament hormonal durant 5 anys.

**El esquema de tractament neoadjuvant de QT en els nostres centres contempen les alternatives següents :**

#### **HER-2 +++ o ISH+:**

- Paclitaxel set + trastuzumab set x 12 set → FEC 75 x 4 + trastuzumab x 12 set (IIB)
- Adriamicina + ciclofosfamida x 4 → docetaxel + trastuzumab

Es realitza aquesta avaluació ja que la avaluació prèvia per part de la Comissió (22/9/2005) es va basar només en l'indicació d'adjuvència pura i pel fet que la definició de la indicació per part de la fitxa tècnica es força confusa en el que respecte a la neoadjuvència.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

**Nom genèric:** Trastuzumab

**Nom comercial:** Herceptin®

**Laboratori:** Roche

**Grup terapèutic. Denominació:** Altres citostàtics: Anticossos monoclonals

**Codi ATC:** L01XC03

**Via d'administració:** intravenosa

**Tipus de dispensació:** Medicament d'Ús Hospitalari

**Via de registre:** centralitzada (EMA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Herceptin® 150mg vial	903674	620,39€

#### 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

Es marca en negreta l'objecte de l'informe tècnic

##### 4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades.

###### 1 AEMyPS i EMA<sup>1</sup>:

\* **Tractament de càncer de mama precoç (CMP) en pacients amb Her2 positiu després de cirurgia, quimioteràpia (adjuvant o neoadjuvant) i radioteràpia (si aplica). Ha de ser utilitzat només en pacients en els que el tumor tinguin sobreexpressió de Her2 o ampliació del gen Her2 determinat mitjançant un mètode exacte i validat.**

\* Malalties amb càncer de mama metastàtic (CMM) que el tumor expressi HER2:

a) en monoteràpia quan han rebut al menys dos regímens quimioteràpics. La quimioteràpia prèvia ha d'haver inclòs al menys una antraciclina i un taxà a menys que no estigui indicat Les pacients amb receptors hormonals positius també ha d'haver fracassat al tractament hormonal a menys que no estigui indicat.

b) en combinació amb paclitaxel pel tractament d'aquelles pacients que no han rebut quimioteràpia per la seva malaltia metastàtica i en els que no està indicat tractament amb antraciclines.

c) en combinació amb docetaxel pel tractament d'aquelles pacients que no han rebut quimioteràpia per la seva malaltia metastàtica.

d) en combinació amb un inhibidor de l'aromatasa pel tractament de malalties post-menopàusiques amb CMM i receptor hormonal positiu que han sigut prèviament tractades amb trastuzumab

###### 1 FDA<sup>2</sup>:

\*Càncer de mama en adjuvència

- Com a part del tractament en un règim que contingui doxorubicina, ciclofosfamida i paclitaxel pel tractament adjuvant de càncer de mama que sobreexpressa HER2.
- Com a agent únic en el tractament adjuvant de càncer de mama que sobreexpressa HER2 ganaglis negatius (receptros estrogens/progestàgens negatius o amb un criteri d'alt risc) o ganaglis positius, després de tractament basat en antraciclines.

\* Càncer de mama metastàtic

- En combinació amb paclitaxel pel tractament de c. mama metastàtic que sobreexpressi HER2.
- Com a agent únic pel tractament de c. mama metastàtic en malalties que han rebut una o més quimioteràpies per la malaltia metastàsica.

**4.2 Posologia, forma de preparació i administració<sup>3</sup>**

Posologia: administrar per via intravenosa, amb una dosi de càrrega de 4 mg/kg, i continuar amb dosis 2mg/kg/setmana.

**4.3 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.**

En la Guia Terapèutica de l'ICO per al Tractament Mèdic i Radioterapic del càncer de mama const la taula següent on es comparen els diferents articles que donen suport a la utilització de quimioteràpia neoadjuvant. Entre ells es troba l'estudi Budzar i cols que suporta la utilització de trastuzumab en combinació amb quimioteràpia en malaltes amb HER2 positiu. Del 6 al 9 són esquemes assajats en poblacions amb càncer de mama Her2 negatiu.

**Taula 1 . Estudis del tractament neoadjuvant**

Ref	Autor	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
6	Bear H, 2006. JCO	NSABP B-27	Fase III	2411	AC→cir vs AC→D→cir vs AC→cir→D	DFS OS	ns ns	L'adició de D redueix la incidència de recurrència local (p=0.0034) i augmenta la proporció de pacients amb pCR
7	Fisher B.	NSABP B-18	Fase III	1523	AC preop vs AC postop	DFS OS	ns ns	QT preop és tan efectiva com QT postop. Permet més lumpectomies, es útil per determinats estadis I i II
9	Wolmark 2001. J Natl Cancer Inst Monogr	NSABP B-18 Resultats a 9 anys	Fase III		AC preop vs AC postop	DFS OS	ns ns	Tendència a favor de QT preop en DFS i OS en pacients <50 anys
8	Rastogi P, 2008	NSABP B-18, NSABP B-27 update	Fase III					QT preoperatòria és equivalent al tractament adjuvant. B-27 demostra que l'adició de taxans millora la resposta
10 i 11	Buzdar 2005. JCO		Fase III	42	P→FEC vs P+T →FEC+T	pCR	25 vs 66.7% (p=0.02)	

A: adriamicina; C: ciclofosfamida; D: docetaxel; P: paclitaxel; **T: trastuzumab**; F: Fluorouracil; E: epirubicina; cir: cirurgia  
 DFS: supervivència lliure de malaltia; OS: supervivència global; pCR: resposta patològica completa

## 5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

### 5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

#### Assaigs avaluats

L'anàlisi de la indicació es basa en:

- Un sol assaig fase III, Budzar i cols (10 i 11), ja que dels assaigs de la taula 1 és l'únic que es realitza en malalties amb Her2 positiu i combina quimioteràpia amb trastuzumab (T)
- Assaig fase II Chang i cols (12), mostre petita amb dades preliminars presentades a ASCO 2006. Inclou dones amb càncer de mama (T3 o T4, qualsevol N, M0) Her2 positives i negatives. Les malalties Her2 positiu (n=22) reben **docetaxel amb carboplatí** pre i post-operatori i són randomitzades a:

Grup A. T postoperatori

Grup B. T pre i postoperatori

La pCR va ser 36,6% en el grup B i 9% en el grup A.

També està publicat per part de professionals de l'ICO-DiR les dades i resultats d'una cohort de dones tractades segons protocol Budzar modificat (la modificació és l'administració de paclitaxel en pauta setmanal). El resultat de la dada de pCR és 73% (IC95% 54-87%, n=33) i en el 70% d'elles es va realitzar lumpectomia (Pernas i cols, 13).

Encara que l'estudi HERA (Piccart i cols, 14) inclou una minoria de malalties que reben quimioteràpia neoadjuvant, trastuzumab només s'administra amb intenció adjuvant i conseqüentment les dades d'aquest estudi no són rellevants per l'estudi de trastuzumab en aquesta indicació.

En aquests moments estan en marxa nombrosos estudis en aquesta indicació però pendents de tancament del reclutament (15).

#### 5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Es descriu amb detall l'únic assaig clínic fase III publicat a dia d'avui en aquesta indicació.

**Budzar A, Valero V, Ibrahim N, Francis D et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228-233**

#### Disseny:

Fase estudi randomitzat: estudi fase III, en un únic centre, randomitzat, obert.

Després de completar aquest estudi es va fer una modificació del protocol per afegir 21 pacients més a la branca amb T (fase estudi no randomitzat)

**Núm de pacients:** 64 (42 pacients primera cohort randomitzada i 22 en segona cohort no randomitzada),

**Criteris d'inclusió:** pacients amb càncer de mama estadi II o IIIA, Her2+ per IHC o FISH.

**Criteris d'exclusió:** insuficiència cardíaca o fracció d'ejecció cardíaca < 45%,

#### Tractament grup actiu i tractament grup control:

Cohort randomitzada:

Grup control (n=19): Paclitaxel (P)(x4) seguit de FEC (x4)

Grup actiu (n=23): Paclitaxel (x4) junt amb T seguit de FEC (x4) junt amb T

Cohort no randomitzada (n=22) : Grup actiu : Paclitaxel (x4) junt amb T seguit de FEC (x4) junt amb T

En tots els grups, després de les 24 setmanes de quimioteràpia, se realitzava la teràpia local (teràpia conservadora o mastectomia i si pertoca radioteràpia)

**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)

**Variable principal:** pCR: resposta patològica completa

<b>Resultats</b>				
	<i>Cohort randomitzada</i>		<i>Cohort no randomitzada</i>	
				<i>Diferències entre branques randomitzades</i>
				<i>p</i> <i>NNT</i>
<b>Variable principal</b>				
<b>pCR en mama i ganglis % (IC95%)</b>	26,3% (9-51)	65,2% (43-84)	54,5% (32,2-75,6)	0,016 2,57
<i>Supervivència lliure de malaltia</i>				
<i>A 1 any (%) (IC95%)</i>	94,7 (85,2-100)	100 (85,2-100)	100 (83,9-100)	18,8
<i>A 3 anys (%) (IC95%)</i>	85,3 (67,6-100)	100		6,8
<i>Malaltia residual en mama (n)</i>				
<i>No</i>	5	15	12	
<i>&lt;1 cm</i>	3	5	7	
<i>1-3 cm</i>	9	1	3	
<i>&gt;3 cm</i>	2	2	0	

## **5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal**

### **1 Validesa interna.** Limitacions de disseny i/o comentaris:

Es tracta d'un estudi que en una de les fases es randomitza però l'altre cohort en l'expansió de l'estudi no ho és. També té com a limitació que el disseny és obert i de tamany petit.

### **2 Validesa externa.** Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

El tipus de pacient inclòs en l'estudi és molt similar al de la pràctica diària de l'hospital. La dosi utilitzada de paclitaxel (225mg/m<sup>2</sup> en infusió 24 hores) és una dosi que es podia considerar l'estàndard de tractament en el moment del disseny de l'estudi, però que dades d'estudis posteriors van indicar que l'administració de paclitaxel setmanal era més efectiva. Aquest fet fa que en el nostre entorn i els propis autors també ho indiquin, s'utilitza el protocol com a "Budzar modificat" amb la pauta de paclitaxel setmanal.

Per la validesa externa de l'estudi s'ha de tenir els circuits amb anatomia patològica i cirurgia molt establerts, preferentment amb una unitat funcional.

### **3 Rellevància clínica** dels resultats:

Les diferències en la variable principal analitzada, resposta patològica complerta, són clínicament significatives, tan per si mateixa com pel que es reflecteix en la supervivència lliure de malaltia. Però és important recordar que segueix sent una variable intermitja i que en no tots els casos una bona resposta patològica s'acompanya de poder realitzar una cirurgia més conservadora.

## **6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.**

### **6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.**

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada dels efectes adversos d'aquest estudi en les dos branques randomitzades:

**Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3676-3685.**

**Resultats de seguretat**

<b>Variable de seguretat avaluada en l'estudi</b>	<b>P+FEC (n=19)</b>	<b>P+FEC+T (n=23)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferència Risc Absolut</b>
<b>% de pacients que presentaren:</b>			
<b>Seguretat cardíaca</b>			
- ICC	0	0	---
- >10% reducció fracció ejecció	5	7	4%
<b>Altres aspectes de seguretat</b>			
-Neutropènia grau 4	11	21	33,4%
- Febre neutropènica	8	8	--
- Reaccions al·lèrgiques	4	4	--

ICC: insuficiència cardíaca congestiva

Dels aspectes de seguretat que més poden preocupar en l'associació de trastuzumab amb quimioteràpia que combina antraciclina i paclitaxel és la toxicitat cardíaca. Per això és d'interès l'evolució de la fracció d'ejecció en el temps, com és mostra en la taula a continuació:

**Buzdar A, Valero V, Ibrahim N, Francis D et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228-233**

**Resultats**

	<b>Fase randomitzada</b>		<b>Cohort no randomitzada</b>
	<b>P+FEC (n=19)</b>	<b>P+FEC+T (n=23)</b>	<b>P+FEC+T (n=22)</b>
<b>A l'inici tractament QT (IC95%)</b>	65% (55-76%)	65% (50-71%)	65% (55-70%)
<b>Als 6 mesos de la QT (IC95%)</b>	65% (50-70%)	60% (52-70%)	60% (45-65%)

## 7. ÀREA ECONÒMICA

### 7.1. Cost tractament. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Fàrmacs	<b>P+FEC+T</b>	<b>P+FEC</b>
<b>Posologia</b>	Paclitaxel setmanal 80mg/m <sup>2</sup> x 4 cicles FEC 600-75-600 mg/m <sup>2</sup> x 4 cicles Trastuzumab dosis càrrega 4mg/kg i dosis manteniment 2mg/kg/setmanal x 24 setmanes	Paclitaxel setmanal 80mg/m <sup>2</sup> x 4 cicles FEC 600-75-600 mg/m <sup>2</sup> x 4 cicles
<b>Cost tractament</b> (1.7 m <sup>2</sup> de SC i 75 kg)	Paclitaxel 48€/setmana x 4 cicles= 571€ FEC 87€cicle x 4 cicles = 350€ T dosis càrrega x 1 cicles = 1240€ T dosis manteniment x 23 setmanes 620€/setmana =8.060€  Total = 10.221€	Paclitaxel 48€/setmana x 4 cicles= 571€ FEC 87€cicle x 4 cicles = 350€  Total = 921€
<b>Cost incremental</b>		<b>9300€</b>

### Cost eficàcia incremental (CEI) vs radioteràpia sola (Ref Budzar J Clin Oncol 2005)

VARIABLE	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)
pCR	2,6	24.180€
Supervivència lliure de malaltia als 3 anys	6,8	63.240€

**Interpretació:** aconseguir una pacient addicional viu sense malaltia als tres anys costarà 63.240€ i una pacient addicional amb pCR 24.180€.

## 9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2007
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Herceptin® (trastuzumab). Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Herceptin®
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
5. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)
6. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant breast and bowel protocol B-27. J Clin Oncol. 2006;24:2019-2027.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16:2672-2685.
8. Rastogi P, Anderson S, Bear H, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26:778-785.
9. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30: 96-102.
10. Budzar A, Valero V, Ibrahim N, Francis D et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007; 13: 228-233.
11. Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of

- a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-3685.
12. Chang i cols. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer: response and cardiotoxicity (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): A 10515.
  13. Pernas S i cols. High pathologic complete response rate effectively predicted by proliferation index in HER2+ localized breast cancer patients treated with weekly paclitaxel followed by FEC chemotherapy with concurrent trastuzumab. *SABCS 2007*.
  14. Piccart-Geghart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1659-1672.
  15. Madarnas i cols. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Review*
  16. McKeage K, Lyseng-Williamson A. Trastuzumab: A pharmacoeconomic review of its use in early breast cancer. *Pharmacoeconomics* 2008;26:699-719.