



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/17062014.1

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®)

Fecha de publicación: 17 de junio de 2014

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. En nuestro país, datos recientemente publicados por SEOM indican una incidencia para 2012 de 25.215 nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama; si además consideramos un aumento de incidencia anual de entorno al 2-3%, los casos incidentes de cáncer de mama en España para 2014 (asumiendo un crecimiento anual del 2,5%) se estimarían en 26.492 pacientes. La tasa de incidencia ajustada por edad se estima en 67,3 por 100.000 habitantes para el año 2012, siendo de 11,9/100.000 habitantes en el caso de la tasa ajustada de mortalidad (1-4).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en estadios localizados. Sin embargo, aproximadamente el 5% de los casos presenta metástasis al diagnóstico, y en torno al 20% de las pacientes con enfermedad localizada sufrirá una recaída. En España la supervivencia a los 5 años en la enfermedad diseminada es del 20% (5,6).

Actualmente, sabemos que el cáncer de mama invasivo (o carcinoma infiltrante) no es una única enfermedad, sino un conjunto de neoplasias molecularmente diferentes que se originan en la glándula mamaria. La expresión de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y del receptor HER2 son los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. Así, existen por un lado los tumores HER2 negativo, que pueden tener los receptores hormonales positivos o negativos (denominándose en este último caso tumores triple negativo); y, por otro, los tumores HER2 positivo (con receptores hormonales positivos o negativos).

Entre el 15-20% de los cánceres de mama invasivos son HER2 positivo (7). Este subtipo tumoral se caracteriza por una amplificación del oncogén HER2 y/o por una sobreexpresión de la proteína HER2. La sobreexpresión/amplificación del HER2 se ha relacionado con una mayor agresividad clínica e histológica, un mayor riesgo de diseminación linfática y hematológica, una menor hormonodependencia, y un mayor riesgo de recurrencia (sobre todo en forma de metástasis viscerales) y de muerte asociada al cáncer de mama (7).

El receptor HER2 pertenece a la familia de las glicoproteínas HER, que controlan numerosos procesos celulares como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis (8-9). El dominio extracelular del receptor contiene el lugar de unión al ligando, y el dominio intracelular consta de actividad tirosinquinasa (TK). HER2 no tiene ligando conocido, y HER3 carece de actividad TK intracelular. Para que la señal de transducción intracelular tenga lugar es necesario que se produzca la dimerización de estos receptores en la superficie de la célula, ya sea entre dos miembros diferentes de la familia (heterodimerización) o entre dos receptores HER iguales (homodimerización). El heterodímero HER2-HER3 es el que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa (10).

En los últimos años el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en el cáncer de mama. Con el desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2, el pronóstico de cáncer de mama HER2-positivo ha mejorado ostensiblemente. Actualmente disponemos de cuatro agentes anti-HER2 autorizados: trastuzumab, lapatinib y, más recientemente, pertuzumab y trastuzumab emtansina.

Trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado Ig G1 dirigido al subdominio IV de la porción extracelular del receptor HER2, capaz de inhibir la vía de señalización del receptor HER2 por varios mecanismos de acción. La combinación de terapias sistémicas con trastuzumab ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2-positivo. Trastuzumab es actualmente el tratamiento anti-HER2 de elección en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) HER2-positivo, así como en el tratamiento neo/adyuvante del cáncer de mama localizado o localmente avanzado HER2-positivo (11,12).

Dado que el CMM es una enfermedad incurable, los objetivos del tratamiento van a ser: conseguir un control del crecimiento tumoral, mejorar la calidad de vida, y, siempre que se pueda, incrementar la supervivencia. Antes de la llegada de trastuzumab, en el CMM HER2-positivo la quimioterapia de primera línea conseguía una tasa de respuestas (TR) del 30-35%, una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de unos 5-6 meses, y una mediana de supervivencia global (SG) de 20-23 meses, con una probabilidad de SG a los 5 años inferior al 14%. Varios ensayos clínicos demostraron hace años el importante beneficio clínico que se conseguía con la adición de trastuzumab, mostrando una TR del 50-72%, una mediana de SLP de 11-12 meses, y una mediana de SG de 25-36 meses (11,13,14). Actualmente, los taxanos (docetaxel y paclitaxel) y la vinorelbina son los fármacos más utilizados en la primera línea del CMM HER2 positivo en combinación con trastuzumab.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y con receptor de estrógenos positivo, la combinación de un agente anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib) con un inhibidor de aromatas podría ser una alternativa terapéutica en aquellas pacientes no candidatas a la quimioterapia o con tumores con bajo perfil de agresividad (enfermedad no visceral y pauci-sintomáticas), aunque su eficacia es inferior a la combinación quimioterapia-trastuzumab, con una TR del 20-28% y una mediana de SLP de 5-8 meses (15,16).

PERTUZUMAB (PERJETA®)

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhibe la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab potencia notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresaban HER2.

Pertuzumab se presenta como un concentrado para solución para perfusión a una concentración de 30 mg/ml. Un vial de 14 ml contiene 420 mg de pertuzumab. (17).

Pertuzumab está indicado, en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente recidivante irsecable o metastásico HER2

positivo, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica (17).

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, seguido posteriormente cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg. Las pacientes deben ser tratadas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad incontrolable (17).

Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel deben administrarse secuencialmente. Pertuzumab y trastuzumab se pueden infundir en cualquier orden, pero docetaxel se administrará después de ambos.

Si se interrumpe el tratamiento con trastuzumab, se debe interrumpir el tratamiento con pertuzumab.

Farmacología

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN, que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, a diferencia de trastuzumab que se une al subdominio IV.

Se trata del primer agente inhibidor de la heterodimerización del HER2 dependiente de ligando, un mecanismo de acción complementario al de trastuzumab.

Eficacia

La eficacia y seguridad de pertuzumab, en combinación con trastuzumab +/- quimioterapia ha sido demostrada en cuatro ensayos clínicos fase II, dos en CMM (BO17929 y TOC3487s) y dos en el tratamiento neoadyuvante de los estadios iniciales, y un ensayo fase III en el CMM. Centraremos la revisión de eficacia en los ensayos realizados en CMM, que es la indicación que existe en Europa hasta la fecha.

Los ensayos fase II BO17929 y TOC3487s se realizaron en dos cohortes de pacientes (n= 66) con CMM HER2+ que habían recibido al menos tres líneas de quimioterapia previa y habían experimentado progresión con trastuzumab, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la combinación pertuzumab-trastuzumab sin quimioterapia. El ensayo BO17929 tenía además otra cohorte de pacientes (n=29) que eran tratadas inicialmente con pertuzumab en monoterapia, y a las que se añadía trastuzumab en el momento de la progresión tumoral.

En el ensayo BO17929 el doble bloqueo anti-HER2 mostró una actividad antitumoral significativa en 66 enfermas, con una TR del 24,2% y una mediana de SLP de 5,5 meses (18). Los resultados de la cohorte de 29 pacientes tratada con pertuzumab en monoterapia fueron pobres (TR 3,4%), pero con la reintroducción de trastuzumab (manteniendo pertuzumab) se consiguió una TR del 17,6% (19). El estudio TOC3487s se planificó para incluir 37 pacientes, pero se detuvo precozmente por un posible incremento de la cardiotoxicidad con el doble bloqueo anti-HER2. La TR fue del 18% en los 11 pacientes evaluados (20).

Los principales datos de eficacia y seguridad de pertuzumab en primera línea de tratamiento del CMM HER2 positivo se obtuvieron del estudio pivotal Cleopatra (21,22). Se trata de un ensayo clínico fase III, multicéntrico e internacional, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo en el que compararon los siguientes brazos de tratamiento:

a. Pertuzumab (dosis de carga de 840 mg IV, en el primer ciclo, seguido de 420 mg IV c/21 días) + trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/Kg IV, en el primer ciclo, seguido de 6 mg/Kg IV c/ 21 días) + docetaxel (75 mg/m² IV c/21 días)

b. Placebo (c/21 días) + trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/Kg IV, en el primer ciclo, seguido de 6 mg/Kg IV c/ 21 días) + docetaxel (75 mg/m² IV c/21 días).

En ambos brazos existía la posibilidad de incrementar la dosis de docetaxel a 100 mg/m² IV si había buena tolerabilidad (a criterio del investigador).

En caso de suspensión/ discontinuación de la quimioterapia por toxicidad, se mantenían las terapias anti-HER2 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los principales criterios de inclusión en el estudio fueron: diagnóstico de CMM HER2 positivo (confirmado por laboratorio central mediante inmunohistoquímica (IHC3+) o fluorescencia (FISH >2), pacientes que no hubieran recibido quimioterapia ni terapia biológica previa para la enfermedad metastásica (permitiéndose tan sólo una línea de hormonoterapia), buen estado general (ECOG 0-1), y buena función hepato-renal, hematológica y cardíaca (Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) > 50%). Los pacientes podían haber recibido tratamiento neo/adyuvante (con quimioterapia +/- trastuzumab), siempre que el tiempo transcurrido desde la finalización de éste hasta el diagnóstico de CMM fuese > 12 meses. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales y con una exposición previa a doxorubicina superior a una dosis máxima acumulada de 360 mg/m² o equivalente de epirubicina.

Las pacientes fueron estratificadas según región geográfica y según estatus de tratamiento previo (de novo vs neo/adyuvante). El objetivo primario del estudio fue la SLP, evaluada por un Comité de Revisión Independiente. Los objetivos secundarios fueron: SG, SLP determinada por los propios investigadores, TR, duración de la respuesta, seguridad, evaluación de biomarcadores y su correlación con respuesta, y tiempo a la progresión sintomática. El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar.

Se planificó la inclusión de 800 pacientes, y el análisis primario de la SLP se realizaría tras 381 eventos de progresión o muerte. Se estableció un análisis intermedio pre-especificado de la SG en el momento del análisis primario de la SLP.

Finalmente se incluyó un total de 808 pacientes desde Febrero de 2008 a Julio de 2010, de las cuales 406 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir placebo más trastuzumab y docetaxel (rama control), y 402 a recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel (rama experimental).

Las características basales de los pacientes fueron similares entre las dos ramas del estudio. La mediana de edad en ambas fue de 54 años, y más del 80% tenían menos de 65 años. En el estudio se incluyeron dos pacientes varones, ambos asignados a la rama de control. La mayoría de las pacientes del estudio era de raza blanca.

Aproximadamente el 78% tenía metástasis viscerales, y más del 45% tenía los receptores hormonales positivos. El 47,3% de las pacientes de la rama control, y el 45,8% de la rama experimental habían recibido quimioterapia neo/adyuvante, pero sólo el 10,1% (n=41) y el 11,7% (n=47), respectivamente, habían recibido trastuzumab neo/adyuvante.

El ensayo alcanzó su objetivo primario al demostrar un incremento estadísticamente significativo de la SLP a favor de la rama experimental (ver tabla 1 al final del documento). La combinación de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel se asoció a una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 38% (HR= 0,62; IC95%: 0,51-0,75; P<0,001). La adición de pertuzumab consiguió un incremento significativo y clínicamente relevante de 6,1 meses en la mediana de SLP, pasando de 12,4 meses a 18,5 meses. El análisis de la SLP realizado por los propios investigadores fue concordante con el análisis independiente (HR=0,65; IC95%: 0,54-0,78; P<0,0001).

Además, este beneficio en la SLP fue constante en casi todos los subgrupos predefinidos. La combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel se asoció a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 39% [HR 0,61 (0,46-0,81)] y del 37% [HR 0,63 (0,49-0,82)], en las pacientes que habían recibido quimioterapia neo/adyuvante previa o no, respectivamente. En las 88 pacientes que habían recibido trastuzumab más quimioterapia neo/adyuvante, la mediana de la SLP determinada por los revisores independientes fue de 10,4 meses en la rama control, frente a 16,9 meses en la rama de pertuzumab (HR=0,62; IC95%: 0,35-1,07). En las 288 pacientes que habían sido tratadas con quimioterapia neo/adyuvante previa sin trastuzumab, la mediana de la SLP fue de 12,6 meses en la rama control, en comparación con 21,6 meses en la rama de pertuzumab (HR= 0,60; IC95%:0,43-0,83).

En el análisis de subgrupos tanto para SLP como para SG llevado a cabo en función del tratamiento previo, región, estatus hormonal y determinación de HER2 (IHC y FISH) mostró en líneas generales la misma tendencia que el resultado para el total de la población, resaltando la robustez de los resultados. En el subgrupo de enfermedad no visceral no se observaron resultados significativos en términos de SLP [HR=0,96, (0,61-1,52)].

El 80,2% (n=343) de las pacientes con enfermedad medible en la rama de pertuzumab experimentó una respuesta objetiva al tratamiento (5,5% de respuestas completas y 74,6% de respuestas parciales), en comparación con el 69,3% (n=336) de la rama control (4,2% de respuestas completas y 65,2% de respuestas parciales). De esta forma, hubo una diferencia absoluta de 10,8% (IC95%: 4,2-17,5; P=0,001) en la TR a favor de la rama experimental.

Según el diseño del estudio, en el momento del análisis primario de la SLP, se llevó a cabo también un análisis interino de la SG. En el momento de este análisis, se habían producido 165 muertes, lo que representaba el 43% de los eventos requeridos para el análisis final. Se registró un mayor número de muertes en la rama control en comparación con la rama de pertuzumab (96 muertes [23,6%] vs 69 muertes [17,2%]). Este análisis demostró una fuerte tendencia a una mayor SG en la rama experimental (HR=0,64; IC95%:0,47-0,88; P=0,005), que sin embargo no cruzaba el límite de parada de O'Brien-Fleming pre-especificado en el estudio para el análisis interino de la SG, y por tanto no se podía considerar estadísticamente significativo. El cruce de pacientes no fue permitido por protocolo.

En el momento del segundo análisis interino de la SG (mayo 2012), se habían producido 267 muertes (69% de los previstos para el análisis final), con un mayor número de eventos en la rama control (154 muertes; 37,9%) que en la rama de pertuzumab (113 muertes; 28,1%). Con una mediana de seguimiento de 30 meses para ambas ramas del estudio. La mediana de SG en grupo placebo fue de 37,6 meses (IC 95%: 34,3 meses- no estimable). En el grupo tratado con pertuzumab, la mediana no se había alcanzado en el momento de corte (IC 95%: 42,4 meses- no estimable). Los resultados de la SG en el segundo análisis interino (HR=0,66; IC95%:0,52-0,84; P=0,0008) sí cruzaba el límite de parada de O'Brien-Fleming pre-definido (HR<0,739 y p<0,0138). Esto suponía una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante del riesgo relativo de muerte del 34% a favor de la rama experimental (22,23).

Las curvas de Kaplan-Meier de la SG demostraron una separación precoz entre ambas ramas del estudio que se mantuvo a lo largo del tiempo. La probabilidad de SG a los 12, 24 y 36 meses fue mayor en la rama de pertuzumab (94%, 81% y 66%, respectivamente) que en la rama control (89%, 69% y 50%, respectivamente).

La calidad de vida fue evaluada midiendo el tiempo hasta la progresión de los síntomas de forma prospectiva mediante el cuestionario de Evaluación Funcional de la Calidad de Vida de las

pacientes en Terapia de Cáncer de Mama (FACT-B). La mediana del tiempo hasta la progresión de los síntomas fue de 18,3 semanas en la rama control, frente a 18,4 semanas en la rama de pertuzumab (HR=0,97; IC95%: 0,81-1,16; P=0,71). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en calidad de vida.

Seguridad

Los datos iniciales de seguridad de pertuzumab se obtuvieron de los ensayos fase II BO17929 y TOC3487s, que combinaron pertuzumab más trastuzumab. En el primero de ellos el tratamiento fue bien tolerado. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes la diarrea (64%), la astenia (33%), y las náuseas (27%) (22). El segundo estudio se detuvo tras la inclusión de 11 pacientes, tras registrarse 6 casos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI <55%): grado 1 en tres pacientes, grado 2 en dos, y grado 3 en una enferma (21,22).

Los principales datos de seguridad de pertuzumab fueron evaluados descriptivamente en todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco en el estudio CLEOPATRA (21,22). La seguridad fue valorada por un Comité de Monitorización de Seguridad y por un Comité Independiente de Revisión Cardíaca. En el momento del análisis primario del mismo, la adición de pertuzumab a la combinación trastuzumab-docetaxel fue en general bien tolerada y no incrementó de manera relevante la mayoría de eventos adversos asociados a la rama control. Los eventos adversos de cualquier grado que aumentaron con la adición de pertuzumab (comparándolos con la incidencia en la rama control) fueron: diarrea (66,8% vs 46,3%, respectivamente), rash (33,7% vs 24,2%), mucositis (27,8% vs 19,9%), prurito (14% vs 10,1%), cefalea (20,9% vs 16,9%), sequedad cutánea (10,6% vs 4,6%) y neutropenia febril (13,8% vs 7,6%). Por el contrario, la incidencia de estreñimiento (15% vs 24,9%) y de edema periférico (23,1% vs 30%) fue menor en la rama experimental.

La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue ligeramente superior en la rama experimental frente a la rama control, siendo los más destacados: neutropenia (48,9% vs 45,8%, respectivamente), neutropenia febril (13,8% vs 7,6%), y diarrea (7,9% vs 5%).

Después de 1 año de seguimiento adicional, la disfunción ventricular izquierda ocurrió con una frecuencia <10 %, en el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA (5,4 % en el grupo tratado con pertuzumab y 8,6 % en el grupo tratado con placebo, que incluye disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática en 1,2 % en el grupo tratado con pertuzumab y 3,3 % de las pacientes del grupo tratado con placebo).

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel no se asoció con una mayor incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) sintomática ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y trastuzumab y docetaxel. Pertuzumab no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento < 50 %; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); descensos de la FEVI a <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab; o procesos que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que precise tratamiento o una exposición previa a antraciclinas acumulada > 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la administración concomitante de los anticuerpos y docetaxel, con una disminución de los mismos (de todos los grados y los de > grado 3) en la fase de tratamiento post-docetaxel.

DISCUSIÓN

La incorporación de trastuzumab en el arsenal terapéutico del CMM HER2-positivo mejoró considerablemente el pronóstico de estas pacientes. Sin embargo, muchas de ellas no responden al tratamiento inicial, y casi todas las que responden a una primera línea de tratamiento, terminarán progresando, y fallecerán a causa del cáncer de mama.

La adición de pertuzumab a una de las combinaciones consideradas estándar en la primera línea de tratamiento del CMM HER2 positivo (docetaxel-trastuzumab) ha demostrado incrementar de manera estadísticamente significativa y clínicamente relevante la TR, la SLP y la SG. Por otra parte, este tratamiento fue en general bien tolerado. La cardiotoxicidad asociada a trastuzumab no se vio incrementada.

Los análisis de subgrupos muestran un claro beneficio con pertuzumab en casi todos ellos, quedando tan solo la duda en las pacientes con enfermedad no visceral. En este subgrupo los amplios intervalos de confianza [HR=0,96, (0,61-1,52)] indican una estimación imprecisa, que podría estar ocasionada por el pequeño tamaño muestral del mismo y el diferente comportamiento biológico de esta subpoblación, que se asocia a un menor número de eventos. Por ello, aún existiendo cierta incertidumbre, con los datos disponibles no sería aconsejable una restricción de la indicación de pertuzumab al subgrupo de pacientes con enfermedad visceral, ya que una posible explicación radicaría en la definición de enfermedad visceral. De hecho, en el estudio EMILIA (24) (estudio que evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina), la redefinición de enfermedad visceral eliminó una incertidumbre similar.

La mayoría de las pacientes incluidas en el ensayo pivotal eran naïve a trastuzumab (el 50% de las pacientes habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo, aunque sólo el 10% de las pacientes habían recibido trastuzumab en estadios iniciales). En la práctica clínica habitual, la mayoría de las pacientes han recibido terapia con trastuzumab en estadios tempranos del cáncer de mama. No obstante, el reducido número de pacientes que recibieron este fármaco en adyuvancia o neoadyuvancia (n=88) en el ECA se debe a que trastuzumab no estuvo disponible para esa indicación hasta el año 2006 (el ECA se inició a principios de 2008) y al requerimiento de un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses desde la finalización del tratamiento hasta el diagnóstico de enfermedad metastásica. Sin embargo, el análisis exploratorio del subgrupo de pacientes que habían recibido previamente trastuzumab indica que los resultados de eficacia son similares a los de la población global, aunque debido al reducido número de pacientes evaluadas, las estimaciones son imprecisas con amplios intervalos de confianza. Por tanto y considerando además los resultados del estudio EMILIA (24) en el subgrupo de pacientes que habían recaído en los 6 meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante y no habían recibido previamente terapia anticancerosa sistémica en el entorno metastásico [SLP HR 0,51 (IC 95 %: 0,30, 0,85) y SG HR 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16)], parece razonable asumir un cierto grado de eficacia de pertuzumab también en pacientes con un intervalo libre de enfermedad de entre 6 y 12 meses tras la finalización del tratamiento adyuvante con trastuzumab.

Aunque la aprobación de pertuzumab de momento se ha limitado a la combinación estudiada en el ensayo Cleopatra (trastuzumab más docetaxel), el beneficio obtenido con la adición de pertuzumab en primera línea de tratamiento de CMM HER2-positivo sería razonable extrapolarlo al uso en trastuzumab combinación con paclitaxel, que al igual que docetaxel es también ampliamente utilizado en esta indicación si bien la combinación con paclitaxel no estaría recogida como tal en la indicación. Recientemente se han comunicado los resultados de un ensayo clínico fase II, en el que se

empleaba la combinación pertuzumab-trastuzumab-paclitaxel semanal, que han confirmado la eficacia y seguridad de la misma, con una SLP a los 6 meses del 76% (25), una ausencia de cardiotoxicidad y ningún evento grado 3-4 con una incidencia superior al 5% (26). Además, el ensayo clínico PERUSE que recientemente ha finalizado su reclutamiento, aportará también en breve datos sobre la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y otros taxanos en la primera línea del CMM HER2 positivo (27).

De la misma manera, aún no estando recogido como tal en la indicación, podría cuestionarse si los pacientes con tratamiento hormonal + trastuzumab para enfermedad metastásica que hayan progresado en los 6 primeros meses serían candidatos a recibir pertuzumab. No obstante, el desarrollo del medicamento no ha permitido obtener datos sobre la utilidad de pertuzumab en estas pacientes y serían necesarios estudios clínicos que confirmen su uso en estas circunstancias.

Los estudios de neoadyuvancia NeoSphere y Tryphaena aportan evidencia sobre la seguridad y la eficacia de la combinación de pertuzumab más trastuzumab en distintos escenarios y con distintos esquemas de quimioterapia, tales como FEC, docetaxel o carboplatino-docetaxel (28,29).

CONCLUSIÓN

En base de la evidencia disponible, los pacientes (en su mayoría mujeres, pero no exclusivamente) candidatos a tratamiento con pertuzumab, en combinación con trastuzumab y docetaxel, serán aquellos:

- diagnosticados de cáncer de mama con una recaída local, irrecable o metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica, y con buen estado general (ECOG 0 o 1),
- y con función cardiaca normal (FEVI \geq 50%),

Los pacientes podrían haber recibido hormonoterapia para la 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.

Sin embargo, parece razonable que pacientes que recaigan a tratamiento previo en (neo)adyuvancia (incluido el tratamiento con trastuzumab) entre el mes 6 y 12 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.

REFERENCIAS

1. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, Acceso Marzo 2014
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2014. Las Cifras del Cáncer en España 2014. Disponible en : http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf (acceso abril 2014)

4. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V, et al., Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*. 2007 May 8;7:78.
5. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The “El Álamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(7):508-18.
6. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):715-22.
7. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013
8. Incurvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2013 Jun 3;6:38.
9. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
10. IArpino G, Gutierrez C, Weiss H, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):694-705.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-92.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.
13. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the 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: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4265-74.
14. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29(3):264-71.
15. Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5538-46.
16. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27(33):5529-37.
17. Ficha técnica de Pertuzumab. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf (acceso abril 2014)
18. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. 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(7):1138-44.
19. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab Monotherapy After Trastuzumab-Based Treatment and Subsequent Reintroduction of Trastuzumab: Activity and Tolerability in Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(14):1594-600.
20. Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9):2710-6.
21. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
22. Informe publico de evaluación para Perjeta de la Agencia Europea del medicamento (EPAR). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf (acceso abril 2014)
23. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
24. Informe publico de evaluación para Kadcyla de la Agencia Europea del medicamento (EPAR). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf (acceso abril 2014)
25. Iyengar NM, Datko FM, D'Andrea G, et al Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer with cardiac biomarker data. *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl): Abstract nr P2-16-07
26. Datko F.M., D'Andrea G., Dickler M.N., Goldfarb S.B., Theodoulou M., Lake D. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2013 31:15 SUPPL. 1
27. A multicenter, open-label, single-arm study of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first line treatment of patients with HER2- positive advanced (metastatic or locally recurrent) breast cancer. EudraCT Number: 2011-005334-20. Disponible en <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=peruse> (acceso abril 2014)
28. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.
29. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Daniel Almenar Cubells

Jefe Unidad Oncología Médica
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Antonio González Martín

Jefe de la Unidad de Oncología. MD Anderson International España.

Juan R. de la Haba Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.

Antonio Llombart Cussac

Jefe Servicio Oncología Médica
Hospital Arnau Vilanova. Valencia

Ana Lluch Hernández

Jefe de Servicio de Oncología y Hematología
Hospital Clínico Universitario Valencia

Eduardo Martínez de Dueñas

Coordinador de Investigación y Docencia
Servicio de Oncología Médica
Hospital Provincial de Castellón

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web <http://www.gencat.cat/catsalut>

Andrés Redondo Sánchez

Facultativo Especialista de Área de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Álvaro Rodríguez-Lescure

Jefe de Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Elche
Hospital Vega Baja de Orihuela

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.

Tabla 1: resultados estudio CLEOPATRA

VARIABLES DE EFICACIA CLEOPATRA [corte 2011] (NEJM 2012)	Grupo experimental [P+T+D] n= 407	Grupo control [T+D] n= 397	HR (IC95%)
SG (meses, mediana)	NA	37,6	0,66 (0,52-0,84)
SLP (meses, mediana, comité independiente)	18,5	12,4	0,62 (0,51-0,75)
TR (%)	80,2	69,3	RAR: 10,8% (4,2-17,5)
SUBGRUPOS			
SLP trastuzumab en neo/adyuvancia (meses, mediana) n=88	16,9	10,4	0,62 (0,35-1,07)
SLP sin trastuzumab en neo/adyuvancia (meses, mediana) n=288	12,6	21,6	0,60 (0,43-0,83)
SLP enfermedad visceral n=630	ND	ND	0,55 (0,45-0,68)
SLP sin enfermedad visceral n= 178	ND	ND	0,96 (0,61-1,52)

NA= no alcanzada; ND = no datos