

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO

Título:

*Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama HER2+ avanzado.*

31 de diciembre 2013

### 1.- RESUMEN

Pertuzumab (Perjeta®) en combinación con trastuzumab y docetaxel, es un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (HER2+) localmente recidivante, irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada con quimioterapia o tratamiento biológico antiHER2<sup>(1)</sup>.

Desde el punto de vista molecular, aproximadamente el 18-20% de los cánceres de mama metastásicos son HER2+, es decir, están caracterizados por una sobreexpresión y/o una amplificación del oncogén HER2 y definidos como IHC3+ o amplificación FISH  $\geq 2,0$ <sup>(2)</sup>. Con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales anti-HER2, el pronóstico de cáncer de mama HER2+ ha mejorado ostensiblemente. La combinación de Trastuzumab con quimioterapia ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama metastásico HER2+. En comparación con la quimioterapia sola, la adición de Trastuzumab a la quimioterapia en cáncer avanzado de mama HER2+, en el ensayo clínico de fase III aleatorizado de 1991<sup>(3)</sup> obtuvo una reducción significativa del riesgo relativo de mortalidad del 20% y una reducción significativa del riesgo relativo de progresión del 49%, . Esto supuso la aprobación de trastuzumab en cáncer avanzado de mama HER2+ en el año 2000 en España.

Desde entonces, el contexto del tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+ ha cambiado notablemente al existir un número decreciente de casos, puesto que desde 2006 se emplea trastuzumab también en el tratamiento postoperatorio del cáncer HER2+ localizado, habiendo producido una reducción del riesgo relativo de recaída tanto en ensayos clínicos<sup>(4)</sup> como en la práctica clínica habitual. Aunque hay por tanto un menor número de casos HER2+ avanzados menor, existe una necesidad médica de hallar nuevos tratamientos anti-HER2 que sean eficaces en la enfermedad avanzada HER2+, más allá del trastuzumab.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que tiene un mecanismo de acción diferente que trastuzumab, pues inhibe la heterodimerización de HER2. Al ser este mecanismo complementario al de trastuzumab, puede producirse un bloqueo HER2 más completo. En el programa de desarrollo clínico de pertuzumab en el entorno del cáncer de mama metastásico han participado más de 1.000 pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o con recidiva local irreseccable<sup>(5-7)</sup>. En el estudio CLEOPATRA<sup>(5,8)</sup> (que es el ensayo clínico pivotal) se evaluó la eficacia y seguridad clínica de Pertuzumab frente a placebo en combinación con Trastuzumab y Docetaxel como tratamiento de primera línea en 808 pacientes con cáncer de

mama metastásico HER2+. Los resultados del estudio han sido actualizados en 2013 a petición de la Agencia Europea de Medicamentos para mostrar datos de supervivencia, y muestran que la adición de Pertuzumab *reduce el riesgo relativo de mortalidad en un 34%, y el riesgo de progresión en un 38%, con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad clínica que no afecta la calidad de vida de los pacientes*. La mejoría en los resultados de supervivencia global obtenida al añadir pertuzumab en esta indicación es de una magnitud igual e incluso mayor que la que obtuvo el trastuzumab en 2000 al añadirse a la quimioterapia sola.

En la actualidad, en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico HER2+, 1) la opción de elección según las guías basadas en la evidencia del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es pertuzumab en combinación con Trastuzumab y un taxano <sup>(9)</sup>, y 2) la combinación recomendada por las guías del Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) es pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel <sup>(10)</sup>. El uso de Perjeta® en primera línea HER2+ es reembolsado en EEUU tanto por Medicaid, Medicare, o los planes de salud<sup>(11)</sup>.

Por todo lo expuesto, el tratamiento con Pertuzumab supone un avance muy relevante en el tratamiento del cáncer avanzado de mama HER2+, produciendo una mejoría en la supervivencia que es de una magnitud mayor que la obtenida con la incorporación de trastuzumab en esta misma indicación hace 15 años. Se recomienda el uso de pertuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, que presenten un buen estado general de salud y tengan función cardíaca normal, en las que haya transcurrido al menos 12 meses desde la finalización del tratamiento adyuvante, y que no tengan metástasis cerebrales. Pertuzumab se usa en combinación con trastuzumab y un taxano, los fármacos de uso estándar hasta ahora en esta indicación y el tratamiento de control en el ensayo pivotal.

## 2.1- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO<sup>(1)</sup>

### 2.1.1- Nombre Genérico

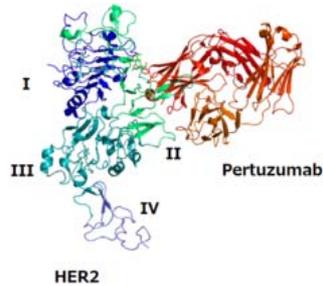
Pertuzumab

### 2.1.2.- Nombre Comercial

Perjeta® 420 mg concentrado para solución para perfusión

### 2.1.3.- Estructura Química

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN, que contiene un N-linked oligosacárido.



**Figura 1:** Estructura de Pertuzumab

#### **2.1.4.- Indicación clínica evaluada**

Primera Línea de tratamiento de cáncer de mama localmente recidivante irresecable o metastásico HER2+.

#### **2.1.5.- Laboratorio**

Roche Farma S.A.

#### **2.1.6.- Grupo Terapéutico y código ATC**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, Código ATC: L01XC13

#### **2.1.7.- Vía de Administración**

Vía intravenosa mediante perfusión

#### **2.1.8.- Tipo de Dispensación**

Uso Hospitalario

#### **2.1.9.- Presentaciones y Precio**

Disponible en una única presentación:

Vial 420 mg/14 mL (30 mg/mL) concentrado para solución (250 mL) para perfusión.

## **2.2- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **2.2.1.- Mecanismo de Acción**

El mecanismo de acción de pertuzumab es único y difiere de los mecanismos de acción de otras terapias HER- dirigidas, es el primero de una nueva clase *Inhibidor de la dimerización HER2*.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico HER2 (subdominio II), bloqueando así la heterodimerización dependiente de ligando de este receptor con otras proteínas de la misma familia, EGFR (HER1), HER3 y HER4<sup>(1)</sup>.

Como resultado, inhibe la activación de la transducción de señalización intracelular dependiente de ligando a través de las dos vías principales, MAPK y PI3K<sup>(1)</sup>.

Esta inhibición de las vías de señalización intracelular da lugar a un arresto del crecimiento celular y promueve la apoptosis, respectivamente. Puesto que, el heterodímero HER2-HER3 da la señalización mitogénica intracelular más intensa y es particularmente crítico en la activación de PI3K-Akt-mTOR, la inhibición de la heterodimerización HER2-HER3 a través de pertuzumab, conlleva una inhibición aún más intensa de esta vía de señalización intracelular, promoviendo la apoptosis<sup>(5)</sup>.

Dado que el punto de unión de pertuzumab al HER2 es a nivel extracelular, también activa las funciones efectoras inmunitarias, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)<sup>(1)</sup>.

Su mecanismo de acción es por tanto diferente y complementario al de otras terapias HER-dirigidas.

### **2.2.2.- Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación**

- El **4 de Marzo de 2013**, la **European Medicines Agency (EMA)**<sup>(13)</sup> aprueba Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- El **6 de Agosto de 2012**, la **Food and Drug Administration (FDA)**<sup>(14)</sup> aprueba Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- El **29 de Septiembre de 2013**, la **Food and Drug Administration (FDA)**<sup>(14)</sup> aprueba Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o en estadios iniciales (diámetro > 2 cms o ganglios positivos) como parte de un régimen completo de tratamiento del cáncer de mama precoz.

### **2.2.3.- Posología, forma de preparación y de administración<sup>(1)</sup>**

La administración de Perjeta® no requiere ajuste de dosis de acuerdo al peso o a la superficie corporal del paciente.

La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta® es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas, administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

La dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es 8 mg/kg de peso corporal administrada en perfusión intravenosa seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas.

La dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrada en lo sucesivo en una pauta cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede aumentarse a 100 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores si la dosis inicial es bien tolerada.

Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Docetaxel debe administrarse después de pertuzumab y trastuzumab. Pertuzumab y trastuzumab deben administrarse antes del docetaxel, aunque los anticuerpos se pueden dar en cualquier orden. Se recomienda un periodo de observación de 30 a 60 minutos después de cada perfusión de pertuzumab y antes del comienzo de la perfusión posterior de trastuzumab o docetaxel.

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

En caso de que por algún motivo haya que retrasar la administración del siguiente ciclo, y transcurran más de seis semanas desde el ciclo previo, habrá que administrar de nuevo la dosis de carga de 840 mg; si transcurren menos de seis semanas entre ciclos se puede reanudar con la dosis de mantenimiento de 420 mg. No se recomienda reducir la dosis de pertuzumab.

Las pacientes deben ser tratadas con pertuzumab hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### **2.2.4.- Farmacocinética<sup>(13)</sup>**

La farmacocinética de Pertuzumab es lineal dentro del rango de dosis recomendado.

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó en 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (fase I, II y III) con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido Pertuzumab en monoterapia o en combinación a dosis con un rango entre 2 y 25 mg/kg administrados en perfusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

No se registraron diferencias farmacocinéticas basadas en la edad, sexo o raza.

La exposición de pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] 60 a 90 ml/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a 60 ml/min, n=71) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, n=200). No se observó relación entre el CLcr y la exposición de Pertuzumab en el rango de CLcr (27 a 244 ml/min).

##### **2.2.4.1.- Absorción**

Perjeta® se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

##### **2.2.4.2.- Distribución**

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución central (Vc) y periférico (Vp) en el compartimiento del paciente tipo, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

#### 2.2.4.3.- *Metabolismo*

Pertuzumab, al igual que otros anticuerpos monoclonales, se elimina principalmente por catabolismo.

#### 2.2.4.4.- *Eliminación*

La mediana del aclaramiento (CL) de pertuzumab fue de 0,235 litros/día y la mediana de semivida plasmática fue de 18 días. No se aclara vía renal, ni se elimina a través de las isoenzimas del CYP450.

### 2.3- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

En el programa de desarrollo clínico de pertuzumab en el entorno del cáncer de mama metastásico han participado más de 1.000 pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o con recidiva local irreseccable.

#### 2.3.1.- **ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES E INFORMES DE LAS AGENCIAS EVALUADORAS**

La evaluación de la eficacia se fundamenta en las evidencias aportadas por los estudios hasta la fecha publicados y disponibles; el estudio CLEOPATRA<sup>(5,8)</sup> (estudio pivotal) y los ensayos clínicos Fase II BO17929<sup>(6)</sup> (estudio de soporte) y el estudio 10-141<sup>(7)</sup>, así como en la información de los informes *Center for Drug Evaluation and Research* de la *Food and Drug Administration*<sup>(14)</sup> (Agosto 2012) y el *European Assessment Report* de la *European Medicines Agency*<sup>(13)</sup> (Diciembre 2012).

Los estudios CLEOPATRA<sup>(5,8)</sup> (estudio pivotal) y BO17929<sup>(6)</sup> (estudio soporte) han sido utilizados en la evaluación de la eficacia y seguridad clínica de Perjeta® por la FDA y EMA.

Las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>(9)</sup> se fundamentan en las evidencias aportadas por el estudio CLEOPATRA<sup>(5,8)</sup> (pivotal) y el estudio 10-141<sup>(7)</sup>.

#### **Estudio CLEOPATRA (Estudio Pivotal); *N Engl J Med* 2012<sup>(5)</sup> y *Lancet Oncol* 2013<sup>(8)</sup>**

El estudio CLEOPATRA (EudraCT Number: 2007-002997-72) es el estudio pivotal de pertuzumab en cáncer de mama avanzado HER2+. Se han publicado los resultados relativos a la supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>(5)</sup> a la supervivencia global<sup>(8)</sup> y sobre la calidad de vida<sup>(22)</sup>. Se trata de un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+.

En este ensayo clínico se incluyeron pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que no hubieran sido tratadas previamente con quimioterapia ni con terapias biológicas para la enfermedad metastásica, con estado general de salud aceptable, función cardíaca normal, sin metástasis cerebrales, y aquellos en los que hubiera transcurrido al menos 12 meses desde el tratamiento adyuvante. Fueron asignados de forma aleatoria (en relación 1:1), a recibir Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel (rama experimental) o placebo en combinación con Trastuzumab y Docetaxel (rama control).

Cada tres semanas se administró pertuzumab o placebo, dosis de carga (DC) 840 mg y Dosis de Mantenimiento (DM) 420 mg, Trastuzumab (DC) 8mg/Kg y (DM) 6 mg/Kg y al menos 6 ciclos de Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en la primera dosis y si ésta era bien tolerada se aumentó hasta 100 mg/m<sup>2</sup>).

Los pacientes recibieron Pertuzumab o placebo en combinación con trastuzumab hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Las pacientes del estudio fueron estratificadas según la región geográfica (Asia, Europa, América del Norte o América del Sur) y el tratamiento previo (quimioterapia previa neo(adyuvante) vs ninguno).

El objetivo primario del estudio fue la SLP determinada por un Comité independiente de Revisión. La SLP fue definida como el período de tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de progresión de enfermedad documentada radiológicamente, aplicando los criterios RECIST 1.0 o la muerte por cualquier causa en las 18 semanas después de la última evaluación independiente.

Los objetivos secundarios del estudio fueron la Supervivencia Global, la Supervivencia Libre de Progresión determinada por los investigadores del estudio, la Tasa de Respuesta Global, la seguridad y tolerabilidad, tiempo a la progresión sintomática y la evaluación de biomarcadores y su correlación con la respuesta.

La seguridad fue valorada por un Comité de Monitorización de la Seguridad, y por un Comité de Revisión Cardíaca Independiente (Información ampliada en Anexo I)

#### **Estudio BO17929 (*Estudio de Soporte en las evaluaciones EMA y FDA*); *J Clin Oncol* 2012<sup>(6)</sup>**

El ensayo clínico BO17929 (EudraCT Number: 2005-003493-19) es un estudio de prueba de concepto de la eficacia de pertuzumab y de validación clínica de la complementariedad del mecanismo de acción de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab.

Ensayo clínico fase II, de una sola rama, abierto y multicéntrico que evalúa la eficacia y la seguridad de la combinación de Pertuzumab con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que hubieran progresado a un tratamiento previo basado en Trastuzumab, como su tratamiento más reciente.

El estudio se diseñó empleando el método estadístico de las dos etapas de Simon, con el objetivo de poder interrumpirlo si el tratamiento no resultaba efectivo en el interim análisis de

las primeras 24 pacientes reclutadas que fueran evaluables para la respuesta al tratamiento (Cohorte 1). Las pacientes incluidas en la segunda etapa constituían la Cohorte 2.

En este estudio, Trastuzumab fue administrado según el mismo esquema con el que las pacientes habían sido tratadas con anterioridad a su reclutamiento (último tratamiento), y por tanto, se utilizaron los siguientes regímenes de Trastuzumab: (DC) de 4 mg/Kg IV, seguido de 2 mg/Kg IV en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días; o bien (DC) de 8 mg/Kg IV, seguido de 6 mg/Kg IV en el día 1º de cada ciclo de 21 días.

En el primer ciclo de tratamiento, la dosis de carga de Trastuzumab y de Pertuzumab (de 840 mg IV) se administraron en los días 1 y 2, respectivamente. Tras el primer ciclo, Trastuzumab y Pertuzumab (dosis de 420 mg IV) se administraron en el mismo día, siendo administrado primero Trastuzumab.

Tras una enmienda del protocolo, se permitió la inclusión de una tercera cohorte de pacientes que hubieran progresado a Trastuzumab (Cohorte 3) para ser tratadas con Pertuzumab en monoterapia y tras la progresión las pacientes podían ser tratadas con Trastuzumab en combinación con Pertuzumab.

El objetivo primario fue la evaluación de la tasa de Supervivencia Libre de Progresión a los 6 meses. Los objetivos secundarios fueron evaluar el perfil de seguridad de la combinación, la duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta, tiempo hasta la progresión. (Información ampliada en Anexo II)

***Estudio 10-141; SABCS Dic 2013<sup>(7)</sup>(Estudio de soporte en las recomendaciones NCCN 1.2014)***

*El ensayo clínico 10-141 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01276041) evalúa el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento con Pertuzumab y Trastuzumab en combinación con Paclitaxel, y se ha empleado por la NCCN para la realización de sus guías terapéuticas.*

Ensayo clínico Fase II, abierto, multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab en combinación con paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han recibido una o ninguna línea de tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Los pacientes son tratados con Pertuzumab cada tres semanas (DC) 840 mg y (DM) 420 mg, Trastuzumab cada tres semanas (DC) 8mg/Kg y (DM) 6 mg/Kg ó bien Trastuzumab semanal (DC) 4 mg/Kg y (DM) 2 mg/Kg y Paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup>.

El objetivo primario del estudio es evaluar la tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses y el objetivo secundario la seguridad clínica y tolerabilidad de la combinación.

Dada la inclusión de pacientes que han recibido una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, se considera que los resultados son prometedores si se logra alcanzar una tasa de SLP  $\geq 65\%$ . En la actualidad el estudio está on-going, pero los resultados preliminares presentados en el reciente SABCS 2013 son resultados maduros.(Información ampliada en Anexo III)

### 2.3.2.- RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio CLEOPATRA (Estudio Pivotal); *N Engl J Med* 2012<sup>(5)</sup> y *Lancet Oncol* 2013<sup>(8)</sup>

En los pacientes tratados con Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel:

- Se demuestra una mejoría significativa de la supervivencia global. Se observa una reducción del riesgo de mortalidad de un 34% [HR:0,66 (IC 95%: 0,52 – 0,84),  $p=0,0008$ ]<sup>(8)</sup>.
- Se demuestra una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión. Se observa una reducción del riesgo de progresión en un 38% [HR:0,62 (IC 95%; 0,5 – 0,75), alcanzando una mediana de Supervivencia Libre de Progresión de 18,5 meses frente a los 12,4 meses en los tratados con Placebo,  $p<0,001$ ]<sup>(5)</sup>.

En el estudio participaron un total de 808 pacientes (población por intención de tratar), de las cuales 406 fueron asignadas aleatoriamente a la rama de Control, y 402 a la rama experimental. La población para el análisis de la seguridad, que incluía a aquellas pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de algún componente del tratamiento del estudio, estuvo formada por 804 pacientes.

Las características basales de las pacientes fueron similares entre las dos ramas del estudio. La mediana de edad fue de 54 años, y más del 80% de las pacientes tenían <65 años, 83,5% en la rama de Control y 85,1% en la rama experimental. La mayoría de las pacientes era de raza blanca, con 235 pacientes (57,9%) en la rama control, y 245 pacientes (60,9%) en la rama experimental; y de Europa, 152 pacientes (37,4%) en la rama de Control, y 154 (38,3%) en la rama experimental. Aproximadamente el 78% de las pacientes del estudio tenía metástasis viscerales, y más del 45% eran positivos para los receptores hormonales. El 47,3% (n=192) de las pacientes de la rama de control (Placebo), y el 45,8% (n=184) de las pacientes de la rama experimental (Perjeta<sup>®</sup>) habían recibido quimioterapia en neo(adyuvancia). El 10,1% (n=41) y el 11,7% (n=47) de las pacientes de la rama de control y experimental, habían recibido Trastuzumab en el contexto neo/adyuvante, respectivamente. Por tanto, las variables de estratificación, la región geográfica y el tratamiento previo, también estaban bien balanceadas entre las dos ramas del estudio.

#### **Supervivencia Global:**

El análisis publicado más recientemente, se centra en la evaluación de la Supervivencia Global<sup>(8)</sup>, demostrando una reducción del riesgo de mortalidad del 34% [HR:0,66 (IC 95%: 0,52 – 0,84)], se llevó a cabo cuando se registraron 267 eventos (69% de los previstos para el análisis final), con un mayor número de eventos en la rama de Control (154 muertes; 37,9%) que en la rama Experimental (113 muertes; 28,1%). Este resultado está estratificado por el tratamiento previo y la región y los resultados (HR=0,66; IC95%:0,52-0,84; P=0,0008) cruzan el límite de parada de O'Brien-Fleming pre-definido (HR≤0,739 y p≤0,0138) en el protocolo.

Por tanto, este análisis es considerado estadísticamente significativo, y confirmatorio de la mejoría de la SG, de tal modo que cualquier análisis posterior de la SG (por ejemplo, el análisis final tras 385 muertes), tendrá sólo un valor descriptivo. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG demostraron una separación precoz entre ambas ramas del estudio que se mantenía a lo largo del tiempo. Mientras que la mediana de SG en la rama control fue de 37,6 meses, la mediana de SG no se ha alcanzado todavía, pues dos terceras partes de las pacientes (66%) permanecen con vida (Figura 2).

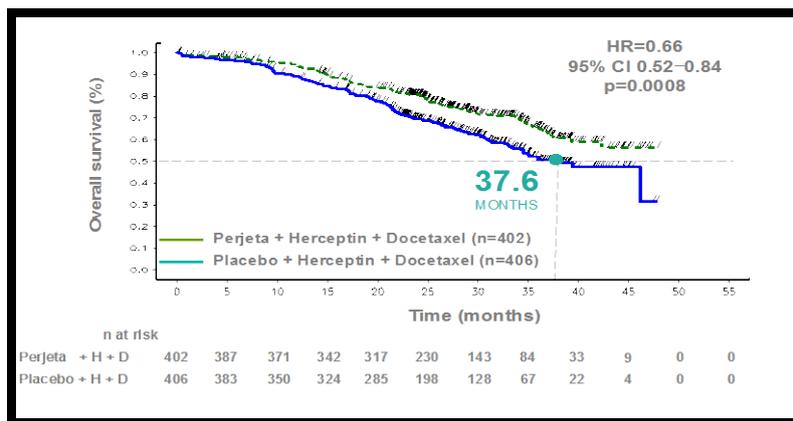


Figura 2: Curvas de Supervivencia Global según el método de Kaplan-Meier.

### Supervivencia Libre de Progresión

En el análisis final publicado en 2012, se alcanzó el objetivo primario del estudio<sup>(5)</sup> al demostrar un incremento estadísticamente significativo en términos de SLP, evaluada por los revisores independientes, a favor de la rama experimental (Pertuzumab), 18,5 meses frente a 12,4 meses en los tratados con placebo, reducción clínicamente relevante de 6,1 meses en la mediana de SLP y reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de progresión de la enfermedad o muerte del 38% (HR= 0.62; IC95%: 0,51-0,75; P<0,001) (Figura 3)

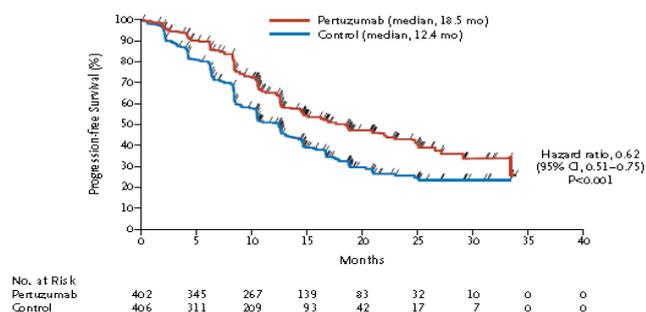


Figura 3: Curvas de SLP según el método de Kaplan-Meier. Supervivencia Libre de Progresión evaluada por Comité de Revisión Independiente.

Cabe destacar que el beneficio en la SLP aportado por la adición de pertuzumab fue constante en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo las variables de estratificación de región geográfica y tratamiento previo (análisis de subgrupos, Información ampliada en Anexo V)

El análisis de la SLP por los propios investigadores<sup>(8)</sup> (objetivo secundario del estudio), evidenció unos resultados similares y superponibles al análisis independiente, con una mediana de SLP de 12,4 meses en la rama de Control, en comparación con una mediana de 18,5 meses en la rama de Pertuzumab (HR= 0,65; IC95%: 0,54-0,78; P<0,001), lo que suponía un incremento significativo de 6,1 meses en la mediana de la SLP, y una reducción significativa del riesgo relativo de progresión del 35% a favor de la adición de Pertuzumab.

### ***Tasa de Respuesta Global***

La Tasa de Respuesta Global<sup>(5)</sup> fue significativamente mayor en la rama experimental, en comparación con la Control. Según la evaluación independiente de la respuesta al tratamiento, 275 de las 343 pacientes (80,2%) con enfermedad medible en la rama de Pertuzumab tuvieron una respuesta objetiva al tratamiento (con 5,5% de respuestas completas y 74,6% de respuestas parciales), en comparación con el 69,3% (233 de las 336 pacientes) de la rama de Control (con 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 TRG a favor de la rama de Pertuzumab.

### ***Calidad de Vida***

En el análisis final de la evaluación de la Calidad de Vida del estudio CLEOPATRA (estudio pivotal) publicado en octubre de 2013<sup>(15)</sup>, se obtuvieron diferencias significativas en la mediana del tiempo hasta el deterioro en la puntuación de BCS, que resultó de 18,3 semanas para la rama de control, en comparación con 26,7 semanas en la rama de pertuzumab (HR=0,77; IC95%:0,64–0,93; P=0,0061), equivalente a una reducción del 23% en el riesgo relativo del deterioro de los síntomas específicos del cáncer de mama a favor de la combinación con Pertuzumab. Sin embargo, la evaluación no demuestra que diferencias significativas en las medianas del tiempo hasta la progresión de los síntomas, 18,3 semanas en la rama de Control, frente a 18,4 semanas en la rama de Pertuzumab, representando aproximadamente unos 6 ciclos (HR=0,97; IC95%: 0,81–1,16; P=0,7161).

Puede concluirse, que en el estudio CLEOPATRA, la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante el índice de TOI-PFB (de FACT-B) fue similar en ambas ramas del estudio, demostrando que el tratamiento con Pertuzumab vs Placebo, ambos en combinación con

Trastuzumab y Docetaxel, en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+, además de mejorar de una forma significativa y clínicamente relevante la eficacia (SLP y SG), conserva la calidad de vida de las pacientes<sup>(15)</sup>.

**Estudio BO17929 (Estudio de Soporte en las evaluaciones EMA y FDA); J Clin Oncol 2012<sup>(6)</sup>**

La tasa de respuesta objetiva resultó del 24,2% y la tasa de beneficio clínico del 50%. El 7,6% de los pacientes experimentaron respuestas completas, el 16,7% respuestas parciales y el 25,8% de los pacientes presentaron enfermedad estable.

Se identificó una tendencia de mayor actividad en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos (no viscerales), baja carga tumoral y mayor duración del tratamiento con trastuzumab. Sin embargo, no se identificaron características comunes en términos de expresión de receptores hormonales, historial de la enfermedad o tratamientos previos entre los pacientes que alcanzaron respuestas completas.

Los pacientes que menos se beneficiaron del tratamiento experimental fueron los de la cohorte 3 que ingresaron en el estudio sin recibir trastuzumab, alcanzando una tasa de beneficio clínico del 10,3%, mientras que la mayor tasa de beneficio clínico 35,3%, se alcanzó en aquellos que ingresaron en el estudio recibiendo pertuzumab en combinación con trastuzumab.

Se alcanzó una mediana de SLP de 5,5 meses.

**Estudio 10-141; SABCS Dic 2013<sup>(7)</sup> (Estudio de soporte en las recomendaciones NCCN 1.2014)**

De los 63 pacientes reclutados, 50 pacientes han alcanzado el objetivo primario del estudio de SLP a los 6 meses. Previo a la inclusión en el estudio, el 44% de los pacientes había recibido tratamiento con trastuzumab en neo(adyuvancia) o en estadio metastásico y el 24% estaba recibiendo segunda línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.

A los 6 meses, el 76% de los pacientes se encuentran libres de progresión. Un total de 5 pacientes experimentaron respuestas completas, 20 pacientes respuestas parciales y 13 pacientes presentaron enfermedad estable.

**2.3.3.- EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ENSAYOS Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS**

La evidencia aportada por los estudios evaluados es consistente en sus resultados, se trata de estudios que han sido evaluados por Agencias Regulatorias y/o Sociedades Médicas que elaboran recomendaciones de práctica clínica de difusión internacional.

Los resultados de dichos estudios han sido publicados en Congresos Internacionales y en revistas científicas peer review, con alto índice de impacto, tales como *New England Journal of Medicine*, *Lancet Oncology*, *Journal of Clinical Oncology* o *Annals of Oncology*.

En la actualidad, el tratamiento estándar en cáncer de mama metastásico HER2+ consiste en la combinación de Trastuzumab con Docetaxel o Paclitaxel, esquemas de tratamiento utilizados en los estudios descritos.

**Estudio CLEOPATRA (Estudio Pivotal); *N Engl J Med* 2012<sup>(5)</sup> y *Lancet Oncol* 2013<sup>(8)</sup>**

Este es el estudio fundamental en la valoración del pertuzumab en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+. Es el estudio disponible que aporta más pacientes al análisis (808 casos), y es de ámbito internacional (han participado 204 centros de 25 países). El diseño del estudio es de superioridad de la rama de estudio (pertuzumab) frente a la rama control. El diseño es aleatorizado, doble ciego y estratificado según la región geográfica del paciente y el tratamiento previo recibido. Los dos brazos del estudio están bien balanceados.

Los pacientes que han participado en el estudio son mayores de edad, con cáncer de mama avanzado HER2+ confirmado de forma centralizada, sin metástasis en el sistema nervioso central (SNC), con enfermedad medible o no, que no hubieran recibido tratamiento previo de quimioterapia ni terapia biológica para la enfermedad metastásica (aunque se permitía una línea previa de hormonoterapia paliativa), y que tuvieran un buen estado general y funcional (Performance Status [PS] de 0-1), y una buena función renal, hepática, hematológica y cardíaca (FEVI  $\geq$ 50%). Todos los casos menos dos fueron mujeres, lo cual es consistente con la incidencia aproximada del cáncer de mama en varones del 1% respecto de la incidencia en mujeres. Se permitía la inclusión de pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento neo(adyuvante) si el tiempo transcurrido desde la finalización de la quimioterapia neo/adyuvante (con o sin Trastuzumab) al diagnóstico de cáncer de mama metastásico fuese igual o superior a 12 meses.

El tamaño muestral (N=808) es suficiente para demostrar diferencias tanto en materia de Supervivencia Libre de Progresión como de Supervivencia Global.

El objetivo principal del estudio era la SLP evaluada por un Comité de revisión independiente. La SLP evaluada por los Investigadores del estudio era un objetivo secundario. El análisis interino más reciente de la supervivencia global se publica en mayo de 2013 y se lleva a cabo habiéndose registrado 267 eventos (70% de los esperados en el análisis final). Los resultados muestran una reducción significativa del riesgo de mortalidad del 34% [**HR=0,66 (IC95%:0,52-0,84)**]; **P=0,0008** a favor del tratamiento con Pertuzumab, al alcanzar el límite de parada O'Brien-Fleming pre-definido ( $HR \leq 0,739$  y  $p \leq 0,0138$ ), los resultados son estadísticamente significativos y definitivos.

El análisis de la eficacia del estudio se realizó en la población con intención a tratar (todas las pacientes aleatorizadas).

En el ensayo CLEOPATRA, la combinación de Pertuzumab con Trastuzumab y Docetaxel en comparación con la combinación de Placebo, Trastuzumab y Docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+:

1. Se asoció a una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante del riesgo de muerte del 34% (HR=0,66; IC95%:0,52-0,84; P=0,0008).
2. Se asoció a una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante del riesgo relativo de la progresión de la enfermedad o muerte del 38% (HR= 0.62: IC95%: 0,51-0,75; P<0,001).
3. Demostró un incremento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la mediana de supervivencia libre de progresión de 6,1 meses (de 12,4 meses a 18,5 meses), a favor de la combinación con Pertuzumab; tanto en la evaluación independiente de los datos (P<0,001), como en la llevada a cabo por los propios investigadores (P<0,001), lo que confiere una gran solidez a los resultados.
4. Además, este beneficio en la supervivencia libre de progresión aportado por la adición de Pertuzumab fue constante en todos los subgrupos predefinidos en el protocolo, incluyendo las variables de estratificación de región geográfica y tratamiento previo.
5. También se asoció a un incremento significativo en el porcentaje de respuestas objetivas, con una diferencia absoluta de 10,8% a favor de la combinación con Pertuzumab (80,2% vs 69,3%; P=0,001).
6. La combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel puede retrasar el deterioro de los síntomas específicos de cáncer de mama y no afecta la calidad de vida de las pacientes.

Estos resultados pueden considerarse muy sólidos desde un punto de vista metodológico y muy relevantes desde el punto de vista clínico, y han llevado a la aprobación de pertuzumab (Perjeta®) en primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ en combinación con Trastuzumab y Docetaxel hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Estudio BO17929 (Estudio de Soporte en las evaluaciones EMA y FDA); J Clin Oncol 2012<sup>(6)</sup>**

Participaron pacientes que habían recibido  $\leq 3$  líneas de quimioterapia antes de entrar en el estudio y que hubieran progresado tras el tratamiento con trastuzumab, lo que refleja la práctica diaria de las pacientes con cáncer de mama HER2+.

Los pacientes incluidos cumplían los criterios predefinidos en las tres cohortes, 24 pacientes en la 1ª cohorte, 42 pacientes en la 2ª cohorte y 29 pacientes en la 3ª cohorte. Las características basales de los pacientes estaban balanceadas entre las distintas cohortes.

Fueron tratados con los esquemas de tratamiento estándar de trastuzumab 4mg/kg→2 mg/kg semanal ó 8mg/kg→4 mg/kg cada tres semanas.

En este estudio de fase II de pacientes politratadas con cáncer de mama metastásico HER2+ con progresión a un tratamiento reciente basado en Trastuzumab:

1. La combinación de Pertuzumab más Trastuzumab demostró una importante actividad antitumoral en ausencia de agentes citostáticos (quimioterapia).
2. Las tasas de respuestas objetivas y de beneficio clínico fueron del 24,2%, y 50%, respectivamente.
3. Se identificó una tendencia de mayor actividad en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos (un tipo de enfermedad no visceral), baja carga tumoral y mayor duración del tratamiento con trastuzumab.
4. El beneficio aportado por el doble bloqueo anti-HER2 mediante la combinación de Pertuzumab más Trastuzumab fue prolongado en el tiempo, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses, y una mediana de duración de respuesta de 5,8 meses.
5. Además, la combinación de Pertuzumab más Trastuzumab fue en general bien tolerada, y la mayoría de los eventos adversos fueron de carácter leve o moderado.

***Estudio 10-141; SABCS Dic 2013<sup>(7)</sup> (Estudio de soporte en las recomendaciones NCCN 1.2014)***

Las evidencias aportadas por este estudio han sido tenidas en cuenta en las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Los investigadores de este estudio consideran que los resultados presentados el pasado mes de diciembre en SABCS 2013 con 63 pacientes reclutadas, son resultados maduros, aunque el este estudio finalizará en enero de 2014, cuando cumpla el objetivo de 69 pacientes reclutados.

El esquema de tratamiento con paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal, es muy empleado en la práctica clínica diaria y ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos, siendo un esquema muy relevante aunque no es el esquema aprobado en la ficha técnica de Taxol®.

En este estudio de fase II de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han recibido una o ninguna línea de tratamiento para la enfermedad metastásica, la combinación de Pertuzumab y Trastuzumab con Paclitaxel ha demostrado:

1. Alcanzar una tasa de Supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 76%.
2. Importante actividad antitumoral
3. Menor incidencia de toxicidad grados 3/4 en relación a la registrada cuando Pertuzumab y Trastuzumab se combinan con Docetaxel.

#### **2.3.4.- REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y SUS CONCLUSIONES**

No se han identificado Revisiones sistemáticas sobre la eficacia de Pertuzumab en su indicación aprobada.

#### **2.3.5.- GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y EVALUACIÓN DE OTRAS FUENTES SECUNDARIAS**

➤ **National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 1.2014 – Invasive Cancer<sup>(9)</sup>**

- **Opción preferida en Primera Línea de tratamiento para cáncer de mama metastásico HER2+:**

***Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel***

Pertuzumab 840 mg IV día 1 → 420 mg IV  
Trastuzumab 8 mg/Kg IV día 1 → 6 mg/Kg IV  
Docetaxel 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> día 1  
Ciclos de 21 días

***Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel***

Pertuzumab 840 mg IV día 1 → 420 mg IV; Ciclos 21 días  
Trastuzumab 4mg/Kg IV día 1 → 2mg/Kg IV día1; Semanal  
o bien  
Trastuzumab 8 mg/Kg IV día 1 → 6 mg/Kg IV; Ciclos 21 días  
Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; Semanal

- **Guidelines of the AGO<sup>(10)</sup> (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Breast Committee. Diagnosis of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Nov 08, 2012 (Directrices de la Sociedad Alemana)**
  - **Recomienda la combinación Pertuzumab con Trastuzumab y Docetaxel como Primera Línea de tratamiento para cáncer de mama metastásico HER2+.**
- **The N.C. Medicaid and N.C. Health Choice (NCHC) Programs<sup>(11)</sup>, desde el pasado 11 de Junio de 2012, reembolsa el tratamiento con Pertuzumab a través del Physician's Drug Program.**
- **NICE está realizando una evaluación farmacoeconómica sobre Perjeta® en cáncer de mama metastásico HER2+. En la última comunicación del 17 de diciembre de 2013, no se ha establecido aún el Final Appraisal Determination.**

#### 2.4- CARÁCTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTROS MEDICAMENTOS EN LA MISMA INDICACIÓN

No existe equivalente terapéutico para esta indicación.

#### 2.5- APLICABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA

##### 2.5.1.- Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La Food & Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han evaluado la eficacia y seguridad clínica de Perjeta®, y recomiendan su uso en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante, irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Las dos agencias recomiendan el tratamiento con Perjeta® a la población que tenga las mismas características de la que está representada en el estudio CLEOPATRA, y no recomiendan ni sugieren limitaciones de la población que puede beneficiarse del tratamiento con pertuzumab<sup>(13)</sup>. A modo de ejemplo, no se sugiere ni recomienda limitación según el sexo del paciente (mujer o hombre), o el método de determinación de positividad de HER2 (IHC o FISH).

##### 2.5.2.- Categorización

Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica<sup>(1)</sup>.

Se recomienda el tratamiento con Perjeta® en aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- HER2+, definido como IHC3+ o amplificación FISH  $\geq 2,0$ .
- Performance Status (ECOG) 0 -1
- Sin historial de enfermedad cardíaca o FEVI  $\geq 50\%$
- Que hayan transcurrido al menos 12 meses desde la finalización de un tratamiento postoperatorio
- Sin metástasis cerebrales
- Podría considerarse Paclitaxel como alternativa en pacientes a los que no se recomiende el uso de Docetaxel.

### **2.5.3.- Innovación**

1.- Pertuzumab tiene un mecanismo de acción innovador y único, ya que es el primer anticuerpo monoclonal capaz de bloquear la heterodimerización dependiente de ligando del receptor HER2 con otros miembros de la familia HER; a diferencia de Trastuzumab que al unirse a un epítipo diferente del receptor HER2, ejerce su efecto antitumoral inhibiendo la transducción de señalización intracelular independiente de ligando. El mecanismo de acción de Pertuzumab es distinto y complementario al de Trastuzumab.

2.- Añadir pertuzumab al tratamiento antiHER2 estándar (trastuzumab) ofrece la posibilidad de un bloqueo HER2 más completo, y podría evitar el desarrollo de resistencias

3. – La administración de Perjeta® no requiere ajuste de dosis de acuerdo con el peso o la superficie corporal del paciente.

4.- Los datos de eficacia de la combinación Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel en primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+ son los mejores publicados hasta la fecha, superando la barrera de los 18 meses en la mediana de la supervivencia libre de progresión.

5.- La combinación Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel permite que el 66% de los pacientes tratados permanezcan vivos sin deterioro de la calidad de vida, a los tres años de haber iniciado el tratamiento.

6.- El tratamiento con Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel ha demostrado mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la eficacia del tratamiento convencional, sin añadir toxicidad relevante, y manteniendo la calidad de vida de los pacientes.

### **2.5.4.- Presencia o no de biomarcador asociado**

El análisis de biomarcadores del estudio CLEOPATRA<sup>(16)</sup> confirma que la positividad HER2 (inmunohistoquímica (IHC3+) o fluorescencia (FISH)) es el único biomarcador para seleccionar pacientes susceptibles de ser tratados con Pertuzumab.

En el estudio CLEOPATRA se llevó a cabo análisis de biomarcadores séricos y tisulares. Se analizaron marcadores del estado de los receptores HER, ligandos HER, FCY, antígenos circulantes (ECD/HER2), otros marcadores relevantes para la vía de la familia HER, perfiles de expresión de los genes tumorales asociados a la activación de HER2.

Se llevó a cabo un análisis específico de la correlación entre la mutación PIK3CA y la Supervivencia Libre de Progresión<sup>(16)</sup>, poniéndose de manifiesto que esta mutación no es un mecanismo de resistencia a Pertuzumab.

### ***2.5.5.- Impacto desde un punto de vista médico***

El uso de de Pertuzumab, en combinación con Trastuzumab y Docetaxel, produce una aumento significativo de la supervivencia global en las pacientes con cáncer metastásico de mama HER2+.

Esto es muy relevante para la práctica clínica, puesto que no ocurrían mejoras en la supervivencia de estas pacientes desde la incorporación del trastuzumab al tratamiento en el año 2000 en España.

Es una observación clínica que la población con cáncer de mama avanzada HER2+ está disminuyendo desde el año 2006, cuando se aprobó el uso de trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama localizado, y que las alternativas terapéuticas en esta población son limitadas en la actualidad, centrándose en la reutilización de trastuzumab, lo cual solamente puede justificarse por la ausencia de otros tratamientos antiHER2 disponibles.

La estimación del número de pacientes candidatas a recibir pertuzumab es aproximada puesto que no disponemos de datos propios basados en registros de tumores en nuestro país. Este cálculo estimativo se obtiene considerando que en España hay unas 20.000 pacientes nuevas anuales con cáncer de mama, de las cuales 3.600 serán HER2+. De ellas, el 15% (540) serán metastásicas al diagnóstico si se hace un buen estudio de extensión; de las operables, el 10% recaerán pese a trastuzumab adyuvante (270), lo que haría un total de 810 pacientes metastásicas por año en todo el país. Este sería el techo actual del grupo candidato a tratamiento con pertuzumab en primera línea. Por otro lado, conociendo la dispersión de esta población en diferentes niveles de hospitales y asumiendo el hecho de que un cierto porcentaje de pacientes (quizás el 5-10%) entrarán en ensayos clínicos, creemos que el número real de pacientes que recibiría este tratamiento no superaría la tercera parte de esa cifra. La estimación sería por tanto de unas 270 enfermas al año. Además esta cifra puede descender en el futuro inmediato si se introduce el lapatinib en la adyuvancia.

### ***2.5.6.- Coste oportunidad desde una vertiente clínica***

En este momento no existen alternativas en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado HER2+ que aporten mejoras en la supervivencia como las que aporta pertuzumab ni de ningún otro tipo.

Un dato final para ilustrar la relevancia médica de la incorporación de pertuzumab al tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado HER2+ es que la magnitud de beneficio sobre la supervivencia global de las pacientes que proporciona el pertuzumab (34% de mejoría) es tan grande o mayor que la mejoría de supervivencia que supuso la adición de trastuzumab a la quimioterapia (que fue de un 20%)<sup>(8)</sup>.

## 2.6- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

### 4.6.1.- Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

La adición de pertuzumab no afecta el perfil de efectos secundarios en relación al tratamiento estándar.

#### **Estudio CLEOPATRA (Estudio Pivotal); *Lancet Oncol* 2013<sup>(15)</sup>**

La combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel fue en general bien tolerado, sin que aparecieran AEs inesperados, y la toxicidad resultante fue de fácil manejo.

Los AEs más frecuentes en ambas ramas del estudio fueron la alopecia, la diarrea, la neutropenia, la náusea, la fatiga y el rash cutáneo. La incidencia de los siguientes AEs de cualquier grado, diarrea, rash cutáneo, mucositis, fiebre neutropénica, y sequedad de piel fue mayor en la rama de Pertuzumab con una diferencia de al menos 5%, en comparación con la rama de Placebo.

Información ampliada en el apartado 4.6.2.

#### **Estudio BO17929 (Estudio de Soporte en las evaluaciones EMA y FDA); *J Clin Oncol* 2012<sup>(6)</sup>**

La combinación pertuzumab con trastuzumab por lo general fue bien tolerada, los AEs reportados con mayor frecuencia fueron leves o moderados. Los AEs grados 1/2 reportados fueron diarrea (64%), fatiga (33%) y náuseas (27%) y los grados 3/4 fueron diarrea (3%), rash (2%), astenia (2%) y prurito (2%).

La seguridad cardíaca de Pertuzumab (tanto en monoterapia como en combinación con Trastuzumab) fue óptima. La disfunción del ventrículo izquierdo fue escasa. Conjuntamente 6 pacientes presentaron una reducción asintomática de la FEVI (de grado 2). No se registró ningún caso de insuficiencia cardíaca grado  $\geq 3$ .

#### **Estudio 10-141; *SABCS Dic* 2013<sup>(7)</sup> (Estudio de soporte en las recomendaciones NCCN 1.2014)**

La combinación de Pertuzumab con Trastuzumab y Paclitaxel demostró ser segura con pocas toxicidades grados 3/4, no se registraron casos de neutropenia febril, se registraron casos de

fatiga (5%), neutropenia (5%), neuropatía periférica (3%), diarrea (2%), hipomagnesemia (2%), sepsis (2%), celulitis (2%) y sequedad de la piel (2%).

La mediana de LVEF basal fue del 64% (rango 50% a 72%), ésta se monitorizó cada tres meses hasta los 28 meses y en ningún momento se registró mediana por debajo del 63%.

Los autores concluyen que en base a los resultados de seguridad cardiaca no sería necesario monitorización intensa y seriada de la función ventricular en los pacientes tratados con el régimen Pertuzumab, Trastuzumab y Paclitaxel.

### 2.6.2.- Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

**Tabla 1. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:**

**Referencia: Swain SM. 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.**

<b>Toxicidad grado 3-4</b>	<b>Pertuzumab (840 mg→420mg) + Trastuzumab (DC 8mg/Kg→DM6mg/Kg) + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup></b>  <b>(N=408)</b>	<b>Placebo + Trastuzumab (8mg/Kg→6mg/Kg) + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup></b>  <b>(N=396)</b>	<b>Comentarios</b>
<b>HEMATOLÓGICA</b>			
-Anemia	0 (0%)	0 (0%)	<i>Tras finalizar el tratamiento con Docetaxel, no se registró ningún caso de Neutropenia, ni de Neutropenia febril en los tratados con Pertuzumab + Trastuzumab</i>
- Neutropenia	200 (49%)	182 (46%)	
- Neutropenia febril	53 (13%)	29 (7%)	
- Trombopenia	0 (0%)	0 (0%)	

<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
- Diarrea	37 (9%)	20 (5%)	<i>Tras finalizar el tratamiento con Docetaxel, no se registró ningún caso de disminución de apetito, mucositis, vómitos, edema periférico y estreñimiento. La incidencia de casos de diarrea grados 3/4 no superó el 2%. La incidencia de casos de nauseas, fatiga y astenia grados 3/4 no superó el 1%.</i>
- Alopecia	0 (0%)	1 (<1%)	
- Nauseas	5 (1%)	2 (1%)	
- Fatiga	9 (2%)	13 (3%)	
- Rash	3 (1%)	3 (1%)	
- Disminución apetito	7 (2%)	6 (2%)	
- Mucositis	6 (1%)	4 (1%)	
- Astenia	10 (2%)	7 (2%)	
- Vómitos	6 (1%)	6 (2%)	
- Edema periférico	2 (<1%)	3 (1%)	
- Estreñimiento	0 (0%)	4 (1%)	

### 2.6.3.- Poblaciones especiales

Debe confirmarse que la función cardiológica de los pacientes es normal antes de iniciar el tratamiento con Perjeta®. No se ha estudiado la eficacia y seguridad del tratamiento con Pertuzumab en pacientes con FEVI basal < 50%<sup>(16)</sup>.

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la exposición al tratamiento con Perjeta®<sup>(16)</sup>.

## 3- CONCLUSIONES

El cáncer de mama HER2+ representa el 18-20% de los cánceres de mama, y se caracteriza por una mayor agresividad clínica e histológica, una menor hormonodependencia, un mayor riesgo de diseminación hematogena, de recurrencia y de muerte asociada al cáncer de mama.

La incorporación de terapias dirigidas anti-HER2 en el arsenal terapéutico (Trastuzumab en primera línea y Lapatinib en segunda línea), ha mejorado considerablemente el pronóstico de cáncer de mama metastásico HER2+. Sin embargo, continúa habiendo una necesidad médica en el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+; ya que un número cada vez mayor de casos han recibido trastuzumab en adyuvancia y que, a pesar de los avances terapéuticos, muchas pacientes no responden a los agentes anti-HER2 en la recaída, y casi todas las pacientes que responden a una primera línea de tratamiento basado en Trastuzumab más quimioterapia, terminarán progresando, y fallecerán a causa de su cáncer de mama. Aproximadamente el 30-50% de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ no responderán a una primera línea de tratamiento basado en Trastuzumab más quimioterapia, y el 50% de las pacientes que responden inicialmente presentarán una progresión de su

enfermedad durante el primer año del tratamiento, y el 50% del total de casos fallecerán antes de los 3 años.

Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) del receptor HER2, inhibiendo la dimerización del receptor<sup>(1)</sup>. Pertuzumab es el primer agente inhibidor de la dimerización del receptor HER2, y supone un avance objetivo en el tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2+, ya que en combinación con Trastuzumab +/- quimioterapia es capaz de incrementar significativamente la supervivencia de las pacientes.

En el ensayo CLEOPATRA<sup>(5,8)</sup>, la adición de Pertuzumab a Trastuzumab y Docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+ se asoció a una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante del riesgo relativo de muerte del 34% (HR=0,66; P=0,0008). La combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel también se asoció a una reducción significativa y clínicamente relevante del riesgo relativo de progresión del 38% a favor de la combinación con Pertuzumab (HR=0,62; IC95%: 0,51-0,75; P<0,001), con una mejoría absoluta de 6,1 meses en la mediana de SLP. La mediana de SLP obtenida en la rama de control del estudio CLEOPATRA era similar a las obtenidas con la combinación de Trastuzumab más Docetaxel en otros estudios de primera línea de cáncer de mama metastásico HER2+. Por primera vez en un estudio de fase III de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+ se ha superado la barrera de los 18 meses en la mediana de SLP con la combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel. Además, el beneficio en la SLP aportado por la adición de Pertuzumab fue constante en todos los subgrupos predefinidos en el protocolo. La combinación con Pertuzumab se asoció también a una alta tasa de respuestas objetivas de entorno al 80%, con lo que sólo un 20% de las pacientes no respondieron a esta combinación en primera línea de tratamiento.

Por tanto, los resultados de la eficacia del ensayo CLEOPATRA son los mejores publicados hasta la fecha en la literatura en el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+. Por otra parte, la combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel fue en general bien tolerado, y presentó un perfil de toxicidad hematológica y no hematológica favorable, sin que se presentaran toxicidades inesperadas. Además dicha combinación no tuvo un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes.

El beneficio aportado con la combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y el fármaco de quimioterapia Docetaxel en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2+, probablemente se podría obtener también con esquemas o regímenes de quimioterapia distintos del docetaxel, especialmente con otros Taxanos como Paclitaxel. La última versión de las guías clínicas de NCCN recomienda la combinación de Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel o Paclitaxel como esquema de elección en el tratamiento de primera línea de cáncer de mama recurrente o metastásico HER2+, avalado por un nivel de evidencia de categoría 1.

## 5- RECOMENDACIONES FINALES

Los criterios clínicos para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+ con pertuzumab (Perjeta®) son los siguientes:

- Cáncer de mama localmente recurrente, irresecable o metastásico
- HER2+ (definido mediante inmunohistoquímica o FISH)
- Buen estado general (ECOG 0 o 1)
- Función cardíaca normal (FEVI  $\geq$ 50%)
- Primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica
- Debe ser prescrito y controlarse por un especialista en cáncer con la suficiente experiencia en el tratamiento médico de esta enfermedad.
- La administración del fármaco debe llevarse a cabo en ámbito Hospitalario

En este momento, y con la información disponible, pertuzumab no se considera un tratamiento apropiado en los siguientes casos:

- Función cardíaca insuficiente
- Estado general del paciente no aceptable
- Recaídas al tratamiento en adyuvancia en un periodo inferior a los 12 meses.
- Metástasis cerebrales.

No existen otras razones que justifiquen la exclusión del beneficio terapéutico asociado al tratamiento con pertuzumab.

## 6- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha Técnica Perjeta®. Roche Farma S.A.
- 2.- Wolff AC. et al. American Society of ClinicalOncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(1):18-43.
- 3.- Slamon DJ, 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.
- 4.- Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365(14):1273-83.
- 5.- Baselga J. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.
- 6.- Cortés J. 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.

7.- *Iyengar NM. et al.* Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer with cardiac biomarker data. *SABCS 2013.* P2-16-07.

8.- *Swain SM. 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.

9.- National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 1.2014 – Invasive Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

10.- Guidelines of the AGO Breast Committee. Diagnosis of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Nov 08, 2012

11.- Pertuzumab (Perjeta, HCPCS Code J3590): Billing Guidelines. Disponible en: <http://www.ncdhhs.gov/dma/bulletin/0912bulletin.htm#perjeta>

12.- *Tzahar E, et al.* A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1996; 16(10):5276-87.

13.- European Public Assessment Report for Perjeta®; issued by European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002547/WC500141071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002547/WC500141071.pdf)

14.- Food & Drug Administration & Center for Drug Evaluation and Research, Perjeta® Report Disponible en:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM371011.pdf>

15.- *Cortés J, et al.* Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2630-5.

16.- *Baselga J et al.* Biomarker Analyses in CLEOPATRA: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Pertuzumab in HER2-Positive, First-Line Metastatic Breast Cancer (MBC). *SABCS 2012;* Abstract S5-1

24.- Ficha Técnica Perjeta®. Aprobada por la FDA.

## 7- DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe no tiene conflicto de intereses.

El autor no ha participado en ninguno de los ensayos clínicos relacionados con el Informe ni en ensayos clínicos realizados con pertuzumab.

El autor miembro externo del Comité Independiente de Monitorización de Datos de Seguridad (Independent Data Safety Monitoring Board, IDSMB) del ensayo clínico llamado Estudio de fase II exploratorio, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Omnitarg™ (pertuzumab) y Herceptin® (trastuzumab) en pacientes con cáncer de mama metastático HER2-positivo). (EudraCT Number: 2005-003493-19).

## 8- ALEGACIONES

**Anexo I. Resumen del diseño del estudio CLEOPATRA**

**Referencia.** Baselga J. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-19.

**Resumen del ensayo:**

Ensayo clínico evaluar la eficacia y seguridad de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel frente a placebo + trastuzumab + docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastático HER2+ que no han recibido previamente quimioterapia o terapia biológica para enfermedad metastática. Estudio pivotal para la indicación aprobada de Perjeta® por la FDA y EMA.

**Tipo de ensayo clínico:** Ensayo clínico Fase III, pivotal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico

**Nº de pacientes:** 808 pacientes

**Fármaco (s) en investigación:** Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel

**Fármaco (s) control:** Placebo en combinación con Trastuzumab y Docetaxel

**Duración del tratamiento:** Los pacientes son tratados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

**Objetivos:**

- **objetivo principal:** Supervivencia Libre de Progresión, evaluada por Comité de revisión independiente.

- **objetivos secundarios:** Supervivencia Global, Supervivencia Libre de progresión por Investigadores del estudio, Tasa de respuesta global, Seguridad clínica, Calidad de vida y Correlación de biomarcadores con outcomes clínicos.

**- Variables:**

-**variable principal:** criterios RECIST

-**variables secundarias:** Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, tiempo hasta la progresión de los síntomas evaluado por el FACT Trial Outcomes Index- Physical Functional Breast (TOI-PFB), NCI Common Toxicity Criteria (CTC) AE version 3.0,

**- Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

*Criterios de inclusión:* pacientes con cáncer de mama HER 2+ (confirmado por laboratorio central, mediante inmunohistoquímica (IHC3+) o fluorescencia (FISH2)), localmente recurrente, irreseccable o metastásico. Edad  $\geq 18$  años, FEVI  $\geq 50\%$ , ECOG performance status de 0 ó 1. Los pacientes podían haber recibido tratamiento hormonal antes de la randomización. Así mismo los pacientes podían haber recibido tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante con o sin trastuzumab, antes de la randomización,

*Criterios de exclusión:* Pacientes que hayan recibido otros tratamientos para el cáncer de mama metastásico diferentes a los señalados en los criterios de inclusión. Menos de 12 meses entre la finalización del tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante y el diagnóstico de cáncer de mama metastásico (MBC). Metástasis cerebrales. Exposición previa a doxorubicina por encima de la dosis máxima acumulada ( $360 \text{ mg/m}^2$ ) o equivalente (epirubicina  $>720 \text{ mg/m}^2$ ). Descenso de la FEVI  $<50\%$  durante o después del tratamiento previo con trastuzumab y otras condiciones médicas que pudieran limitar la capacidad del paciente de recibir el fármaco en estudio (HTA no controlada, angina inestable, historia de fallo cardíaco congestivo, IAM de en los seis meses previos, etc)

- **Análisis estadístico:** El análisis de Eficacia se llevó a cabo en la población ITT. Es necesario un tamaño de muestra de 800 pacientes para proporcionar una potencia estadística del 80% para detectar una mejoría del 33% en la SG (HR = 0,75) a un nivel de significación bilateral del 5%. Asumiendo que la SLP tenga una distribución exponencial en una mediana de 10,5 meses en el grupo control, se calcula que se habrán producido 381 acontecimientos de SLP, evaluados por el IRF, que corresponden a aproximadamente 448 acontecimientos evaluados por el investigador, cuando se hayan alcanzado el 50% de las muertes requeridas (193 muertes).

**Anexo 2. Resumen del diseño del estudio BO17929**

**Referencia.** Cortés J. *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.

**Resumen del ensayo:** Estudio diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ previamente tratados que progresan durante el tratamiento con trastuzumab.

**Tipo de ensayo clínico:** Ensayo clínico de fase II, de una sola rama, abierto, internacional y multicéntrico

**Nº de pacientes:** 66 pacientes

**Fármaco (s) en investigación:** Pertuzumab en combinación con Trastuzumab

**Duración del tratamiento:** El período de tratamiento en este estudio fue de 8 ciclos o 24 semanas. Sin embargo, se permitió que se continuara el tratamiento en las pacientes que estuvieran libres de progresión de enfermedad a las 24 semanas.

**- Objetivos:**

- **objetivo principal:** Tasa de Respuesta Objetiva y Beneficio Clínico

- **objetivos secundarios:** Perfil de seguridad de la combinación, duración de la respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia libre de progresión.

**- Variables:**

-**variable principal:** criterios RECIST

-**variables secundarias:** Tiempo hasta la progresión se define como el tiempo transcurrido entre la administración de la primera dosis del fármaco en estudio hasta la 1ª progresión documentada, la SLP se define hasta la 1ª progresión documentada o muerte.

- **Principales criterios de inclusión y de exclusión:** Para ser incluidas en este estudio las pacientes debían de ser mayores de edad, tener un cáncer de mama metastásico HER2+ confirmado histológicamente, con al menos una lesión medible y sin metástasis en el SNC, haber recibido hasta un máximo de 3 regímenes previos de quimioterapia, tener una buena función cardíaca (FEVI  $\geq$ 55%), no haber superado una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 360 mg/m<sup>2</sup> o equivalente, no haber recibido radioterapia ni cirugía en las últimas 4 semanas, ni ningún agente anti-diana previo distinto de Trastuzumab®, no padecer insuficiencia cardíaca congestiva, ni infección por VIH, VHB o VHC.

- **Análisis estadístico:** El análisis de Eficacia se llevó a cabo en la población ITT (con intención de tratar), incluyendo a todos aquellos pacientes que recibieron cualquier medicación de estudio. El análisis de seguridad incluyó todos los pacientes que recibieron alguna dosis de pertuzumab y cumplieron con al menos una visita de seguimiento de seguridad.

**Anexo 3. Resumen del diseño del estudio 10-141**

**Referencia.** *Iyengar NM. et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer with cardiac biomarker data. SABCS 2013. P2-16-07.*

**Resumen del ensayo:** Estudio diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y Paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han recibido una o ninguna línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.

**Tipo de ensayo clínico:** Ensayo clínico fase II, de una sola rama, abierto y multicéntrico

**Nº de pacientes:** 69 pacientes

**Fármaco (s) en investigación:** Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Paclitaxel

**Duración del tratamiento:** Los pacientes son tratados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

**Objetivos:**

- **objetivo principal:** Tasa de Supervivencia Libre de Progresión a los 6 meses
- **objetivos secundarios:** Perfil de seguridad y tolerabilidad

**- Variables:**

- variable principal:** criterios RECIST
- variables secundarias:** NCI Common Toxicity Criteria (CTC) AE version 4.0

**- Principales criterios de inclusión y de exclusión:** Para ser incluidas en este estudio las pacientes debían de ser mayores de edad, tener un cáncer de mama metastásico HER2+ confirmado histológicamente (IHC 3+ o FISH ≥ 2), haber recibido una o ninguna línea de tratamiento previo para la enfermedad metastásica, FES ≥ 50%, ECOG 0 – 1, función orgánica adecuada, se permite la participación de pacientes con metástasis cerebrales estables. No se permite incluir pacientes con morbilidad cardiovascular o neuropatía periférica grado > 2.

**- Análisis estadístico:** El análisis de Eficacia se llevó a cabo en la población ITT.

**Anexo 4. Resultados de eficacia del estudio CLEOPATRA**

*Baselga J. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(2):109-19.*

*Swain SM. 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.*

<b>Variable</b>	<b>Pertuzumab (840 mg→420mg) + Trastuzumab (DC 8mg/Kg→DM6mg/Kg) + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> (N=402)</b>	<b>Placebo + Trastuzumab (8mg/Kg→6mg/Kg) + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> (N=406)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Variable Principal</b>				
<b>Supervivencia Libre Progresión (Comité Independiente Revisión)</b>	<b>Mediana SLP</b> <b>18,5 meses</b> <b>(15 – 23)</b>	<b>Mediana SLP</b> <b>12,4 meses</b> <b>(10 – 13)</b>	<b>P&lt;0,001</b>	<b>HR: 0,62 (IC95%, 0,5-0,75)</b>
<b>Variables Secundarias</b>				
<b>Supervivencia Global</b>	<b>Mediana SG</b> <b>No alcanzada, el 66% de la población continúa con vida</b>	<b>Mediana SG</b> <b>37,6 meses</b>	<b>P=0,0008</b>	<b>HR:0,66 (IC 95% 0,52 -0,84)</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión (Investigadores del estudio)</b>	<b>Mediana SLP</b> <b>18,7 meses</b> <b>(16,6 – 21,6)</b>	<b>Mediana SLP</b> <b>12,4 meses</b> <b>(10,4 – 13,5)</b>	<b>P&lt;0,001</b>	<b>HR: 0,69 (IC95%, 0,58-0,81)</b>

<b>Anexo 5: Análisis por Subgrupos del Objetivo Primario del estudio Cleopatra</b>		
<b>Subgrupos de interés clínico</b>	<b>N</b>	<b>HR: IC 95%</b>
<i>Tratados previamente en neo(adyuvancia)</i>		
No	n=432	<b>HR:0,63 (0,49 – 0,82)</b>
Si	n=376	<b>HR:0,61 (0,46 -0,81)</b>
<i>Edad</i>		
< 65 años	n=681	<b>HR:0,65 (0,53 – 0,80)</b>
≥ 65 años	n=127	<b>HR:0,52 (0,31 – 0,86)</b>
< 75 años	n=789	<b>HR:0,64 (0,53 – 0,78)</b>
>75años	n=19	<b>HR:0,55 (0,12 – 2,54)</b>
<i>Tipo de Enfermedad</i>		
Visceral	n=630	<b>HR:0,55(0,45 – 0,68)</b>
No Visceral	n=178	<b>HR:0,96(0,61 – 1,52)</b>
<i>Receptores Hormonales</i>		
RE+, RPg + o ambos	n=388	<b>HR:0,72(0,55 – 0,95)</b>
RE -, RPg -	n=408	<b>HR:0,55(0,42 – 0,72)</b>