

TRASTUZUMAB

Estudio de Costo Minimización

EU Lilian Macaya Álvarez
Unidad de Quimioterapia Ambulatoria
Centro del Cáncer



Red de Salud
UC • CHRISTUS



INTRODUCCION

Uno de los problemas centrales de la Economía en el área de la Salud esta en relación a los recursos : «Los recursos son escasos».

Los avances en el Área Oncológica nos ha llevado a conocer nuevos fármacos, con vías de administración vanguardistas, que nos ha permitido optimizar los tiempos de atención de nuestros pacientes y recursos en las Unidades de Quimioterapia Ambulatoria.

Este es el caso de Trastuzumab del cual revisaremos su uso y evolución, para posteriormente mostrar el estudio de costo minimización en relación a nuestra institución.



Uso de Trastuzumab endovenoso (EV)

**HER2-positivo
cáncer de
mama
temprano**

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si aplica)
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente de docetaxel y carboplatino
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido por terapia con Trastuzumab adyuvante, para enfermedad localmente avanzada (incluyendo inflamatoria) o tumores >2 cm de diámetro



Uso de Trastuzumab endovenoso (EV)

**HER2-positive
cáncer de
mama
metastásico**

- Monoterapia en los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterápicas previas contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los pacientes sin quimioterapia previa contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los pacientes que presenten carcinoma de mama metastásico con positividad de los receptores hormonales



Uso de Trastuzumab endovenoso (EV)

HER2-positive cáncer gástrico

- Politerapia con capecitabina o 5-fluorouracilo E.V. y un derivado del platino está indicado para el tratamiento de paciente con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de su enfermedad metastásica



Trastuzumab EV : Dosis y administración.

Dosis

- Esquema cada 21 días: Herceptin 8 mg/kg dosis de carga, seguido por 6 mg/kg dosis mantención, cada 21 días. (si se atraza una dosis más de 7 días, aplicar una dosis de carga)
- Esquema semanal: Herceptin 4 mg/kg dosis de carga, seguido por 2 mg/kg dosis mantención, cada semana.
- EBC: Administración por 1 año o hasta recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero
- MBC: Administración hasta progresión de la enfermedad



Trastuzumab EV : Dosis y administración.

Administración endovenosa

- Primera dosis: administrar en 90 minutos
- Tiempo de observación: 6 horas después de iniciada la primera infusión para monitorear los síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión
- Dosis siguientes: administrar en 30 minutos si es bien tolerado
- Tiempo de observación: 2 horas después de cada administración



Trastuzumab Subcutáneo : Dosis y administración.

Herceptin SC

- Una formulación de Herceptin SC ha sido desarrollada para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo
- Administrado en una dosis fija de 5 mL solución que contiene 600 mg Herceptin y 2000 U/mL de un nuevo excipiente, rHuPH20.

Tecnología

- Herceptin SC utiliza la enzima recombinante humano hialuronidasa (rHuPH20).

Suministro

- Inyección manual SC a través de jeringa.



Sitio de la inyección con o sin rHuPH20

Reduce el impacto sobre la piel con el uso del recombinate humano hialuronidasa

Inyección sin rHuPH20



Inyección con rHuPH20 2000 U/mL



Razones consideradas para la administración subcutánea en lugar de EV

Actividad clínica

- Potencial proporcionar eficacia comparable, farmacocinética y seguridad con administración subcutánea, demostrado en varios estudios clínicos con otros agentes
 - Bortezomib subcutáneo^{1,2}

Necesidades del paciente

- Posibilidad de una mayor preferencia y satisfacción, y reduce la carga de tratamiento con la administración subcutánea
 - Denosumab subcutáneo^{5,6}

Necesidades de los profesionales de salud

- Potencial optimizar utilización de recursos médicos
 - Reduce tiempo de administración
 - No requiere gran tiempo dedicación de personal y sillón
 - No necesita de preparación para infusión

1. Moreau P, et al. 2011; 2. Moreau P, et al. 2008;
5. Freemantle N, et al. 2012; 6. Kendler DL, et al. 2010



Consideraciones Técnicas: Administración SC vs. EV (en general)

	Ventajas	Desafíos
SC	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del tiempo en la clínica para los pacientes Reducción de los costos y optimización de la utilización de recursos médicos Potencial autoadministración Menos invasivo que la administración IV 	<ul style="list-style-type: none"> Posibles limitaciones por el volumen Repetición en el sitio de la inyección puede dar lugar a reacciones adversas localizadas Mala absorción (baja biodisponibilidad) Administración de una infusión precisa requiere de entrenamiento apropiado
IV	<ul style="list-style-type: none"> Apropiado para agentes que pueden causar irritación Apropiado para drogas que deben ser administradas en grandes volúmenes 	<ul style="list-style-type: none"> Requiere de personal capacitado y dedicado al esquema de infusión Implante de dispositivos (ej. Catéter central) Línea central/ catéter intravenoso (ej. Hickman) Catéter central periférico (PICC) Bránula periférica Mayor tiempo en la clínica vs. administración SC Riesgo de infección sistémica

ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN

Costo Minimización: El análisis de costo-minimización (ACM) compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente.

Se usan cuando las alternativas que se comparan tienen el mismo resultado y la misma eficacia, por lo que se comparan los costos. La alternativa de menor costo es la más eficiente.



Protocolo Trastuzumab EV

TRASTUZUMAB DOSIS DE CARGA	100%	1	AJUSTAR A
8 mg/kg/día	IV DIA 1	640	
250 cc	Suero fisiológico a pasar en 90 min.		
	Observar 60 minutos post infusión		
TRASTUZUMAB DOSIS SIGUIENTES	100%	1	AJUSTAR A
6 mg/kg/día	IV DIA 1	-	
250 cc	Suero fisiológico a pasar en 90 min.		
	Administrar en 60 minutos el ciclo N° 2.		
	Administrar en 30 minutos desde el ciclo N° 3		
	Observar 30 minutos post infusión		
<p>· Es frecuente en relación a la primera infusión la aparición de fiebre o calofríos, tratar con Paracetamol. Si presentó fiebre o calofríos, premedicar con Paracetamol 1gr VO 30 minutos antes de los próximos ciclos.</p>			



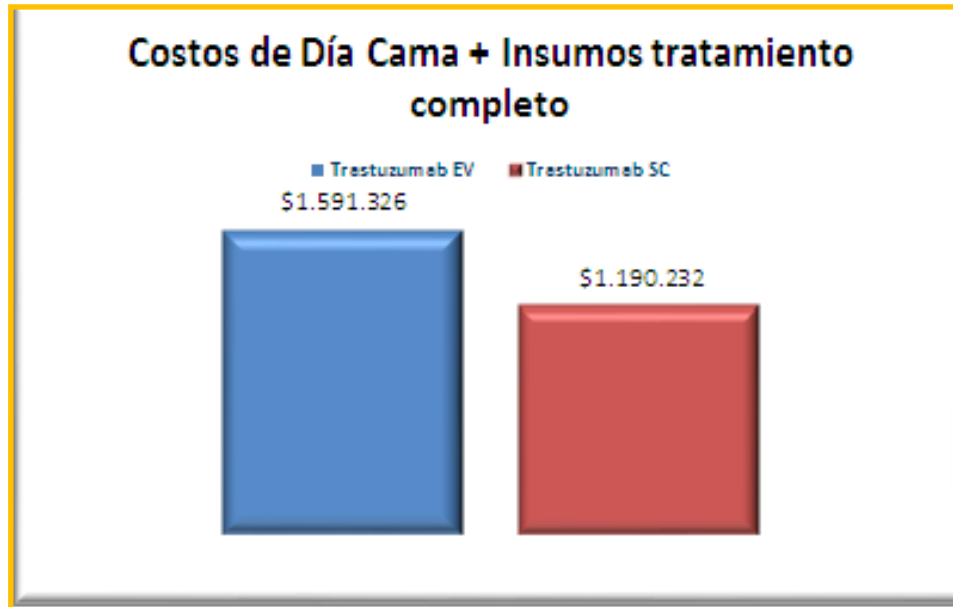
ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN

Trastuzumab EV			
Enfermería			
Día Cama+ Insumos	Cantidad	Valor Unitario	Valor Total
Sala de Procedimiento	1	\$ 1.196	\$ 42.223
Brazalete Identificación	1	\$ -	\$ -
Gasa con alcohol	2	\$ -	\$ -
Jeringas de 10 ml	1	\$ 224	\$ 224
Jeringa de 3 ml	1	\$ 153	\$ 153
Guantes de Procedimiento	2	\$ -	\$ -
Extensión en T (10cms)	1	\$ 3.208	\$ 3.208
Paracetamol 500 mg	1	\$ -	\$ -
Clorfenamina 10mg/1ml	1	\$ 262	\$ 262
Aposito Transparente 6x7	1	\$ 300	\$ 875
Removedor adhesivo	1	\$ 310	\$ 310
Bajada BIC Doble Canal	1	\$ 10.285	\$ 10.285
Suero Fisiologico 20cc	1	\$ 300	\$ 300
Suero Fisiologico de 250cc	1	\$ 1.428	\$ 1.428
Aposito Redondo	1	\$ -	\$ -
CVP 24G 3/4	1	\$ 1.196	\$ 1.196
Costo Total Enfermeria por Ciclo			\$ 60.464
Costo Total Enfermeria por Tratamiento			\$ 1.088.352
Farmacia			
Preparación Droga	1	\$ 27.943	\$ 27.943
aguja 18'		\$ -	\$ -
Suero Fisiologico de 250		\$ 419	\$ -
bajada simple		\$ -	\$ -
Guantes esteriles		\$ 501	\$ -
Mascarilla		\$ 81	\$ -
Toallita con alcohol		\$ 21	\$ -
Costo Total Farmacia por ciclo			\$ 27.943
Costo Total Farmacia por Tratamiento			\$ 502.974
Consumo total por paciente			\$ 1.591.326

Trastuzumab SC			
Enfermería			
Día Cama+ Insumos	Cantidad	Valor Unitario	Valor Total
Sala de Procedimiento	1	\$ 43.024	\$ 43.024
Brazalete de ID	1	\$ -	\$ -
Gasa con alcohol	1	\$ -	\$ -
Valor Total Enfermeria por Ciclo			\$ 43.024
Valor Total Enfermeria por Tratamiento			\$ 774.432
Farmacia			
Preparación Droga	1	\$ 23.100	\$ 23.100
Jeringa 5cc	1	\$ -	\$ -
Tapon	1	\$ -	\$ -
Costo Total Farmacia			\$ 23.100
Valor Total Farmacia por Tratamiento			\$ 415.800
Consumo total por paciente			\$ 1.190.232



ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN



Delta Costos Trastuzumab EV
v/s SC = \$ 401094 (25%)

Grafico N°1 Estudio costo Minimización: Costos asociados a Administración Trastuzumab endovenoso v/s Trastuzumab Subcutáneo en Unidad de Quimioterapia Adulto del Centro del Cáncer Red Salud UC Christus , Santiago , 12 de Octubre 2016

ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN

Trastuzumab EV	
Dosis de Carga (1 vez)	Horas
Tiempo en Farmacia (registro y preparación)	0:10:00
Tiempo de preparación de Paciente	0:15:00
Tiempo de administración (infusión)	1:30:00
Tiempo de Monitoreo	1:00:00
Tiempo Total Dosis de Carga	2:55:00
Dosis de Mantención	
Tiempo en Farmacia (registro y preparación)	0:15:00
Tiempo de preparación de Paciente	0:15:00
Tiempo de administración (infusión)	0:30:00
Tiempo de Monitoreo	0:30:00
Tiempo Total Dosis de Mantención por ciclo	1:30:00
Tiempo Total Tratamiento (dosis de carga + dosis de mantención)	28:25:00



ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN

Trastuzumab SC	
Dosis fija 600mg	Horas
Tiempo en Farmacia (registro y fraccionamiento)	0:01:00
Tiempo de preparación de Paciente	0:05:00
Tiempo de administración	0:05:00
Educación al Alta	0:05:00
Tiempo Total Administración SC por ciclo	0:16:00
Tiempo de Total de tratamiento	4:48:00



ESTUDIO DE COSTO MINIMIZACIÓN



Delta Tiempo
Trastuzumab EV v/s
SC = 23:37:00 (80%)

Grafico N°2 : Estudio costo Minimización: Tiempo Sillón para Administración Trastuzumab endovenoso v/s Trastuzumab Subcutáneo en Unidad de Quimioterapia Adulto del Centro del Cáncer Red Salud UC Christus , Santiago , 12 de Octubre 2016.



ESTUDIOS PARA USO TRASTUZUMAB SC

Estudio	Tipo de estudio	N	Status	Detalles
SC inyección manual				
CP1	Farmacología clínica	115	Completo	Identificar concentración de rHuPH20 requerida para inyección segura y confortable de un volumen mayor a 2 mL
CP2 BP22023 ¹	Busqueda dosis/confirmación estudio (Fase Ib)	66	Completo y reportado ¹	Estudio búsqueda dosis, evalúa la seguridad de Herceptin® SC, estableciendo una plataforma para programa de estudios Fase III
HannaH (BO22227) ²	Estudio internacional multicéntrico aleatorizado Fase III	596	Resultados presentados en EBCC 2012 ²	Estudio pivotal de registro compara SC vs estándar IV en (neo)adyuvancia <ul style="list-style-type: none"> PK, eficacia, seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad
CP3 BO25532	Estudio PK de SC inyección manual vs. SID	110	Estudio completo; espera resultados en 2013	Compara PK de SC inyección manual vs. SID <ul style="list-style-type: none"> Primer estudio de uso de SID
Planificación de sistema de inyección de un solo uso				
PrefHer (MO22982) ³	Randomizado, dos cohortes, estudio global de preferencia	400	Primer cohorte: enrolamiento completo Segundo cohorte: enrolando	<ul style="list-style-type: none"> Compara preferencia de los pacientes para administración de Herceptin® IV o SC Sub-estudio incluye tiempo y mecanismo
SafeHer (MO28048)	Estudio global de seguridad	2500	Enrolando desde Abril 2012	<ul style="list-style-type: none"> Evalúa seguridad de Herceptin® SC en esquema adyuvante Sub-estudio incluye tiempo y mecanismo
Umbrella (planeados)	Apoyo a estudios locales y regionales de Herceptin® SC	>1200 (planeado)	Deben comenzar en Q4 2012	Tratamiento con Herceptin® SC en EBC (adyuvante o neoadyuvante) o MBC

1. Wynne C, et al. 2012; 2. Jackisch C, et al. 2012; 3. Pivot X, et al. 2012



Estudio HannaH: 596 pacientes en 81 sitios (24 países de todo el mundo)

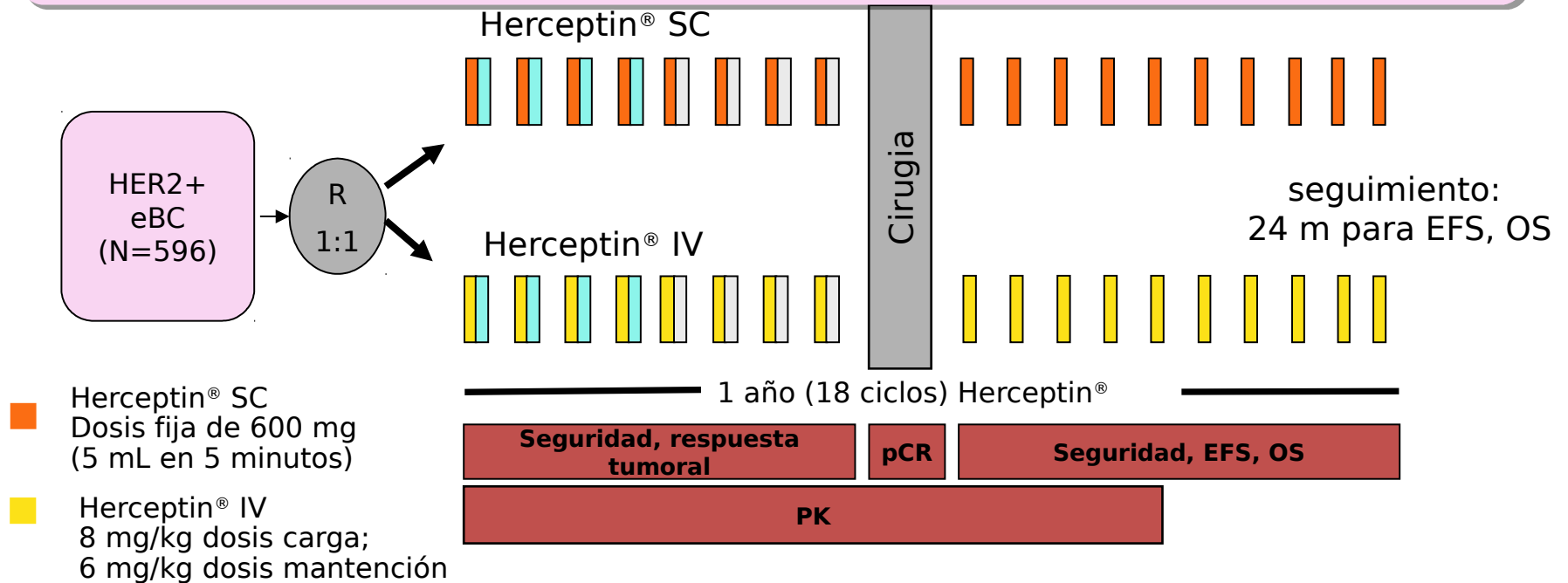
- Argentina
- Brazil
- Canada
- Colombia
- Costa Rica
- Czech Republic
- Ecuador
- Estonia
- France
- Germany
- Guatemala
- Hong Kong
- Hungary
- Italy
- Israel
- Korea
- Mexico
- Panama
- Peru
- Poland
- Russia
- South Africa
- Slovakia
- Spain
- Sweden
- Taiwan
- Thailand
- Turkey

Países participantes:



Estudio Hannah

Estudio fase III randomizado, abierto, de no inferioridad compara la PK, eficacia y seguridad de Herceptin® SC vs IV en eBC HER2-positivo



- Docetaxel 75 mg/m²
- FEC 500/75/500

Objetivo primario

- Demostrar no inferioridad de SC vs. IV sobre la base co-objetivo primario
- PK: C_{valle} Herceptin® observada antes de la dosis del ciclo 8 (pre-cirugía)
 - Eficacia: respuesta patológica completa (pCR) en la mama

eBC: cáncer de mama temprano; pCR: respuesta patológica completa
 EFS: sobrevida libre de eventos; OS: sobrevida global



HannaH: AEs Severos (Grado ≥ 3) comparable EV vs. SC

Sistema del organismo / evento adverso, n (%)	Herceptin® IV n=298	Herceptin® SC n=297
Total de pacientes con al menos un AE	155 (52.0)	154 (51.9)
Número total de AEs	266	242
Trastornos de la sangre y sistema linfático	110 (36.9)	105 (35.4)
Trastornos gastrointestinales	19 (6.4)	17 (5.7)
Infecciones	15 (5.0)	20 (6.7)
Trastornos del sistema reproductivo y mama	12 (4.0)	12 (4.0)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	11 (3.7)	8 (2.7)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	12 (4.0)	7 (2.4)
Trastornos vasculares	6 (2.0)	11 (3.7)
Investigaciones	7 (2.3)	5 (1.7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	6 (2.0)	6 (2.0)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	8 (2.7)	3 (1.0)
Trastornos del metabolismo y nutrición	8 (2.7)	3 (1.0)
Trastornos del sistema nervioso	6 (2.0)	4 (1.3)

Usando una escala de valoración oncológica estandarizada (NCI CTC) para evaluar severidad, los AEs severos fueron comparables

Jackisch C, et al. 2012

AE, evento adverso; Incidencia <2%



Red de Salud
UC • CHRISTUS



HannaH: Seguridad Cardíaca

- Incidencia global de AEs cardíacos similar en ambos grupos y de intensidad Grado 1/2
IV: 12% vs SC: 11%
- Incidencia de AEs Grado ≥ 3
IV: 1.0% vs SC: 1.7%
- AEs serios en la categoría de enfermedad cardíaca
IV: 1.7% vs SC: 1.3%
- LVEF monitoreada en forma regular
Valores promedio de LVEF entre 60–70%
- Porcentaje global de CHF sintomática fue bajo
IV: 0% vs SC: 0.7%

Perfil de seguridad cardíaca fue similar en ambos grupos y concordante con informes previos



HannaH: Resumen de seguridad

- Perfiles de seguridad de las formulaciones de Trastuzumab SC y EV son comparables y concordantes con el perfil de seguridad conocido de Trastuzumab.
- Incidencia de EAs severos, evaluada por una escala de valoración oncológica estándar¹, fue comparable entre ambos.
- Seguridad cardíaca: perfil de seguridad similar en ambos grupos y concordante con los informes previos
- Inmunogenicidad de Trastuzumab SC, en general baja y no afectó la PK, la eficacia ni la seguridad

1. NCI CTC version 3.0; 2. ICH Topic E 2 A



HannaH: Conclusiones

- HannaH demostró que se alcanzaron exposiciones al medicamento y eficacia comparables de Trastuzumab SC e EV.
- Perfiles de seguridad de las formulaciones SC y EV de Trastuzumab son comparables y concordantes con perfil de seguridad conocido de Trastuzumab.

La dosis fija de 600 mg de Herceptin® SC administrada cada 3 semanas en aproximadamente 5 minutos proporciona una alternativa de tratamiento válida al regimen IV cada 3 semanas



Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study.

- 124 con administración SC seguido de EV y 124 con la secuencia inversa
- 216 pacientes (91,5%) preferían la vía Subcutánea a través del dispositivo de inyección de un solo uso
- Sólo 16 pacientes prefieren trastuzumab EV (6.8%), y cuatro no tenían ninguna preferencia (1,7%)
- Se produjeron en 141 de 242 (58%) pacientes durante los períodos de administración subcutáneo y 105 de 241 (44%) pacientes durante los períodos por vía intravenosa
- Siete (3%) y cinco (2%) fueron de grado 3
- El efecto adverso más común de grado 3 fue flu like (dos [0,8%] pacientes).

Lancet Oncology 2013 Sep;14(10):962-70



Red de Salud
UC • CHRISTUS



Time Savings with Trastuzumab Subcutaneous (SC) Injection vs. Trastuzumab Intravenous (IV) Infusion: A Time and Motion Study in 5 Canadian Centres.

	Diferencia EV vs SC	EV	SC
Reducción tiempo por sesión de Atención Profesional Salud	18,7 min (47%)	39,4 min	20,7 min
Reducción tiempo de tratamiento completo de Atención Profesional Salud	5,6 hrs (3,0 – 7,5 hrs)		
Reducción tiempo de sillón	52.3 min (68%)	76,7 min	24,4 min

J Popul Ther Clin Pharmacol Vol 21(1):e114-e152; April 5, 2014



CONCLUSIONES

- Perfiles de seguridad y eficacia de Trastuzumab SC v/s EV son comparables entre ambas presentaciones.
- Estudio de Costo minimización entre administración de Trastuzumab EV y SC, presentan un beneficio real en cuanto a la reducción de los Costos del Tratamiento y la Reducción del tiempo de preparación y administración.
- La administración Subcutánea v/s EV presenta varias ventajas para nuestros pacientes.



CONCLUSIONES

- La Ley Ricarte Soto permite el acceso a Trastuzumab Subcutáneo en pacientes con Ca mama HER2 +.
- El mayor impacto institucional de la implementación de esta nueva forma de administración de Trastuzumab SC, se observa en la disminución del tiempo de atención, lo que se traduce en una mejor gestión de los recursos físicos y humanos.



Agradecimientos



Red de Salud
UC • **CHRISTUS**

