



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 036-2021

**Trastuzumab asociado a quimioterapia en
pacientes con cáncer de mama avanzado
con expresión HER-2**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 10 de diciembre del 2021

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2. Lima, diciembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	14
VIII.	RESUMEN DE COSTOS	14
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	15
X.	DISCUSIÓN.....	15
XI.	CONCLUSIONES	16

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

- En nuestro país, los registros de diagnósticos reportados por el INEN sobre los casos nuevos diagnosticados durante el periodo 2009-2018, ubican al cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada. El HER-2 es una proteína transmembrana celular, cuya activación desencadena una cascada molecular que promueve el desarrollo del cáncer. El conocimiento de la vía del HER-2 llevo al desarrollo de agentes que bloquean esta proteína en diferentes escenarios de tratamiento. El cáncer de avanzado con sobre expresión/amplificación del HER-2 es una población que se ve beneficiada considerablemente con el tratamiento con un agente anti HER-2.
- Guías internacionales (NICE) y nacionales (Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología) de tratamiento sugieren el empleo de trastuzumab asociado a taxanos de no contar con la accesibilidad al régimen preferido en primera línea.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis reportan que la asociación de trastuzumab con quimioterapia mejoro la SG (HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, $p=0.006$), la SLP (HR 0.56, IC 0.49-0.65, $p<0.00001$) y la TR (RR 1.57, IC 95% 1.34-1.84, $P<0.00001$) durante la primera línea de terapia. Se estableció también que trastuzumab incremento el riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, $p=0.0009$) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, $p=0.006$). Eventos cardiotóxicos severos fueron reportados en el 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de los pacientes con enfermedad metastásica y cardiotoxicidad severa fue reportada solo en el 3% de pacientes cuando trastuzumab fue usado como primera línea. Un análisis de calidad de vida determino que los pacientes que recibieron la combinación trastuzumab y quimioterapia presentaron una mejor calidad de vida global, mejorando significativamente la fatiga y presentando una mejor función física y funcional.
- El costo calculado aproximado de añadir este agente al tratamiento de primera línea es aproximadamente S/. 39,060 en cada paciente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Un estudio de costo-efectividad determino que la secuencia de terapia correspondiente al empleo de trastuzumab más docetaxel seguida de una segunda línea con T-DM1 y una tercera línea con trastuzumab más lapatinib fue la más rentable.
- La experiencia del INEN reporta trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea tiene una toxicidad leve y manejable. Solo 3 pacientes presentaron eventos adversos grado III-IV.
- La presenta evaluación fue discutida en reunión multidisciplinaria dirigida por la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria donde se concluye a favor del empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de terapia en cáncer de mama avanzado HER-2 positivo.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

II.ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, se ha elaborado el presente informe sobre el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia en la 1era línea de tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 sobre expresado o amplificado.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Trastuzumab/quimioterapia
Indicación específica:	Eficacia y seguridad de la combinación Trastuzumab/quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con expresión HER2
Población	60-80 pacientes diagnosticados anualmente con cáncer de mama avanzado con expresión HER2 en el INEN ¹ .

IV.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con expresión HER2 positivo, cuál es la eficacia y seguridad de trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de tratamiento?

P	Pacientes con diagnóstico cáncer de mama avanzado con expresión HER2 positivo
I	Trastuzumab-Quimioterapia
C	Quimioterapia
O	- Sobrevida libre de progresión (SLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad (T) - Calidad de vida

¹ Fuente: Representante del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

b. RECOLECCIÓN DE MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre

Bases de datos: Pubmed y COCHRANE

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta enero del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Trastuzumab – Quimioterapia en Primera Línea de Cáncer de mama Avanzado HER-2 positivo		
PUBMED	Search: ((breast cancer[MeSH Terms] OR breast cancer[Tiab]) AND (trastuzumab[MeSH Terms] OR trastuzumab[Tiab])) ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast cancer"[Title/Abstract]) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[Title/Abstract])	RS/MA: 04 Incluidos Finalmente

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2	Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

En nuestro país, los registros reportados por el INEN sobre los casos nuevos diagnosticados durante el periodo 2009-2018, ubican al cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con más de 1300 casos nuevos diagnosticados durante el 2018.² Según el reporte de Globocan, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020 en el mundo, registrándola como la segunda neoplasia más frecuente en el Perú, con aproximadamente 9% del total de casos nuevos detectados.³

Durante la última década, diversos estudios han evaluado agentes que potencialmente puedan impactar positivamente en la evolución de las pacientes con cáncer de mama. El HER-2 es una proteína transmembrana celular, cuya activación desencadena una cascada molecular promoviendo la disminución de la apoptosis, aumento de la proliferación celular, angiogénesis y desarrollo del microambiente tumoral.⁴ El conocimiento de la vía del HER-2 en el desarrollo del cáncer de mama llevo al desarrollo de agentes que bloqueen esta proteína.⁵ Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal, se une a la porción yuxtamembranosa del dominio extracelular del receptor HER-2, previniendo la activación de su tirosina quinasa intracelular y suprimiendo el crecimiento, proliferación y sobrevida de las células tumorales de forma directa e indirecta.⁶ Uno de los principales mecanismos de acción del trastuzumab es atraer células inmunes a los sitios tumorales con sobreexpresión HER-2, mediante un mecanismo denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁷

El efecto más conocido de trastuzumab es la inhibición de las vías MAPK y PI3K/AKT, lo que conduce a un aumento en la detención del ciclo celular y a la supresión del crecimiento y la proliferación celular. Es ampliamente aceptado que al interferir con la dimerización de HER-2, el trastuzumab inhibe la activación de HER2 y suprime la fosforilación de AKT.⁸ Otros grupos demostraron que trastuzumab, al unirse a HER-2,

² Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

³ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

⁴ Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Jan;19(1):40-50. PMID: 33493147.

⁵ Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Olga Martínez-Sáez and Aleix Prat. JCO Oncology Practice 2021 17:10, 594-604.

⁶ Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186. PMID: 17611206.

⁷ Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol. 2012 Jun 18;2:62. doi: 10.3389/fonc.2012.00062. PMID: 22720269; PMCID: PMC3376449.

⁸ Ruiz-Saenz A, Dreyer C, Campbell MR, Steri V, Gulizia N, Moasser MM. HER2 Amplification in Tumors Activates PI3K/Akt Signaling Independent of HER3. Cancer Res.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

puede bloquear la señalización de tirosina quinasa Src y, por lo tanto, aumentar el nivel y la actividad de PTEN. Esto también da como resultado la supresión de la señalización de PI3K/AKT y la reducción del crecimiento y la supervivencia celular.⁹

El objetivo de esta evaluación de tecnología sanitaria es determinar la seguridad y eficacia del trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo.

VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Sumarios

- Uptodate - Systemic treatment for HER2-positive metastatic Breast Cancer¹⁰

Si bien no existe una estrategia ideal para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, un enfoque razonable es estratificar a las pacientes según hayan sido tratadas previamente con trastuzumab adyuvante o no. Para pacientes no tratados previamente, sugerimos trastuzumab, pertuzumab y un taxano (docetaxel o paclitaxel). Para la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab o pertuzumab, administramos el agente dirigido a HER2 junto con quimioterapia.

b. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO)¹¹

“ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer”, publicada el 2021, sugiere que la aplicación de la combinación trastuzumab/pertuzumab/taxano es el régimen recomendado como primera línea de tratamiento del cáncer de mama EC IV con expresión HER-2,

2018 Jul 1;78(13):3645-3658. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0430. Epub 2018 May 14. PMID: 29760043; PMCID: PMC6779043.

⁹ Gris-Oliver A, Ibrahim YH, Rivas MA, García-García C, Sánchez-Guixé M, Ruiz-Pace F, Viaplana C, Pérez-García JM, Llombart-Cussac A, Grueso J, Parés M, Guzmán M, Rodríguez O, Anton P, Cozar P, Calvo MT, Bruna A, Arribas J, Caldas C, Dienstmann R, Nuciforo P, Oliveira M, Cortés J, Serra V. PI3K activation promotes resistance to eribulin in HER2-negative breast cancer. Br J Cancer. 2021 Apr;124(9):1581-1591. doi: 10.1038/s41416-021-01293-1. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33723394; PMCID: PMC8076303.

¹⁰ Uptodate. Systemic treatment for HER2-positive metastatic Breast Cancer. Anne F Schott, MD. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=Systemic%20treatment%20for%20HER2-positive%20metastatic%20Breast%20Cancer%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

¹¹ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October, 2021

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

independientemente del estatus de receptores hormonales (RH) [I, A].

- La guía americana “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN)¹² “NCCN Guidelines – Breast cancer”, publicada el 2022, sugiere la aplicación de trastuzumab/pertuzumab/docetaxel (categoría de evidencia I) y la aplicación de trastuzumab/pertuzumab/paclitaxel (categoría de evidencia IIA) como los regímenes preferidos para el tratamiento del cáncer de mama EC IV con expresión HER-2.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹³ “NICE Guideline- Managing advanced breast cancer” publicada el año 2021, sugiere el uso de trastuzumab en combinación con pertuzumab y docetaxel como una opción de terapia de primera línea para pacientes con tumores con expresión HER2 3+ que no han recibido quimioterapia previa. De la misma forma, también recomienda que trastuzumab en combinación con paclitaxel como opción de terapia para pacientes con tumores HER2 3+ que no han recibido quimioterapia previa y en quienes es inapropiado el empleo de antraciclinas.

- Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología¹⁴
La guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología “Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+” recomienda la combinación de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia basada en taxanos en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recurrencia. De no contar con capacidad resolutoria correspondiente, emplear de forma alternativa terapia sistémica neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos es una opción.

- Documento Técnico Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico.¹⁵
Trastuzumab en 1era línea en combinación con quimioterapia (paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, capecitabine) es una opción de tratamiento para pacientes con cáncer de mama EC IV HER2 positivo.

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las

¹² NCCN Guidelines. Version 1. 2022.

¹³ NICE. Managing advanced breast cancer. September, 2021.

¹⁴ Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama HER2+: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología. An. Fac. med. vol.81 no.4 Lima oct./dic 2020. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i4.18839>.

¹⁵ Documento Técnico Tratamiento Multidisciplinario del Cáncer de Mama Metastásico. Lima, Perú. 2021.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO
Trastuzumab/QT	Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. 2014. ¹⁶	Revisión sistemática. Objetivo: Evaluar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en relación con el tipo de régimen administrado y la línea de terapia en cáncer de mama HER-2 positivo. Trastuzumab con quimioterapia mejoro la SG (HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, p=0.006) y la SLP (HR 0.56, IC 0.49-0.65, p<0.00001) durante la primera línea de terapia. No hubo heterogeneidad entre los subgrupos de los estudios evaluados (I²=0%). Trastuzumab mejoro la TR en primera línea (RR 1.57, IC 95% 1.34-1.84, P< 0.00001). Trastuzumab incremento el riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, p=0.0009) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, p=0.006). No hubo toxicidad hematológica con significativa en los pacientes que recibieron trastuzumab.
Trastuzumab/QT	Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. 2016 ¹⁷	Revisión sistemática/metaanálisis. El objetivo principal fue la frecuencia de eventos cardiotóxicos severos hasta 3 a de iniciada la terapia con

¹⁶ Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 12;2014(6):CD006242. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2. PMID: 24919460; PMCID: PMC6464904.

¹⁷ Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, Negri E, Moja

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021
		Versión: V.01

		trastuzumab. Cardiotoxicidad severa ocurrió en el 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de la población con enfermedad metastásica. En el contexto de enfermedad avanzada, cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3% de pacientes cuando trastuzumab fue usado como primera línea.
Trastuzumab/QT	Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. Clin Breast Cancer. 2010 ¹⁸	Análisis de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab. En el estudio H0648g, una mayor cantidad de pacientes mostraron una mejor calidad de vida global en los brazos de quimioterapia más trastuzumab (51% frente a 36%; p <0.05). El grupo de pacientes que recibió quimioterapia más trastuzumab, la fatiga mejoró significativamente en la semana 32 (p <0,05); más pacientes en el brazo de quimioterapia más trastuzumab mostraron una mejor función física y funcional.
Trastuzumab/QT	A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment sequences for HER-2 positive metastatic breast cancer patients in Taiwan.	Análisis costo-efectividad de diferentes secuencias de tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo utilizadas de acuerdo a la administración de seguros nacional de Taiwan (TNHIA).

L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. Intern Emerg Med. 2016 Feb;11(1):123-40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712595.

¹⁸ Rugo H, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. Clin Breast Cancer. 2010 Aug 1;10(4):288-93.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Breast. 2020 ¹⁹	Se determinó que la secuencia de terapia correspondiente a recibir una primera línea con trastuzumab más docetaxel, una segunda línea con T-DM1 y una tercera línea con trastuzumab más lapatinib fue la secuencia más rentable.
--	----------------------------	--

Balduzzi¹⁶ publicó una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en relación con el tipo de régimen coadministrado y la línea de terapia en mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo. Se evaluó los ensayos clínicos randomizados (ECAs) en las bases de datos CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal and ClinicalTrials.gov (hasta enero 2013). La revisión encontró 07 ECAs, incluyendo 1497 pacientes. En 04 estudios, trastuzumab se administró con QT, 02 estudios dieron trastuzumab + bloqueo hormonal y 01 estudio dio trastuzumab + lapatinib. 05 de 07 estudios incluyeron mujeres tratadas con trastuzumab dado como 1era línea y 02 estudios trastuzumab más allá de la progresión.

El HR combinado para SG y SLP favoreció los regímenes que contienen trastuzumab, alcanzando un HR de 0.82 (IC 95%, 0.71-0.94, P = 0.004); y HR de 0.61 (IC 95%, 0.54-0.70, P < 0.00001), respectivamente. Trastuzumab mejoro la SG (HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, p=0.006) y la SLP (HR 0.56, IC 0.49-0.65, p<0.00001) durante la primera línea de terapia. No hubo heterogeneidad entre los subgrupos de los estudios evaluados (I²=0%). De la misma forma, trastuzumab mejoro la TR en primera línea (RR 1.57, IC 95% 1.34-1.84, P< 0.00001). Trastuzumab incremento el riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, p=0.0009) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, p=0.006). No hubo mayor toxicidad hematológica con significancia estadística en los pacientes que recibieron trastuzumab. Dos ensayos se cerraron prematuramente debido a la lentitud del reclutamiento y otro ensayo se detuvo antes de tiempo por aparente beneficio. 03 ECA permitieron "cross over" al brazo experimental de los pacientes en el brazo control que presentaron progresión de enfermedad lo cual puede llevar a problemas en el análisis de la data y la interpretación de resultados. Incluso cambios pequeños en la definición de insuficiencia cardiaca congestiva severa o en los umbrales de FEVI pueden asociarse con un RR mayor o menor para eventos adversos.

Mantarro¹⁷ realizó un metaanálisis de ensayos clínicos y estudios de cohorte con el objetivo de estimar la frecuencia de eventos cardiotoxicos con trastuzumab. Se evaluó las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library (1996-enero 2014). El objetivo principal fue la frecuencia de eventos carditóxicos severos hasta 3 años de iniciada la terapia con trastuzumab. Cincuenta y ocho estudios fueron finalmente incluidos y evaluados, incluyendo 29,598 pacientes. Eventos cardiotóxicos

¹⁹ Diaby V, Alqhtani H, van Boemmel-Wegmann S, Wang CY, Ali AA, Balkrishnan R, Ko Y, Palacio S, de Lima Lopes G. A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment sequences for HER-2 positive metastatic breast cancer patients in Taiwan. Breast. 2020 Feb; 49:141-148. doi: 10.1016/j.breast.2019.11.012. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31805500; PMCID: PMC7375554.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2	Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

severos fueron reportados en el 3% (IC 95% 2.41-3.64), 2.62% (IC 95% 1.97-3.35), y 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de la población en general, pacientes con enfermedad temprana y pacientes con enfermedad metastásica, respectivamente. En enfermedad avanzada, cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3% de pacientes cuando trastuzumab fue usado como primera línea de terapia, aunque el porcentaje no aumentó marcadamente en líneas subsiguientes (3.68%). Un hallazgo interesante del metaanálisis es que la toxicidad varía con respecto a la edad, aumentando de 2.31% en menores de 50 años, hasta 3.46% en el rango de edad correspondiente a 50-59 años y hasta 4.91% en mayores de 60 años de edad. La cardiotoxicidad fue superior en fumadores (5.3%), dislipidemia (3.9%), IMC ≥ 25 (6.5%), diabetes (6.2%), hipertensión (5.5%), o historia de enfermedad cardíaca (19.1%). Luego del inicio de trastuzumab, 3/100 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad severa luego de 2 años. Este estudio tiene limitaciones. No se logró estimar la tasa de incidencia de eventos adversos cardiotoxicos graves. La escasez y la falta de estandarización en el reporte de información sobre la incidencia acumulada o años-persona en el seguimiento impidió estimar las tasas de incidencia. La falta de un grupo control nos impidió comparar el riesgo global de cardiotoxicidad en pacientes tratados con trastuzumab, haciendo inferencia causal sobre el papel de trastuzumab. Finalmente, la definición de cardiotoxicidad es diferente entre los estudios incluidos, pudiendo contribuir a la heterogeneidad de estimaciones de cardiotoxicidad.

Rugo¹⁸ publicó un análisis de calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab. Las pacientes incluidas fueron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado confirmado histológicamente y con sobreexpresión HER2. Con respecto a los estudios incluidos, el estudio H0649g reclutó solo pacientes que recayeron después de 1 o 2 regímenes de quimioterapia citotóxica; en cambio, los estudios para H0648g y H0650g reclutaron solo mujeres que no habían recibido previamente quimioterapia citotóxica para CMM. Los cuestionarios QLQ-C30 y BR-23 se utilizaron para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), funcionamiento físico, social y de roles, y fatiga como criterios de valoración secundarios en los ensayos de trastuzumab en monoterapia (H0649g y H0650g) o en combinación con quimioterapia (H0648g). Los pacientes completaron las evaluaciones al inicio del estudio, en la semana 8 (solo H0648g) y en intervalos de 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

En el estudio H0648g, una mayor cantidad de pacientes mostraron una mejor calidad de vida global en los brazos de quimioterapia más trastuzumab versus quimioterapia (51% frente a 36%; $p < 0.05$). El grupo de pacientes que recibió quimioterapia más trastuzumab, la fatiga mejoró significativamente en la semana 32 en comparación con el valor inicial en ambos brazos del estudio ($p < 0.05$); más pacientes en el brazo de quimioterapia más trastuzumab mostraron una mejor función física y funcional. Además, los largos respondedores clínicos mostraron aumentos significativos en el funcionamiento social y de roles y la calidad de vida global en la semana 12. Las puntuaciones de los no respondedores empeoraron en todas las subescalas.

Una debilidad de estos análisis de CVRS implica el cálculo de puntuaciones para pacientes supervivientes con datos faltantes. Estos estudios utilizaron un enfoque de "última observación realizada"; sin embargo, este método tiende a sobrestimar los resultados en los puntos temporales faltantes en los pacientes con enfermedad progresiva. Estas dificultades pueden evitarse parcialmente mediante el uso de un

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

análisis de tiempo hasta el evento en la población tratar para determinar la duración media duración del cambio desde el inicio.

Diaby¹⁹ realizó un análisis de costo-efectividad de diferentes secuencias de tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo utilizadas de acuerdo a la administración de seguros nacional de Taiwan (TNHIA). Los costos, calculados en dólares estadounidenses, y la efectividad, años de vida ajustados por calidad, de cuatro secuencias de tratamiento para pacientes con cáncer de mama EC IV C HER-2 + se examinaron utilizando un modelo de Markov sobre un tiempo de vida. Las probabilidades de transición, la progresión de enfermedad, la probabilidad de eventos adversos y la supervivencia se derivaron de los datos de ECAs. Los costos y los servicios de salud se estimaron a partir de TNHIA, el Hospital de la Universidad Médica de Taipei y la literatura. Análisis sensibilidad probabilístico y el análisis de escenario evaluaron la incertidumbre de los parámetros y contabilizaron el desperdicio de medicamentos en los cálculos de dosis y costos. Se determinó que la secuencia 3, que corresponde a recibir una primera línea con trastuzumab más docetaxel, una segunda línea con T-DM1 y una tercera línea con trastuzumab más lapatinib fue la secuencia más rentable. El segundo grupo más rentable fue la secuencia 1 (Primera línea con pertuzumab más trastuzumab más docetaxel, segunda línea con T- DM1 y una tercera línea con capecitabina más lapatinib) seguida de la secuencia 4 (Primera línea con trastuzumab más docetaxel, segunda línea con trastuzumab más lapatinib y una tercera línea con trastuzumab más capecitabina), respectivamente. El modelo fue sensible a los costos y las probabilidades de transición, pero no particularmente sensible al supuesto de desperdicio.

VII.RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Trastuzumab como solución inyectable se encuentra disponible en el Perú, es distribuido por laboratorio ROCHE FARMA (PERU) S.A.

VIII.RESUMEN DE COSTOS

Si tenemos un paciente con diagnóstico de cáncer de mama EC IV con sobre expresión/amplificación del HER-2, de 70 kilos con indicación médica de terapia con trastuzumab, los precios serían los siguientes:

Tecnología	Costo Unitario	Dosis	Costo por dosis	Costo anual por paciente	Pacientes beneficiados anualmente	Precio total anual
Trastuzumab	Amp 440 mg -> S/. 2,170	Carga 8 mg/kg	S/. 4,340	<u>S/. 39,060</u>	60-80 pacientes	<u>S/. 2,343,600-3,124,800</u>
		Mantenimiento 6 mg/kg	S/. 2,170			

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

*Todos los precios fueron obtenidos en Farmacia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	FDA	EMA	DIGEMID
Trastuzumab	Aprobado por FDA para tratamiento en cáncer de mama con expresión HER-2 en setiembre de 1998. ²⁰	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama EC IV con expresión HER-2. ²¹	Cuenta con Registro Sanitario Vigente R.S. BE0091. ²²

X.DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial y nacional. El cáncer de avanzado con sobre expresión/amplificación del HER-2 es una población que se ve beneficiada considerablemente con el tratamiento con un agente anti HER-2. Actualmente, sumarios y guías internacionales recomiendan el empleo de la combinación trastuzumab-pertuzumab asociado a docetaxel como terapia preferida de primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo, según los resultados del ensayo CLEOPATRA²³. Sin embargo, la guía NICE aún recomienda el empleo de trastuzumab asociado a un taxano como opción en primera línea. De la misma forma, la “Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Peruana de Cancerología” también sugiere el empleo de trastuzumab asociado a taxanos de no contar con la accesibilidad al régimen preferido en primera línea.

Estudios reportados señalan que existe un impacto positivo con trastuzumab añadido a la quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado HER-2 positivo. Balduzzi publicó una revisión sistemática incluyendo 07 ECAs y 1497 pacientes. La asociación de trastuzumab con quimioterapia en primera línea mejoro la SG (HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, p=0.006) y la SLP (HR 0.56, IC 0.49-0.65, p<0.00001) durante la primera línea de terapia. No hubo heterogeneidad entre los subgrupos de los

²⁰ Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/herceptin-biotechnology-breakthrough-breast-cancer-wins-fda-approval-4878.html>

²¹ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

²² Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

²³ Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2	Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

estudios evaluados (I2=0%). De la misma forma, trastuzumab mejoro la TR en primera línea (RR 1.57, IC 95% 1.34-1.84, $P < 0.00001$). Trastuzumab incremento el riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, $p=0.0009$) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, $p=0.006$). No hubo toxicidad hematológica con significativa en los pacientes que recibieron trastuzumab. Mantarro público un metaanálisis donde reportaron eventos cardiotoxicos severos fueron reportados en el 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de los pacientes con enfermedad metastásica. En el contexto de enfermedad avanzada, cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3% de pacientes cuando trastuzumab fue usado como primera línea. Ruggo publicó un análisis de calidad de vida determinando que los pacientes que recibieron la combinación trastuzumab y quimioterapia presentaron una mejor calidad de vida global, mejoro significativamente la fatiga y presentaron una mejor función física y funcional. Además, se determinó que el beneficio fue más pronunciado en los pacientes largos respondedores al tratamiento oncológico.

Un estudio de costo-efectividad elaborado en Taiwán determino que la secuencia de terapia correspondiente al empleo de trastuzumab más docetaxel seguida de una segunda línea con T-DM1 y una tercera línea con trastuzumab más lapatinib fue la más rentable. El área usuaria señala que aproximadamente 60-80 pacientes anuales con diagnóstico de cáncer de mama avanzado HER-2 positivo se beneficiarían con trastuzumab asociado a quimioterapia. El costo calculado aproximado de añadir este agente al tratamiento de primera línea es aproximadamente S/. 39,060 en cada paciente.

La experiencia del INEN reporta que 197 pacientes recibieron trastuzumab, de los cuales 151 siguen vivos. Los pacientes que recibieron trastuzumab asociado a quimioterapia presentaron una toxicidad leve. Un paciente presento anafilaxia grado III, 2 pacientes anafilaxia grado I, 1 paciente disfunción ventricular grado II, 1 paciente rash cutáneo grado IV, 1 paciente rash cutáneo gado II, 1 paciente astenia grado I, 1 cefalea grado III y 2 pacientes dolor osteomuscular grado II.²⁴

La presenta evaluación fue discutida en reunión multidisciplinaria de la Unidad Funcional de Tecnología Sanitaria, donde el Departamento de medicina se encontró de acuerdo con los resultados de seguridad y eficacia del empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de terapia en cáncer de mama avanzado HER-2 positivo. Se concluye a favor del empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de terapia en cáncer de mama avanzado HER-2 positivo

XI.CONCLUSIONES

1. La expresión HER-2 tiene un valor pronostico y predictivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado.
2. Trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 es parte de las opciones de manejo en guías nacionales e internacionales de práctica clínica.
3. Revisiones sistemáticas y metaanálisis determinan que el uso de trastuzumab con quimioterapia en primera línea de terapia es seguro y

²⁴ Presentación: Resultados de eficacia medicamentos no PNUME – Departamento de Oncología Médica (INEN). Fecha 31/8/2021. Elaborado por: Dirección de medicina. Departamento de Oncología Médica.

Revisión Rápida N° 036-2021. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2		Código: UFETS-INEN.RR N° 036-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

eficaz, mejorando la SG y SLP de forma estadísticamente significativa.

4. Un estudio determina que la secuencia de terapia usando una primera línea con trastuzumab y quimioterapia es costo-efectivo, según la secuencia de tratamiento usada.
5. La experiencia en el INEN demuestra la seguridad del empleo de trastuzumab en población peruana con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo.
6. La reunión multidisciplinaria dirigida por la Unidad Funcional de Tecnologías Sanitarias, discutió la presente tecnología sanitaria y concluye a favor del empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia en primera línea de terapia en cáncer de mama avanzado HER-2 positivo