



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE PERTUZUMAB EN COMBINACIÓN CON
TRASTUZUMAB Y DOCETAXEL EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
DE CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZANDO EN PACIENTES CON
RECEPTORES HER2 POSITIVO, QUE NO HAYAN RECIBIDO
TRATAMIENTO PREVIO.**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Enero, 2016



IETSI
INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Jorge Osada Liy - Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Patricia Pimentel Álvarez – Médico Oncólogo, Jefe del Servicio de Especialidades Médicas, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD
6. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cancer de mama localmente avanzando en pacientes con receptores HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2015. Lima, Perú. 2016.



CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
	A. ANTECEDENTES.....	6
	B. ASPECTOS GENERALES.....	7
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PERTUZUMAB.....	8
III.	METODOLOGÍA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV.	RESULTADOS.....	11
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	11
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	12
	i. Guías de práctica clínica.....	12
	ii. Artículos de revisión.....	12
	iii. Ensayos clínicos.....	15
V.	DISCUSIÓN.....	19
VI.	CONCLUSIONES.....	22
VII.	RECOMENDACIÓN.....	23
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
IX.	ANEXO N° 1. Tabla de evidencia de estudios principales.....	26



ABREVIATURAS

ASCO:	American Society of Clinical Oncology
AUC:	Area Under the Curve
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO:	European Society for Medical Oncology
FDA:	Food and Drug Administration
HER2/NEU2:	Human epidermal growth factor receptor
HR:	Hazard ratio
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute For Health and Clinical Excellence
OR:	Odds ratio
pCR:	pathological Complete Response
RR:	Relative Risk/ Risk Ratio
SUCRA:	Surface under the Cumulative Ranking curve



I. RESUMEN

- El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y es la causa principal de muerte relacionada a cáncer en mujeres a nivel mundial. En nuestro país, el cáncer de mama es el tercer cáncer más frecuente en la población general y el segundo más frecuente en mujeres. El tratamiento quirúrgico es una opción terapéutica importante para estas personas, lamentablemente no todas pueden ser operadas inicialmente. La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva (i.e., terapia preoperatoria).
- La terapia neoadyuvante se administra antes del tratamiento quirúrgico con la finalidad de mejorar la opción operatoria. En el caso específico del cáncer de mama localmente avanzado, la terapia neoadyuvante se utiliza para reducir el tamaño del tumor (inoperable en su estado inicial) y así facilitar el tratamiento quirúrgico. En el caso de los pacientes con indicación de mastectomía radical el recibir terapia neoadyuvante permite realizar cirugía de conservación de la mama.
- Las opciones actuales de tratamiento varían según la positividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2, por sus siglas en inglés). Hasta 25% de casos de cáncer de mama son HER2 positivo y están asociados a una mayor incidencia de recurrencia local, metástasis y disminución del tiempo de supervivencia.
- Actualmente, trastuzumab, un medicamento anti-HER2, está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo, lo que incluye su uso en neoadyuvancia. Así, en EsSalud ya se cuenta con un tratamiento de alta tecnología al que los pacientes con cáncer de mama que requieren de neoadyuvancia pueden acceder. Es ante esta tecnología ya disponible que se requiere que las tecnologías nuevas demuestren beneficio. El añadir pertuzumab a los esquemas que contienen trastuzumab no ha demostrado aún ofrecer un beneficio mayor, contando con estudios poco sólidos metodológicamente publicados hasta la fecha (Enero 2016).
- Así, la evidencia disponible al momento no justifica el uso de pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama, pues ya se cuenta con un tratamiento (i.e., trastuzumab-quimioterapia basada en taxanos) con beneficio demostrado y que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos como terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso de pertuzumab como medicamento fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

PREGUNTA PICO

P	Mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, que no recibieron quimioterapia, localmente avanzados operables. Estadio clínico IIIA, positivo para amplificación del gen HER2/NEU, ECOG 0, FEVI: 64% por ecocardiografía.
I	Recibir tratamiento neoadyuvante: pertuzumab (dosis carga 840 MG, seguido 420 MG c/ 03 semanas) y trastuzumab más docetaxel.
C	Trastuzumab 8 MG/Kg dosis de carga, seguido 6 MG/Kg cada 3 semanas más docetaxel 75 mg/m ²
O	Mejora significativa de la respuesta completa patológica: tasa de respuesta patológica completa 45% vs 29%, p =0.014. Calidad de vida: el número de eventos adversos en ambos grupos fue similar.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se realizaron reuniones con el Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD y con los médicos especialistas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren: La Dra. Patricia Pimentel, el Dr. Manuel Leiva. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación final de la pregunta, la cual fue consensuada de la siguiente forma:

PREGUNTA PICO

P	Pacientes con cáncer de mama con receptor HER2 positivo localmente avanzado* sin tratamiento previo (terapia de primera línea)
I	Tratamiento neoadyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos
C	Tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos.

O	<p>Desenlaces primarios: Respuesta patológica completa Calidad de vida (incluyendo posibilidad de cirugía conservadora de la mama) Eventos adversos</p> <p>Desenlace secundarios: Sobrevida libre de enfermedad Sobrevida global</p>
---	---

*estadio IIB, IIIA, IIIB, IIIC

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial y es la causa principal de muerte relacionada a cáncer en mujeres. En nuestro país, el cáncer de mama es el tercer cáncer más frecuente en la población general (10,3%) y el segundo más frecuente en mujeres (16,6%) (1-3). El tratamiento quirúrgico es la principal opción terapéutica en este grupo de pacientes, a pesar de ello no todas pueden ser operadas inicialmente. Se considera terapia neoadyuvante aquel tratamiento sistémico que se aplica antes de la terapia quirúrgica definitiva (i.e terapia preoperatoria) (20).

La terapia neoadyuvante es importante en el contexto de la enfermedad localmente avanzada con el fin de reducir el tamaño tumoral y así lograr una cirugía conservadora. Además de ello, la terapia neoadyuvante permite evaluar la respuesta clínica al tratamiento (como marcador pronóstico de sobrevida)(20)

La positividad de HER 2 (HER2/NEU-ErbB2) esta definida como la sobreexpresión de la proteína HER2 (inmunohistoquímica +++/+++) o la amplificación positiva del gen HER2 (fish o sish). Las células con expresión de HER2 se dividen y diferencian más rápido que las células sin esta expresión y muchos estudios han mostrado que esta característica está asociada a diferentes tipos de tumores. Aproximadamente el 25% de los casos de cáncer de mama son HER2 positivo y están asociados con una mayor incidencia de recurrencia local, metástasis y disminución del tiempo de sobrevida.

Las opciones actuales de tratamiento están basadas en la presencia de receptores hormonales (de estrógeno y/o progesterona) y en la positividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Actualmente, no existen otros marcadores predictivos validados para terapias moleculares dirigidas específicas en cáncer de mama.

Los pacientes con cáncer HER2 positivo tienen una frecuencia relativamente alta de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante que incluye un agente anti-HER2 (e.g trastuzumab).



A la mayoría de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se les administra un agente específico anti-HER2 (e.g trastuzumab), como tratamiento neoadyuvante, en combinación con quimioterapia basada en taxanos (10-13). Este tratamiento presenta un mayor porcentaje de respuesta patológica completa, que está asociada a un aumento en la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global (4)

El Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye trastuzumab para cáncer de mama HER 2 positivo lo que hace que la Institución ya tenga disponible un tratamiento biológico para este tipo de cáncer y que por lo tanto pueda ser utilizado como tratamiento neoadyuvante. Es por ello, que la solicitud de añadir pertuzumab al tratamiento neoadyuvante de trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos debería demostrar superioridad respecto a su eficacia y seguridad.

El uso de trastuzumab para cáncer de mama está sustentado en evidencia científica consistente. Así, por ejemplo, **Moja et al (2012)**, en una revisión sistemática con meta-análisis para la red Cochrane, evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia con trastuzumab como tratamiento adyuvante o neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado. En esta revisión se incluyeron 8 estudios, con un total de 11991 pacientes. Los hazard ratios para la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad favorecieron significativamente a los regímenes con trastuzumab en comparación a quimioterapia (HR 0,66; IC95%: 0,57 a 0,77; $p < 0,001$; y HR 0,60; IC95%: 0,50 a 0,71; $p < 0,001$; respectivamente) (4).

Con respecto a uso de trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, este se evaluó mediante un meta-análisis realizado por **Valachis et al., (2011)** donde se encontró que la respuesta patológica completa es alcanzada con mayor probabilidad en las personas que recibieron trastuzumab más quimioterapia como tratamiento neoadyuvante (RR 1,85; 95% CI: 1,39-2,46; $p < 0,001$), aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa con respecto a tener una cirugía conservadora de mama (OR: 0,98 ; 95%IC: 0,80-1,19; valor $p = 0,82$) (5).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PERTUZUMAB

Pertuzumab es un medicamento desarrollado por Roche y aprobado por la FDA en el 2012, en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico sin tratamiento previo y positivo al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2. Asimismo, en el 2013, ha sido aprobado para su uso como tratamiento neoadyuvante (6).

Este medicamento es un anticuerpo monoclonal, el primero de una clase de agentes conocidos como "Inhibidores de dimerización HER". Se une al HER2 y subsecuentemente inhibe la dimerización del HER2 con otros receptores HER (i.e., HER3, HER1 y HER4), especialmente con HER3, reduce el porcentaje de heterodímeros HER2-HER3, e inhibe la señalización celular (7).



Tanto pertuzumab como trastuzumab activan la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, pero el sitio de unión del pertuzumab en el dominio II no se sobrelapa con el epítipo en el HER2 reconocido por trastuzumab. Asimismo, su mecanismo de acción es distinto de los inhibidores de tirosina quinasa, que se unen competitivamente con el sitio de unión intracelular de adenosina trifosfato del receptor del factor de crecimiento epidermal HER2 (7).

El fabricante reporta que pertuzumab tiene los siguientes efectos adversos, por área: Cardiovascular (disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda), Sistema nervioso central (Fatiga, cefalea, insomnio, mareos), tegumentario (Alopecia, rash, prurito, eritrodisestesia palmar-plantar, xeroderma), gastrointestinal (Diarrea, náusea, vómitos, disminución de apetito, constipación, mucositis, estomatitis, disgeusia y dolor abdominal), hematológico (Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril) neuromuscular y esquelético (debilidad, mialgia, artralgia), respiratorio (Infección respiratoria alta, epistaxis). Asimismo, cuenta con efectos poco frecuentes potencialmente letales como: Cardiotoxicidad y reacción aguda durante la infusión (8).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de estudios en humanos que mostraron evidencia científica en relación a los puntos desarrollados en la pregunta PICO. Debido a su mayor nivel de evidencia se evaluaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados; así como a guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. Adicionalmente, se revisó información de otros estudios y publicaciones pertinentes, así como la bibliografía usada en los artículos seleccionados.

Se consideraron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad del uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos como terapia neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama con receptor HER2 positivo localmente avanzado, sin tratamiento previo. Se consideraron estudios recientes para presente búsqueda (últimos 5 años, del 2011 hasta enero 2016) en inglés o español de las siguientes bases de datos o fuentes de información: MEDLINE, Web of Science (ISI Web Of Knowledge), ScienceDirect, biblioteca Cochrane, la plataforma de registro internacional de ensayos clínicos de la OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>) y el Registro de ensayos clínicos del NIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

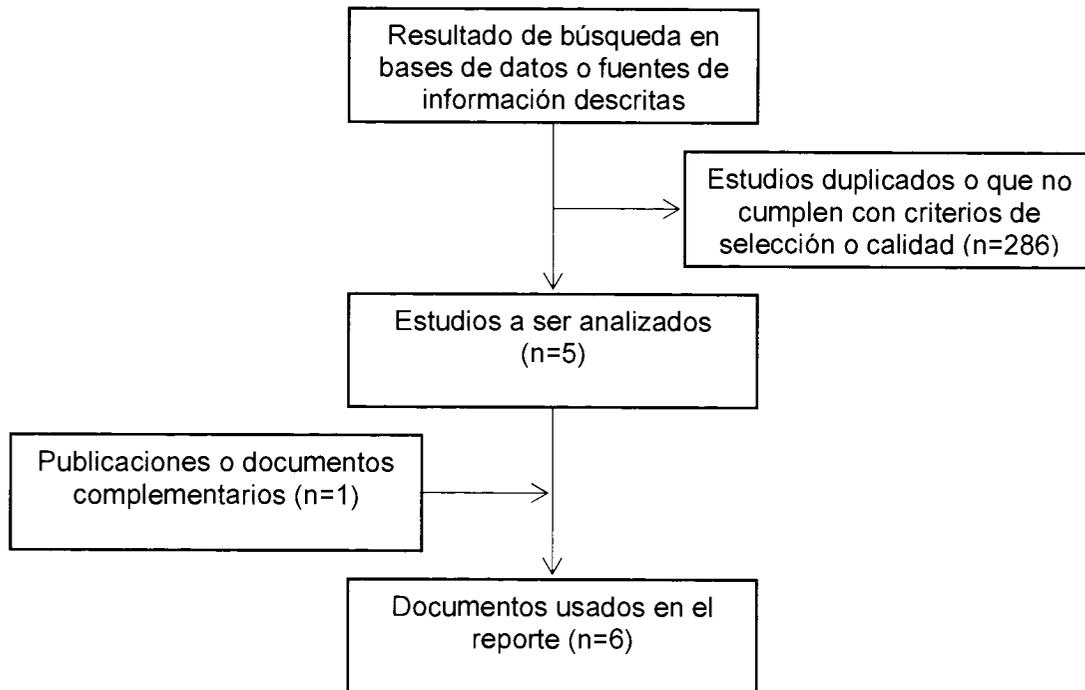
Para la búsqueda de información en las bases de datos y diversas fuentes de información se consideraron los siguientes términos generales: Pertuzumab, Perjeta, Trastuzumab, Herceptin, neoadjuvant Breast Neoplasm, Breast Cancer y HER2.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos aleatorizados; así como guías de práctica clínica de grupos o instituciones relevantes al tema analizado. Asimismo, se revisó información de otros estudios y publicaciones pertinentes, como evaluaciones de tecnología sanitaria. Adicionalmente, para extender las fuentes de información con la finalidad de identificar para artículos pertinentes, se revisó la bibliografía usada en los artículos seleccionados. Debido al número limitado de estudios en relación al tema se decidió expandir la búsqueda ampliando los resultados, incluyendo también ensayos no aleatorizados.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda y revisión de la evidencia científica actual que permitiera evaluar el uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos como terapia neoadyuvante para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado en pacientes HER2 positivo, sin tratamiento previo; en comparación al uso de trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos. Se presenta la información encontrada de acuerdo al tipo de documento revisado:

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones generales de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer o NCCN por sus siglas en inglés), European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea para la Oncología Médica o ESMO por sus siglas en inglés) y The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado de Inglaterra o NICE por sus siglas en inglés).

Artículos de Revisión: Se incluyó un network metanalysis o meta-análisis en red que evaluó la pregunta PICO del presente dictamen

Ensayos clínicos: Se incluyeron dos ensayos clínicos en fase II, los cuales evalúan la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

ESMO (2015), recomienda el uso de trastuzumab y quimioterapia basada taxanos como tratamiento neoadyuvante para este grupo de pacientes. Con la finalidad de mejorar la respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés), ya que esta se encuentra asociada a buen pronóstico (9) (Evidencia I/B – Obtenida de por lo menos un ensayo aleatorizado, controlado, grande, con buena calidad metodológica o metaanálisis con ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad/Evidencia fuerte o moderada para eficacia pero con un beneficio clínico limitado). Por otro lado, esta guía no recomienda el uso de trastuzumab, pertuzumab y un taxano, salvo en casos seleccionados de alto riesgo, debido a la falta de evidencia que sustente su uso (10).

NCCN (2015), concuerda en usar tratamientos basados en trastuzumab en dichos pacientes (Recomendación categoría 1-Basada en evidencia de alta calidad, y hay consenso uniforme) (9). Asimismo, esta guía considera la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos como una posible opción secundaria de tratamiento (11). (Recomendación categoría 2A –Basada en evidencia de nivel bajo, existe un consenso uniforme por la NCCN de que la intervención es apropiada-) (12).

NICE (2009), basándose en una revisión sistemática de la literatura, indican que el tratamiento recomendado en estos casos está basado en el uso de trastuzumab (13). En relación a la terapia combinada de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos, no se recomienda su uso. Cabe indicar que NICE se encuentra realizando una nueva evaluación tecnológica cuyos resultados se esperan para septiembre de este año (14).

ii. Artículos de revisión

Nagayama et al, 2014. Meta-análisis en red (Network meta-analysis) que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. En este estudio, se hizo una búsqueda de documentos en MEDLINE y CENTRAL sin restricciones de año o lenguaje hasta agosto del 2012. Asimismo, se revisó la información presentada en congresos internacionales principales (Reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio) para considerar la literatura no publicada hasta ese momento. Este meta-análisis considera todos los ensayos aleatorizados con un mínimo de 2 brazos usando tratamientos distintos, los cuales involucren quimioterapia y/o agentes anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo destinados a terapia neoadyuvante.

Para cada ensayo elegible a ser incluido en este meta-análisis, se registró el primer autor, año de publicación, revista científica, país de origen, tamaño muestral, edad, presencia de receptores hormonales, presencia de nodos, régimen de quimioterapia, dosis y duración de tratamiento anti-HER2. Se consideraron como desenlaces



primario el número de pacientes que lograron una respuesta patológica completa (Definida como la no evidencia de cáncer residual invasivo en el tejido mamario y ganglionar, permitiéndose residual no invasivo) con respecto al número de pacientes tratados; y como resultados secundarios el número de pacientes que completaron el tratamiento como planeado y el número de pacientes con eventos adversos grado 3 o 4 (Los eventos adversos fueron evaluados según los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos). En este meta-análisis no se analizan resultados como supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad por falta de datos.

Para las comparaciones directas, se estimó el odds ratio (OR) debido a que todos los resultados de interés fueron variables dicotómicas. Los resultados fueron reportados con un intervalo de confianza al 95%. Se consideraron pruebas de 2 colas y una significancia de 0,05. Se evaluó la heterogeneidad usando el estadístico I^2 al realizar comparaciones directas basadas en 2 o más estudios. Se estableció valores para I^2 considerando más de 50% como indicativo de gran heterogeneidad entre estudios, 25-50% heterogeneidad media y <25% heterogeneidad baja. Se realizó un modelo Bayesiano para el metaanálisis en red para comprar la evidencia directa e indirecta de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo combinando toda la información en relación a eficacia, finalización de tratamiento y efectos adversos de los diferentes estudios. Se asumió un parámetro común de heterogeneidad T^2 para todas las comparaciones usando un modelo de efectos aleatorios dentro del modelo estadístico Bayesiano. El meta-análisis en red Bayesiano provee una curva de puntuación de probabilidad para cada tratamiento calculando la probabilidad de cada brazo para lograr el mejor resultado entre todos. Para esto, se calculó un resumen numérico para estimar la superficie bajo la línea de puntaje acumulativo para cada tratamiento (SUCRA, por sus siglas en inglés).

Finalmente, se seleccionaron 10 estudios que evaluaron diversas combinaciones de quimioterapia y terapias anti-HER2 (i.e., trastuzumab, pertuzumab y lapatinib). Se evaluaron 7 brazos de tratamiento diferentes (2247 pacientes): 1) Quimioterapia sola; 2) Quimioterapia con Trastuzumab; 3) Quimioterapia con Lapatinib; 4) Quimioterapia mas Pertuzumab; 5) Trastuzumab y Pertuzumab; 6) Quimioterapia con Trastuzumab y Lapatinib; y 7) Quimioterapia con Trastuzumab y Pertuzumab. Los agentes anti-HER2 fueron administrados concomitantemente con quimioterapia en todos los estudios excepto en uno en el que se recibió un agente anti-HER2 como monoterapia por las primeras seis semanas de tratamiento. La mayoría de regímenes de quimioterapia neoadyuvantes que fueron escogidos usaron antraciclina y taxanos.

De los estudios elegibles se realizaron 21 comparaciones indirectas. Los resultados de estas mostraron que la combinación trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia tuvo una mayor incidencia de respuesta patológica completa que el trastuzumab combinado con quimioterapia (OR=2,29; IC95%: 1,02 a 5,02; p=0,02) y la quimioterapia sola (OR=5,39; IC95%: 2,15 a 13,25; no se incluye valor p). Asimismo, el trastuzumab combinado con quimioterapia fue superior a la quimioterapia sola (OR=2,35; IC95%: 1,46 a 3,76; no se incluye valor p). La combinación de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab no mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con quimioterapia, trastuzumab y lapatinib en la incidencia de respuesta patológica completa, pero los brazos con lapatinib mostraron significativamente más porcentaje



de abandono de tratamiento y más efectos adversos (diarrea y trastornos cutáneos) en relación al brazo de quimioterapia con trastuzumab y al brazo de quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab, en comparación a quimioterapia, trastuzumab y lapatinib.

Los valores de SUCRA indicaron que el tratamiento con quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab tuvo la probabilidad más alta de ser el brazo de mejor tratamiento para respuesta patológica completa (0,93), seguido de quimioterapia, trastuzumab y lapatinib (0,90) y quimioterapia con trastuzumab (0,62). La quimioterapia sola tuvo la menor probabilidad. La quimioterapia con trastuzumab tuvo el mejor resultado para culminar tratamiento y el segundo mejor para una menor incidencia de diarrea. Los brazos con lapatinib tuvieron una baja probabilidad de ser los mejores en relación a la culminación de tratamiento, diarrea, neutropenia y trastornos cutáneos (16).

Los resultados de este meta-análisis en red deben ser interpretados con cautela, dado que están afectados por la calidad de los artículos incluidos, siendo varios de estos ensayos de fase II (como el estudio incluido de pertuzumab y trastuzumab, el ensayo NeoSphere, descrito más adelante en la presente evaluación de tecnología) con un número limitado de participantes y no enfocados a la evaluación sólida de la eficacia y seguridad de los fármacos. Debido a que el único estudio usado para la evaluación de la combinación de interés (ensayo NeoSphere) tiene diversas limitaciones, la evidencia para apoyar a esta combinación aún es débil y podría no repetirse en caso de realizarse un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con un diseño enfocado directamente a la evaluación de su eficacia. Por dicho motivo se tendría que tendría que realizar un ensayo clínico de fase III para confirmar las tendencias sugeridas por los estudios realizados hasta hoy.

Asimismo, los resultados de los análisis indirectos realizados en este tipo de estudios (i.e., meta-análisis en red) son exploratorios y su utilidad radica en generar hipótesis de trabajo que puedan ser evaluadas mediante comparaciones directas como en el caso de los ensayos clínicos. Por dicho motivo, la metodología de comparación indirecta usada en los meta-análisis en red es inferior a la de meta-análisis en los que se comparan directamente estudios similares; esta no comparación directa head-to-head en los network meta-análisis limita la validez interna y generalización de sus resultados.

Para muchos análisis se halló heterogeneidad media o alta entre los grupos, lo que indicaría que las poblaciones varían entre estudios afectando los resultados de la comparación y haciendo que dichos resultados no necesariamente sean adecuados. Todas estas limitaciones toman especial relevancia con el hecho de que los investigadores que realizaron los estudios incluidos y quienes a su vez realizan este network meta-análisis presentan conflicto de interés por sus vínculos con Roche o GlaxoSmithKline que producen trastuzumab, pertuzumab y lapatinib.

Así, si bien los resultados de este network meta-análisis nos brindan una idea del efecto de los medicamentos disponibles, sus afirmaciones no pueden ser consideradas como evidencia sólida para una toma de decisiones debido a las limitaciones de los estudios incluidos en el mismo.



iii. Ensayos clínicos

Se presentan los únicos ensayos clínicos encontrados que evaluaron la combinación de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia basada en taxanos como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado. Si bien esta combinación ha sido aprobada para su uso en neoadyuvancia, los ensayos actuales solo son de fase II, no permitiendo hacer afirmaciones sólidas de su eficacia. Se debe recordar que los ensayos de fase II están enfocados a evaluar de forma preliminar la eficacia de los productos, requiriéndose estudios más complejos, como ensayos en fase III para determinar su eficacia real.

Schneeweiss et al, 2013. Ensayo de fase II de etiqueta abierta (TRYPHAENA - ClinicalTrials.gov N°NCT00976989-, financiado por Hoffmann-La Roche), cuyo objetivo fue evaluar la tolerabilidad y actividad asociada a trastuzumab y pertuzumab en combinación con quimioterapia como terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o de estadio temprano (con indicación de tratamiento neoadyuvante).

Los pacientes fueron aleatorizados en 3 brazos (Brazo A: 5-fluorouracil, epirubicina y ciclofosfamida por 3 ciclos, docetaxel, trastuzumab y pertuzumab por los siguientes 3 ciclos; Brazo B: 5-fluorouracil por 3 ciclos, docetaxel, trastuzumab y pertuzumab por los siguientes 3; o Brazo C: docetaxel, carboplatina, trastuzumab y pertuzumab por 6 ciclos). Después de la terapia neoadyuvante, los pacientes fueron sometidos a cirugía y continuaron con trastuzumab hasta completar un año de tratamiento, asimismo recibieron tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal) de acuerdo a guías locales. Se estratificó por condición de operabilidad, ser localmente avanzado, ser inflamatorio y por ser positivo o no a receptor hormonal.

Se incluyeron a pacientes adultos con cáncer de mama operable (T2-3, N0-1, M0), localmente avanzado (T2-3, N2 o N3, M0; T4a-c, cualquier N, M0), o inflamatorio (T4d cualquier N, M0) y un tamaño de tumor primario mayor a 2 cm. Se consideró positividad a HER2 mediante inmunohistoquímica (3+) o por hibridación fluorescente in situ (2+) confirmadas centralmente. Se consideró además el estado por la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 y una fracción de eyección ventricular izquierda basal de por lo menos 55%. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad metastásica o cáncer de mama bilateral; terapia anti cáncer, sistémica o local, previa; otras neoplasias; función medular, hepática o renal inadecuada; hipertensión incontrolada; o historia de infarto al miocardio dentro de 6 meses de la selección.

El desenlace primario de seguridad fue la incidencia de disfunción ventricular sistólica izquierda evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios evaluaron la actividad y seguridad durante el tratamiento adyuvante y neoadyuvante. La respuesta completa patológica fue evaluada localmente y definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en el examen microscópico del tumor primario en la cirugía después de la terapia sistémica primaria. Se consideraron resultados secundarios adicionales a la tasa de respuesta clínica, el tiempo a la respuesta clínica, la razón de cirugía conservadora de mama en pacientes en los que la mastectomía fue planificada

antes del tratamiento, sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Se realizó un seguimiento de 4 años después del tratamiento.

Se reclutaron 225 pacientes que se asignaron de la siguiente manera: 73 al brazo A, 75 al B y 77 al C. Las drogas de estudio fueron administradas de forma endovenosa cada 3 semanas y consecutivamente durante el día siguiendo la siguiente secuencia: trastuzumab, pertuzumab, 5-fluorouracil, carboplatino y docetaxel. El trastuzumab se dio con una dosis de carga de 8 mg/Kg, continuando con una dosis de mantenimiento de 6 mg/Kg; pertuzumab se dio con una dosis de carga de 840 mg, continuando con una dosis de mantenimiento de 420mg. En los brazos A y B, las dosis administradas fueron 5-fluorouracil: 500 mg/m²; epirubicina: 100 mg/m²; ciclofosfamida: 600 mg/m²; y docetaxel: 75 mg/m², escalando a 100 mg/m² si no se observó efectos tóxicos que limiten la dosis durante el ciclo 4. En el brazo C, el carboplatino fue administrado a dosis de 6 AUC (Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas); y docetaxel: 75 mg/m².

Se evidenció la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática, evaluada por los investigadores, en 2 pacientes del brazo B (2,7%); asimismo se halló que 11 pacientes presentaron una disminución importante, pero asintomática, de la función sistólica ventricular izquierda (5,6% en el grupo A; 5,3% en el grupo B; y 3,9% en el grupo C). El evento adverso más común fue la diarrea, observándose diarrea, alopecia y náuseas en más del 50% de pacientes en todos los brazos. Los eventos adversos más frecuentemente reportados de por lo menos grado 3 fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. La incidencia de efectos adversos severos fue más alta en el brazo C (35,5%), seguida del brazo A (27,8%) y B (20,0%).

Una respuesta patológica completa fue reportada para 61,6% en el grupo A; 57,3% en el grupo B; y 66,2% en el grupo C. Una respuesta objetiva fue reportada en 89,6% a 94,7% de los pacientes. Una respuesta clínica completa se alcanzó en 50,7% de pacientes en el grupo A, 28,0% en el grupo B y 40,3% en el grupo C. Entre los pacientes planificados para mastectomía, 21,7%; 16,7%; y 27,0% (para los grupos A, B y C respectivamente) lograron realizarse cirugía conservadora de mama después de la terapia sistémica neoadyuvante (17). No se reportó un análisis estadístico comparando los grupos de este resultado.

El estudio cuenta con limitaciones como no presentar una comparación directa con un brazo sin pertuzumab o no presentar todos los resultados finales planeados originalmente (No habiendo reportado sus resultados en la página ClinicalTrials.gov). Estas limitaciones hacen difícil la interpretación de los resultados, y en especial, este estudio no permite identificar posibles ventajas de la adición de pertuzumab a los esquemas que ya contienen trastuzumab. Asimismo, el diseño del estudio está enfocado a obtener datos preliminares no realizando una evaluación adecuada de la eficacia y seguridad de la combinación.

El estudio sugiere que la frecuencia de efectos adversos en los medicamentos evaluados es baja siendo tolerable por los participantes. Lamentablemente, los resultados del estudio no brindan suficiente evidencia científica para poder recomendar el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab más quimioterapia



basada en taxanos como terapia neoadyuvante por encima de la terapia neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos.

Gianni et al, 2012. Ensayo de fase II de etiqueta abierta aleatorizado (NeoSphere, - ClinicalTrials.gov NCT00545688-, financiado por Hoffmann–La Roche). Estudio de 4 brazos, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cuatro regímenes de tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o de estadio temprano. Antes de la cirugía los pacientes fueron aleatorizados en uno de los cuatro brazos para recibir cuatro ciclos de trastuzumab, (Brazo A: trastuzumab y docetaxel; Brazo B: pertuzumab, trastuzumab y docetaxel; Brazo C: pertuzumab y trastuzumab; y Brazo D: pertuzumab y docetaxel). Durante el periodo pre y post quirúrgico todos los pacientes recibieron quimioterapia de acuerdo al tratamiento estándar, así como cirugía y/o radioterapia de ser necesario.

Se consideraron los siguientes criterios de selección: Mujeres mayores de edad con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o de estadio temprano. La positividad a HER2 fue confirmada centralmente mediante inmunohistoquímica (+++/+++ o hibridación de fluorescencia in situ. Se excluyeron a pacientes con enfermedad metastásica o cáncer de mama bilateral, terapia previa anti cáncer o radioterapia para cualquier malignidad, otras neoplasias malignas, diabetes insulino dependiente o enfermedad cardiovascular clínicamente relevante.

El desenlace primario final fue la proporción de respuesta patológica completa y los desenlaces secundarios fueron el intervalo libre de enfermedad, la supervivencia libre de progresión, la proporción de cirugía conservadora de mama y los efectos adversos.

Se asignaron 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo sin tratamiento previo en cuatro grupos; Grupo 1: trastuzumab (8mg/Kg dosis de carga, después 6mg/kg cada 3 semanas) combinado con docetaxel (75mg/m² escalando a 100mg/m² cada 3 semanas); Grupo 2: pertuzumab (840mg dosis de carga, después 420mg cada 3 semanas), trastuzumab (8mg/Kg dosis de carga, después 6mg/kg cada 3 semanas) y docetaxel (75mg/m² escalando a 100mg/m² cada 3 semanas); Grupo 3: pertuzumab (840mg dosis de carga, después 420mg cada 3 semanas) y trastuzumab (8mg/Kg dosis de carga, después 6mg/kg cada 3 semanas); y Grupo 4: pertuzumab (840mg dosis de carga, después 420mg cada 3 semanas) y docetaxel (75mg/m² escalando a 100mg/m² cada 3 semanas) estratificados de acuerdo a su condición de operable, avanzado localmente e inflamatorio.

Los pacientes que recibieron pertuzumab, trastuzumab y docetaxel tuvieron una frecuencia de respuesta patológica completa del 45,8% (IC95%: 36,1 a 55,7) significativamente superior a los demás esquemas evaluados. Se observó que el trastuzumab combinado con docetaxel presentó un 29,0% de respuesta patológica completa (IC95%: 20,6 a 38,5; p=0,014), el pertuzumab y docetaxel un 24,0% (IC95%: 15,8 a 33,7; p=0,003); y el pertuzumab y trastuzumab un 16,8% (IC95%: 10,3 a 25,3; no se presentó valor p en comparación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel). La mayoría de pacientes logró una respuesta objetiva (respuesta completa o parcial) en la lesión primaria, observándose 79,8% (IC95%: 70,5 a 87,2) en el brazo A, 88,1%



(IC95%: 80,2 a 93,7) en el brazo B, 67,6% (IC95%: 57,7 a 76,6) en el brazo C y 71,9% (IC95%: 61,0 a 80,4) en el brazo D.

Los eventos adversos más frecuentes fueron alopecia, neutropenia, diarrea, náuseas, fatiga, rash e inflamación mucosa; la mayoría de estos eventos fueron de grado 1 o 2. Los efectos adversos más comunes de grado 3 o superior fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. La frecuencia de eventos adversos severos fue similar en los grupos (i.e., alrededor de 10-17%), con excepción del grupo que recibió pertuzumab y trastuzumab que presentó una frecuencia menor a estos (4%) (11).

El diseño del estudio está enfocado a obtener datos preliminares del nivel de actividad asociado a los tratamientos brindados en los grupos de análisis, por dicho motivo se realizó un cálculo muestral considerando un error alfa de 20% a diferencia del 5% usado en ensayos confirmatorios. Esto hace que la evaluación no sea adecuada para medir eficacia y seguridad de la combinación. Asimismo, no presenta todos los resultados finales planeados originalmente (No habiendo reportado sus resultados en la página ClinicalTrials.gov).

El objetivo principal de este estudio fue la respuesta patológica completa como desenlace de eficacia. Se sabe que la respuesta patológica completa es un marcador pronóstico para resultados posteriores a la quimioterapia neoadyuvante, este indicador permite una evaluación rápida de la actividad clínica sin considerar resultados a largo plazo como sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global. Si bien existe evidencia que la respuesta patológica completa tiene una relación con estos resultados a largo plazo en tratamientos de neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (18). A pesar de que este estudio valora la respuesta patológica completa, no nos permite inferir que este sea un factor pronóstico de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El estudio (NeoSphere) sugiere que la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos puede ser útil en el ámbito de la neoadyuvancia al observar una frecuencia de respuesta patológica completa mayor en comparación a la combinación con trastuzumab y docetaxel. Asimismo, la frecuencia de efectos adversos es baja siendo tolerable por los participantes, ya que no se observan diferencias sustanciales entre los grupos. Lamentablemente, los resultados del estudio no brindan suficiente evidencia científica para generalizar los resultados obtenidos a la población de interés; debido a las limitaciones en el diseño seleccionado.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación recoge la evidencia publicada hasta el momento de la revisión (Enero 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos como terapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado en pacientes con receptor HER2 positivo, sin tratamiento previo.

Así, todas las guías incluídas en la presente evaluación i.e., (ESMO, NCCN y NICE) indican que el uso de dos medicamentos anti-HER2 de forma concomitante (e.g pertuzumab y trastuzumab) como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado en pacientes con HER2 positivo que no han recibido tratamiento previo, no cuenta con suficiente evidencia, lo que hace que las recomendaciones a las que llegan sean basadas principalmente en opinión de expertos. Esto ha llevado a que las recomendaciones de dichas guías difieran entre sí. De esta manera, ESMO Y NCCN recomiendan el uso de esta combinación en casos de alto riesgo o como una opción secundaria de tratamiento, respectivamente. Es de notar que estas recomendaciones son débiles. De hecho, estas dos guías de práctica clínica (ESMO y NCCN), al igual que la de NICE, recomiendan como opción primera el uso de trastuzumab y quimioterapia (sin pertuzumab) como tratamiento neoadyuvante. Es importante tener en cuenta que tanto la guía de ESMO como de NCCN son guías actualizadas al 2015 mientras que la guías realizada por NICE es del 2009 y que hasta el momento no se publica una actualización.



En el network metanálisis incluído en la presente evaluación (Nagayama et al, 2014), se observó que hubo una mayor probabilidad a priori de tener respuesta patológica completa para el esquema de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en comparación a otros esquemas evaluados, dentro de los cuales se incluye trastuzumab y quimioterapia. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que las comparaciones indirectas realizadas en los network metanálisis no son aleatorizadas, por lo que estos resultados tienen un nivel de validez similar a los resultados que se obtendrían en un estudio observacional retrospectivo. Por lo tanto, los análisis indirectos son análisis preliminares, cuya utilidad está en poder desarrollar hipótesis que luego deben ser probadas en ensayos aleatorizados y controlados de comparación directa (head-to-head). Adicionalmente, a dicha limitación intrínseca de las comparaciones indirectas, este network metanálisis solo incluye un único estudio que evalúa la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia, el cual es un ensayo de fase II (i.e., NeoSphere), cuyo diseño presenta ciertas limitaciones como se especifica más adelante.



A este punto, es claro que toda la evidencia clínica existente acerca del uso de pertuzumab en neoadyuvancia se basa en dos ensayos de fase II, los cuales evalúan la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos para el tratamiento de cáncer de mama en pacientes HER2 positivo: el ensayo TRYPHAENA publicado por Schneeweiss et al, 2013 y en ensayo NeoSphere, publicado por Gianni et al 2012; ambos ensayos realizados en pacientes con cáncer de mama localmente

avanzando, inflamatorio o estadios tempranos. De dichos ensayos, el TRYPHAENA tuvo como objetivo evaluar la tolerabilidad y actividad de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia y el NeoSphere tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la misma combinación. En ambos estudios se observan resultados iniciales que sugieren que esta combinación podría ser efectiva y segura como terapia neoadyuvante en el cáncer de mama en pacientes con receptor de HER2 positivo sin tratamiento previo, debido a los porcentajes de pacientes con respuesta patológica completa, respuesta objetiva y cirugías conservadoras de mama, así como la baja frecuencia de eventos adversos severos y tolerabilidad al tratamiento. Sin embargo, dichos ensayos presentan limitaciones importantes, las cuales se mencionan a continuación.

En ensayo TRYPHAENA incluyó tres brazos de tratamiento, en los cuales se asignó a los pacientes de forma aleatoria. Sin embargo, todos los brazos de tratamiento presentaron la combinación de interés (i.e., pertuzumab, trastuzumab y docetaxel). Es decir, que si bien este ensayo fue aleatorizado, no incluyó un brazo de tratamiento que pudiera ser utilizado como control. Es por ello que, a pesar de que en los tres brazos se presenta porcentajes relativamente altos de actividad para algunos de los desenlaces --tales como la respuesta patológica completa (i.e., 61,6% para brazo A; 57,3 para el brazo B y 66,2% para el grupo C) y la respuesta objetiva (i.e 89,6% a 94,7% de pacientes)-- el diseño del estudio no permite evaluar si existe un beneficio adicional atribuible al pertuzumab sobre el que ya se espera obtener con trastuzumab y docetaxel o a los fármacos adicionales utilizados en cada brazo de tratamiento. Adicionalmente, este ensayo tiene la limitación que se realizó con pacientes con cáncer de mama no solo en estadios localmente avanzados, sino también en estadios tempranos. Por todas las limitaciones expuestas, este estudio se incluye en la presente evaluación solo como parte de la evidencia de seguridad del tratamiento evaluado.

Por otro lado, el ensayo NepSphere es el único ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha que evalúa el uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia a base de taxanos incluyendo cuatro brazos de tratamiento de los cuales dos permiten evaluar la combinación de interés (i.e pertuzumab, trastuzumab y docetaxel) con respecto a la terapia de comparación de la pregunta PICO (i.e trastuzumab y docetaxel). Es decir, que este ensayo además de ser aleatorizado, incluye un brazo que permite ser utilizado como control. Sin embargo, como se menciona previamente, este ensayo también es de fase II, es decir que su diseño solo nos permite evaluar de forma exploratoria la eficacia del tratamiento de interés, ya que su objetivo principal recae en poder obtener estimados preliminares del nivel de actividad (e.g respuesta patológica completa y respuesta objetiva) asociado a los diferentes esquemas comparados. Por lo tanto, es necesario tomar con cautela los resultados obtenidos en este estudio ya que carece de la solidez metodológica necesaria para establecer que el pertuzumab añade un beneficio tangible respecto al que se obtiene con trastuzumab combinado con quimioterapia. Adicionalmente, en este ensayo, al igual que en el ensayo TRYPHAENA, no solo se incluye pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, sino también pacientes con estadios tempranos. Estos últimos pacientes, son una población que no es de interés para la presente pregunta PICO. Es más, la inclusión de dichos pacientes en los ensayos clínicos (a pesar de haberse estratificado por esta característica) genera la duda sobre si la respuesta patológica completa



observada en el brazo del tratamiento de interés se atribuye a la respuesta de un subgrupo de pacientes y no a la totalidad de ellos. Por otro lado, si bien el objetivo principal en estudios de neoadyuvancia es la respuesta patológica completa, este ensayo no evalúa desenlaces a largo plazo como la sobrevida libre de progresión o la sobrevida global. Es por ello, que si bien es cierto que la respuesta patológica completa establece un pronóstico sobre la sobrevida no podemos asegurar un beneficio a largo plazo para los pacientes. Por último, este estudio al ser un estudio en fase II, enfocado en obtener datos preliminares utiliza un nivel de significancia menos estricto de 0,2 en vez de 0,05. Es decir, que acepta como diferencias significativas valores p por debajo de 0,2 pero por encima del convencional 0,05 utilizado en estudios más rigurosos como ensayos de fase III.

Este estudio (NeoSphere) observa una diferencia en la proporción de respuesta patológica completa entre los dos grupos de interés. Así, la proporción para el grupo con pertuzumab fue de 45,8% (IC95%: 36,1 a 55,7) y 29,0% (IC95%: 20,6 a 38,5) para el grupo sin pertuzumab. Aunque ambas proporciones tuvieron intervalos de confianza amplios, que se cruzan entre sí, se alcanza una diferencia estadísticamente significativa frente a un valor alfa (error tipo I) establecido en 0.05 (i.e, el valor p obtenido para la diferencia entre dichos grupos fue estimado en 0.014). Sin embargo, este estudio fue diseñado para hacer comparaciones entre 4 tipos de tratamiento, lo que se traduce en 6 comparaciones diferentes. Así, el valor del error tipo I debió ser ajustado para estas comparaciones múltiples. Con ello, si se aplicara el método de Bonferroni, el alfa ajustado a las comparaciones múltiples ya no sería 0.05 sino 0.008. Con este punto de corte, el valor p encontrado de 0,014 por este estudio, ya no alcanzaría significancia estadística.

Por lo tanto, los estudios de los cuales sí se tienen resultados y están incluidos en el presente dictamen (los dos ensayos de fase II) a pesar de sugerir que la combinación planteada podría ser adecuada para su uso en neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama con receptor HER2 positivo localmente avanzado, no brindan evidencia sólida que permita realizar una recomendación positiva en relación al uso combinado de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel en comparación al esquema que contiene solo trastuzumab y docetaxel, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. De hecho, los ensayos de fase II, solo están diseñados para evaluar de forma exploratoria al tratamiento de interés (en este caso, pertuzumab, trastuzumab y docetaxel), resultados que deben ser replicados en futuros ensayos clínicos de fase III.



VI. CONCLUSIONES

- Actualmente, trastuzumab está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de Cáncer de mama HER 2 positivo, lo que incluye su uso en neoadyuvancia. Así, en EsSalud ya se cuenta con un tratamiento de alta tecnología al que los pacientes con cáncer de mama que requieren de neoadyuvancia pueden acceder. Es ante esta tecnología ya disponible que se requiere que las tecnologías nuevas demuestren beneficio. El añadir pertuzumab a los esquemas que contienen trastuzumab no ha demostrado aún ofrecer un beneficio mayor, contando con estudios poco sólidos metodológicamente publicados hasta la fecha (Enero 2016).
- La evidencia disponible al momento no justifica el uso de pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama, pues ya se cuenta con un tratamiento (i.e., trastuzumab-quimioterapia basada en taxanos) con beneficio demostrado y que se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos para el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzando en pacientes HER positivo que no hayan recibido tratamiento previo.



VII. RECOMENDACIÓN

Se recomienda el uso de trastuzumab con quimioterapia basada en taxanos para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado y tributarios de tratamiento neoadyuvante para lograr adecuada respuesta patológica y así mejorar la probabilidad de realizar cirugías conservadoras, además de tener impacto en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global.

Es necesario que la comunidad médica y científica este atenta a la evaluación de nueva información proveniente de ensayos clínicos de fase III que evalúen el uso de pertuzumab en neoadyuvancia.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Organisation Mondiale de la Santé, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, et al. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2014.
2. World Health Organization, editor. The global burden of disease: 2004 update. Geneva; 2008. 146 p.
3. Ministerio de Salud. Analisis de la situacion del cancer en el Peru, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2016 Jan 19]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/abstract>
5. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Edinb Scotl*. 2011 Dec;20(6):485–90.
6. U.S. Food and Drug Administration. Approved Drugs - Pertuzumab Injection [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm370449.htm>
7. Zagouri F, Sergantani TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, et al. Pertuzumab in Breast Cancer: A Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2013 Oct;13(5):315–24.
8. Genentech. PERJETA® (pertuzumab) HER2+ Breast Cancer Treatment [Internet]. [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.perjeta.com/hcp/>
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
10. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(suppl 5):v8–30.
11. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25–32.



12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1.2016. NCCN; 2015.
13. National Collaborating Centre for Cancer (Great Britain). Early and locally advanced breast cancer diagnosis and treatment: full guideline. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2009.
14. Breast cancer (HER2 positive) - pertuzumab (neoadjuvant) [ID767] | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Jan 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10011>
15. American Society of Clinical Oncology. ASCO Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cited 2016 Jan 11]. Available from: <http://jco.ascopubs.org/site/misc/specialarticles.xhtml>
16. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, et al. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep 15;106(9):dju203–dju203.
17. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2013 Sep;24(9):2278–84.
18. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond Engl.* 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
19. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Jan 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877?term=NCT01358877&rank=1>
20. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Masood S, Palazzo J, Holland R, Page D. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26e28, 2003, Philadelphia, PA. *Hum Pathol* 2004;35:781e4.



IX. ANEXO N° 1. Tabla de evidencia de estudios principales

Autor	Objetivo	Diseño	Desenlace
Schneeweiss et al, 2013	<p>Evaluar la tolerabilidad y actividad asociada a Trastuzumab y Pertuzumab en combinación con una antraciclina o Carboplatina como terapia sistémica neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama primario HER2+</p>	<p>Ensayo de fase II de etiqueta abierta (TRYPHAENA) Pacientes mayores de edad con cáncer de mama HER2+ operable (T2-3, N0-1, M0), localmente avanzado (T2-3, N2 o N3, M0; T4a-c, cualquier N, M0), o inflamatorio (T4d cualquier N, M0) y un tamaño de tumor primario mayor a 2 cm en 3 grupos: Grupo A (72) = 5-fluorouracil, Epirubicina y Ciclofosfamida por 3 ciclos, Docetaxel, Trastuzumab y Pertuzumab por los siguientes 3 ciclos Grupo B (75) = 5-fluorouracil por 3 ciclos, Docetaxel, Trastuzumab y Pertuzumab por los siguientes 3 ciclos Grupo C (76) = Docetaxel, Carboplatina, Trastuzumab y Pertuzumab por 6 ciclos</p>	<p>Respuesta patológica completa: 61,6% en el grupo A; 57,3% en el grupo B; y 66,2% en el grupo C. Respuesta objetiva: 89,6 a 94,7% de los pacientes. Respuesta clínica completa se alcanzó en 50,7% de pacientes en el grupo A, 28,0% en el grupo B y 40,3% en el grupo C. Entre los pacientes planificados para mastectomía, 21,7%; 16,7%; y 27,0% (para los grupos A, B y C respectivamente) lograron realizarse cirugía conservadora de mama después de la terapia sistémica neoadyuvante. 2 pacientes (2,7%, brazo B) experimentaron disfunción sistólica ventricular izquierda 11 pacientes (4 -5,6%- en el grupo A; 4—5,3%- en el grupo B; y 3 -3,9%- en el grupo C) tuvieron disminuciones en de $\geq 10\%$. Se observó diarrea, alopecia y náuseas en más del 50% de pacientes en todos los brazos. Eventos adversos de por lo menos grado 3: neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. La incidencia de efectos adversos severos fue más alta en el brazo C (35,5%), seguida del brazo A (27,8%) y B (20,0%)</p>



Autor	Objetivo	Diseño	Desenlace
Gianni et al, 2012	Evaluar la eficacia y seguridad de 4 regímenes de tratamientos neoadyuvantes en pacientes mujeres con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, inflamatorio o temprano	<p>Ensayo de fase II de etiqueta abierta (NEOSPHERE)</p> <p>Pacientes con cáncer de mama HER2+ sin tratamiento previo en 4 grupos:</p> <p>Grupo A (104) = Trastuzumab + Docetaxel</p> <p>Grupo B (102) = Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel</p> <p>Grupo C (96) = Trastuzumab + Pertuzumab</p> <p>Grupo D (90) = Pertuzumab + Docetaxel</p>	<p>Respuesta patológica completa:</p> <p>Trastuzumab, Docetaxel y Pertuzumab: 45,8% -IC95%: 36,1 a 55,7-</p> <p>Trastuzumab + Docetaxel: 29,0% -IC95%: 20,6 a 38,5-</p> <p>Docetaxel + Pertuzumab: 24,0% -IC95%: 15,8 a 33,7-</p> <p>Trastuzumab + Pertuzumab: 16,8% -IC95%: 10,3 a 25,3-</p> <p>El grupo Trastuzumab + Pertuzumab presentó una menor frecuencia de efectos adversos que el resto (4% vs 10-17%)</p> <p>El efecto adverso más común de grado 3 o superior fue neutropenia, neutropenia febril y leucopenia</p>

