



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 014-2021

Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 08 junio del 2021

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
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. Mg. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de 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° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo. Lima, junio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, 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° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
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 ...	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	10
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	19
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	19
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	20
X. DISCUSIÓN	20
XI. CONCLUSIONES	21

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El cáncer de mama y los linfomas son unos de los diagnósticos oncológicos de mayor frecuencia realizados a nivel mundial. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente a nivel mundial, representando el 11.7% del total de casos nuevos diagnosticados durante el año 2020. De la misma forma, el linfoma no hodgkin es la décimo primera neoplasia más frecuente diagnosticada en el 2020.
2. En el Perú, según los registros del INEN, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente diagnosticada durante el año 2018. Los pacientes diagnosticados con linfoma no hodgkin representan una cantidad constante de diagnósticos de cáncer al año, pero con una frecuencia menor de casos.
3. Los anticuerpos monoclonales, como el trastuzumab y el rituximab, son medicamentos eficaces y por lo general bien tolerados, y han demostrado impactar positivamente en los pacientes con diagnósticos oncológicos.
4. Trastuzumab subcutáneo cuenta con eficacia y seguridad demostrada en ensayos prospectivos, obteniendo tasa de respuesta, tiempo libre de enfermedad y sobrevida libre de recurrencia similares en comparación con el trastuzumab endovenoso. Representa una alternativa de tratamiento a la aplicación de trastuzumab endovenoso.
5. Rituximab subcutáneo cuenta con seguridad y tolerancia demostrada, obteniendo resultados de tasa de respuesta similares con respecto a la aplicación endovenosa del rituximab en pacientes con linfoma no hodgkin CD20+.
6. Aunque su uso aun es relativamente limitado, las evaluaciones fármaco económicas muestran al trastuzumab subcutáneo como una alternativa con un costo similar a su presentación endovenosa.
7. La aplicación del trastuzumab subcutáneo y del rituximab subcutáneo amerita un considerable menor tiempo que por vía endovenosa, especialmente del rituximab, lo cual disminuiría el riesgo de exposición a infección por covid-19.
8. La aplicación del trastuzumab subcutáneo y el rituximab subcutáneo han sido aprobadas tanto por la FDA como EMA, para su uso en práctica clínica.
9. Concluimos que el trastuzumab subcutáneo y el rituximab subcutáneo, son alternativas de terapia en pacientes en los pacientes con cáncer de mama temprano/avanzado HER2+ y linfoma no hodgkin CD20+.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento de medicina oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación con la aplicación de anticuerpos monoclonales subcutáneos en pacientes con diagnóstico de cáncer.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Trastuzumab subcutáneo y Rituximab subcutáneo
Indicación específica:	Tratamiento oncológico de los pacientes con cáncer de mama y linfoma de células B.
Población	Paciente con diagnóstico de cáncer de mama temprano o avanzado y pacientes con diagnóstico de linfoma de células B.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

En vista que las tecnologías evaluadas son usadas en poblaciones diferentes, se realizan dos preguntas PICO.

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con cáncer de mama temprano/avanzado HER2+ con indicación de trastuzumab en el INEN, ¿Podemos dar tratamiento con trastuzumab por vía subcutánea?

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano/avanzado con expresión HER2, con indicación para recibir trastuzumab.
I	Trastuzumab subcutáneo
C	Trastuzumab endovenoso
O	Sobrevida Tasa de respuesta Tiempo libre de progresión Toxicidad

En los pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin CBGD y folicular cd20+ con indicación de tratamiento con rituximab en el INEN, ¿Podemos dar tratamiento con rituximab por vía subcutánea?

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021
		Versión: V.01

P	Pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin CBGD y linfoma folicular cd20+ con indicación para recibir rituximab.
I	Rituximab subcutaneo
C	Rituximab endovenoso
O	Sobrevida Tasa de respuesta Toxicidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS 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

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 mayo del 2021. Los estudios finalmente obtenidos fueron agrupados en los siguientes apartados para su mejor exposición: Eficacia de trastuzumab subcutáneo en enfermedad temprana, Eficacia de trastuzumab subcutáneo en enfermedad avanzada, Toxicidad del trastuzumab subcutáneo, Eficacia del rituximab subcutáneo y Toxicidad del rituximab subcutáneo.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Interferón alfa		

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboracion: 2021	Versión: V.01

PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>("subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields]) AND ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab s"[All Fields]) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab s"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields])</p> <p>Translations subcutaneous: "subcutaneous"[All Fields] OR "subcutaneously"[All Fields] OR "subcutaneous"[All Fields] rituximab: "rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR "rituximab's"[All Fields] trastuzumab: "trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab's"[All Fields] breast cancer: "breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields] lymphoma: "lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields] OR "lymphomas"[All Fields]</p> <p>Fecha de búsqueda: mayo 2021</p>	12 estudios finalmente incluidos
---------------	---	---

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial.¹

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Globocan 2020 reporta aproximadamente 19,292,789 de casos nuevos durante el año pasado. Se reportó al cáncer de mama como la neoplasia con más frecuencia a nivel mundial, representando el 11.7% del total de casos nuevos diagnosticados durante el año 2020.

De la misma forma, Globocan informa que aproximadamente 544352 personas fueron diagnosticadas con linfoma no hodgkin durante el 2020, ocupando el décimo primer lugar del diagnóstico de cáncer, representando el 2.8% del total de casos.² Estas cifras son similares en el Perú, según los registros del INEN la cantidad de casos diagnosticados de cáncer de mama fueron aproximadamente 1373 durante el año 2018 (la 2da neoplasia más frecuente diagnosticada ese año después del cáncer de cérvix), siendo las cifras similares en años anteriores. Los pacientes diagnosticados con linfoma no hodgkin durante el 2018 fueron aproximadamente 59, una cifra menor que la encontrada en el 2017 (81) y 2016 (72).³

El tratamiento con trastuzumab representa el estándar de atención para el cáncer de mama HER2 positivo.⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷ Trastuzumab es un anticuerpo con un mecanismo de acción mediado por la unión al receptor diana HER2. Este fármaco es administrado cada 3 semanas durante 1 año en pacientes con cáncer de mama temprano, o hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad metastásica. Se administra a 90 min por vía endovenosa durante la primera dosis y si es bien tolerado, administrado como una infusión de 30 minutos para su posterior dosis, con posología ajustada según el peso corporal. Una nueva formulación de trastuzumab subcutáneo, que contiene una dosis fija de 600 mg y recombinante hialuronidasa humana PH-20

Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

² 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. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

³ INEN – Datos epidemiológicos. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

⁴ Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F, and the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (suppl 6): 12–24.

⁵ Cardoso F, Fallowfi eld L, Costa A, Castiglione M, Senkus E, and the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (suppl 6): 25–30.

⁶ Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, and the Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22: 1736–47.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 1. 2012. <http://www.nccn.org> (accessed Feb 11, 2012).

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

(rHuPH-20) como excipiente, administrado cada 3 semanas, se ha desarrollado como una alternativa al régimen endovenoso. rHuPH-20 es una enzima que degrada temporalmente el ácido hialurónico en el intersticio del espacio subcutáneo, aumentando el volumen que se puede administrar por vía subcutánea y ayudando a la entrega de trastuzumab a la circulación.⁸⁻⁹ La administración de la inyección subcutánea de trastuzumab normalmente tarda menos de 5 minutos, permitiendo potenciales beneficios como una mayor comodidad para el paciente, reducción de los tiempos de preparación farmacéutica y la optimización de los recursos médicos.¹⁰ La dosis fija de 600 mg de trastuzumab subcutáneo administrada cada 3 semanas fue determinada por modelos de farmacocinética de datos de un estudio fase 1 que investigó diferentes dosis basadas en el peso.¹¹

Con respecto a los pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin, esta neoplasia corresponde a un grupo diverso de neoplasias linfoproliferativas que son categorizados según el tipo de célula afectada (células B o células T), así como las características clínicas y la tasa de progresión de enfermedad. La mayoría de las personas con un diagnóstico de linfoma no hodgkin tienen un linfoma de células B. Los linfomas de células B más comunes son el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular.¹² Rituximab (MabThera / Rituxan) fue el primer anticuerpo monoclonal terapéutico dentro de la práctica clínica para el tratamiento del cáncer. Diseñado como un anticuerpo monoclonal quimérico, el rituximab se une específicamente al antígeno transmembrana CD20, presente en la superficie celular de los linfocitos pre-B y linfocitos B maduros.¹³ El rituximab ha revolucionado el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de células B y actualmente es el estándar de tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) de células B comunes, linfoma folicular (FL) y linfoma difuso de células B grandes (CBGD), así como leucemia linfocítica crónica (LLC).

Rituximab se formuló inicialmente para administración por infusión endovenosa, con infusiones generalmente administradas durante un período de 1.5-6 horas. La primera infusión suele ser la más larga, para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, siendo las perfusiones posteriores administrado a tasas ligeramente

⁸ Bookbinder LH, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J Control Release* 2006; 114: 230–41.

⁹ Halozyme Therapeutics. HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection) 150 USP units/mL. http://www.hylenex.com/Theme/Hylenex/files/doc_downloads/LBL293-03.pdf (accessed May 23, 2012).

¹⁰ Haller MF. Converting intravenous dosing to subcutaneous dosing with recombinant human hyaluronidase. *Pharm Tech* 2007; 10: 861–64.

¹¹ Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/II trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2012; published online Feb 22. DOI:10.1177/0091270012436560.

¹² Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 Jan 1;101(1):34-41. PMID: 31894937.

¹³ . Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435–45.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

más rápidas. Las reacciones infusionales son presentadas principalmente durante la primera infusión (77%), pero disminuyen sustancialmente con las infusiones posteriores y liberación de citocinas acompañado de hipertensión y broncoespasmo. En los últimos años, un programa de infusión de 90 minutos para la segunda y siguientes infusiones ha demostrado sea factible y seguro.¹⁴⁻¹⁵ Las infusiones endovenosas en sí colocan una considerable carga sobre los pacientes y los sistemas sanitarios, particularmente en los países de ingresos bajos y medios. En estas regiones, los pacientes tienen acceso restringido a los recursos de atención médica necesarios para brindar servicios contra el cáncer.¹⁶⁻¹⁷ Al igual como se expuso con el trastuzumab subcutáneo, una formulación de rituximab contiene la misma molécula que su presentación endovenosa. Administrado de forma subcutánea, requiere menos tiempo (10 minutos la primera aplicación y las siguientes a 5-7 minutos) y menos recursos de administrar logrando muchas ventajas para los pacientes y sistemas de salud, especialmente en los países con escasos recursos. Tal formulación podría mejorar el acceso al tratamiento, en particular donde los recursos sanitarios son limitados, y podría reducir la cantidad de insumos y personal de salud necesitado para la administración del tratamiento de estos anticuerpos monoclonales.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Guías de práctica clínica

La guía americana NCCN, versión 2021.4, publicada en abril del 2021, brinda las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama temprano y avanzado. La guía indica que se puede utilizar trastuzumab por vía subcutánea como alternativa al trastuzumab endovenoso en el escenario neoadyuvante y adyuvante, asociado con quimioterapia por vía endovenosa, siendo parte de los regímenes paclitaxel/trastuzumab, trastuzumab monoterapia, trastuzumab/pertuzumab, docetaxel/carboplatino/trastuzumab (TCH), docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab (TCHP), docetaxel/ciclofosfamida/trastuzumab, adriamicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel/trastuzumab, adriamicina/ciclofosfamida seguido de docetaxel/trastuzumab y adriamicina/ciclofosfamida seguido de

¹⁴ MabThera EU Summary of Product Characteristics. Roche Registration Limited. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Accessed 15 June 2017.

¹⁵ Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2335–40.

¹⁶ MacGrath I. Cancer in low and middle income countries. In: Carballo, M. Probrook, editors. *Health G20: a briefing on health issues for G20 leaders*. Sutton, UK, 2010. p. 58–68. http://www.inctr.org/fileadmin/user_upload/inctr-admin/58-68%20MacGrath_2010%20Final.pdf. Accessed 05 Nov 2016.

¹⁷ Peters DH, Garg A, Bloom G, et al. Poverty and access to health care in developing countries. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1136:161–71.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

docetaxel/trastuzumab/pertuzumab. En enfermedad avanzada, los esquemas de tratamiento también incluyen trastuzumab asociado a pertuzumab, agentes citotóxicos e inhibidores de función hormonal (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y fulvestrant). Al igual como en enfermedad temprana, la guía americana señala que podemos utilizar el trastuzumab subcutáneo como alternativa en enfermedad avanzada.¹⁸ Con respecto al rituximab subcutáneo, la NCCN del año 2021, versión 4, sugiere su uso alternativo en casos de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular, linfoma difuso de células grandes B, linfoma de zona marginal, linfoma del manto, linfomas de alto grado, desórdenes linfoproliferativos post trasplante y enfermedad de Castleman.¹⁹

- b. La guía de la sociedad europea de oncología (ESMO) público en el año 2019 la guía de manejo y tratamiento del cáncer de mama temprano donde reporta las indicaciones correspondientes al tratamiento con trastuzumab.²⁰ La 5ta guía internacional de consensos ESO-ESMO del cáncer de mama avanzado (ABC 5) reporto en el 2020 las indicaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado.²¹ En el mismo año, la guía internacional de consenso ESO-ESMO del cáncer de mama en mujeres jóvenes (BCY4) presento sus indicaciones de tratamiento en esta población particular.²² Ninguna de estas guías incluye entre sus indicaciones la aplicación del trastuzumab subcutáneo como parte del tratamiento. La alternativa de aplicación de trastuzumab subcutáneo tampoco se encuentra incluida en la guía NICE de tratamiento para enfermedad temprana y localmente avanzada (actualizada en el 2018) ni en enfermedad avanzada (actualizada en el 2017).²³⁻²⁴ Con respecto al rituximab subcutáneo, la guía de la sociedad

¹⁸ NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021.Version 4 (NCCN Guideline). April 28th 2021.

¹⁹ NCCN –Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021. Version 4 (NCCN Guideline). May 5th 2021.

²⁰ Ann Oncol (2019); 30: 1194-1220. Authors: F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson and E. Senkus

²¹ Ann Oncol (2020). Authors: F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M. S. Aapro, F. André, C. H. Barrios, J. Bergh, G. S. Bhattacharyya, L. Biganzoli, F. Boyle, M.-J. Cardoso, L. A. Carey, J. Cortés, N. S. El Saghir, M. Elzayat, A. Eniu, L. Fallowfield, P. A. Francis, K. Gelmon, J. Gligorov, R. Haidinger, N. Harbeck, X. Hu, B. Kaufman, R. Kaur, B. E. Kiely, S.-B. Kim, N. U. Lin, S. A. Mertz, S. Neciosup, B. V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, A. Prat, F. Penault-Llorca, H. S. Rugo, G. W. Sledge, C. Thomssen, D. A. Vorobiof, T. Wiseman, B. Xu, L. Norton, A. Costa & E.P. Winer.

²² Ann Oncol (2019) 31(6): 674-696. Authors: S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, A. H. Partridge, O. Abulkhair, H. A. Azim Jr, G. Bianchi-Micheli, M.-J. Cardoso, G. Curigliano, K. A. Gelmon, , N. Harbeck, J. Merschorf, P. Poortmans, G. Pruneri, E. Senkus, T. Spanic, V. Stearns, Y. Wengström, F. Peccatori & O. Pagani.

²³ Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline. Published: 18 July 2018. Available in: www.nice.org.uk/guidance/ng101.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Europea de oncología clínica (ESMO) no menciona como alternativa a la aplicación del rituximab subcutáneo en el tratamiento del linfoma no hodgkin CBGD (2016)²⁵, linfoma folicular (2020)²⁶. La guía NICE²⁷ reconoce el rituximab subcutáneo como alternativa a la administración endovenosa en los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso células grandes B CD20+ asociado a quimioterapia (CHOP), linfomas foliculares estadio III-IV asociado a quimioterapia y linfomas foliculares que han respondido al tratamiento de inducción.

c. Metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos prospectivos

Resumen de evidencia con trastuzumab subcutáneo

Estudios	Población estudiado	Población evaluada	Objetivo estudiado en población	Resultados
HannaH Study	Cancer de mama EC I-III HER2+	Neoady	Tasa de respuesta	SC 45.4% EV 40.7%
SafeHer Study	Cancer de mama EC I-III HER2+	Ady (>) Neoady	Eventos adversos	SC 88% EV 89%
PrefHer Study	Cancer de mama EC I-III HER2+	Ady	Preferencia por pacientes	SC 91.5% EV 6.8%
NIS HerSCin Study	Cancer de mama EC I-III HER2+	Neoady Ady	Neoady Respuesta patológica completa (RPC) Ady Tiempo libre de	RPC 41.5% TLE 92%

²⁴ Advanced breast cancer: diagnosis and treatment Clinical guideline. Published: 23 February 2009. Available in: www.nice.org.uk/guidance/cg81.

²⁵ Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.

²⁶ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90. doi: 10.1093/annonc/mdw400. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Dec 1;28(12):3109. PMID: 27664263.

²⁷ Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection Evidence summary Published: 9 September 2014. nice.org.uk/guidance/esnm46

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo			Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)			Elaboración: 2021	Versión: V.01
			enfermedad (TLE)	
MetaPHER Study	Cancer de mama EC IV HER2+	Avanzado	Sobrevida media libre de progresión Tasa de respuesta	SLPm 18.7 meses TR 75.6%

Eficacia de trastuzumab subcutáneo en enfermedad temprana

Gustavo Ismael publicó el estudio HannaH²⁸, un ensayo fase 3, randomizado, multicéntrico, donde evalúa la eficacia del trastuzumab subcutáneo versus trastuzumab endovenoso como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama estadio I-III. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica. Se incluyeron 299 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grupos, uno recibió 8 ciclos de quimioterapia con trastuzumab endovenoso (8 mg/kg como carga y 6 mg/kg como mantenimiento) y el otro recibió quimioterapia con trastuzumab subcutáneo a dosis de 600 mg hasta completar 12 meses de terapia con el antiHER2 después de la cirugía. La tasa de respuesta patológica fue similar en los pacientes que recibieron el trastuzumab por vía subcutánea (45.4%) y endovenosa (40.7%) (-5% IC, -4 a 13.4). El ratio de la media geométrica entre trastuzumab endovenoso y subcutáneo es de 1.33 (90% IC 1.24-1.44). Este último resultado demuestra que la cantidad de trastuzumab obtenida en sangre fue similar entre ambas formas de presentación. En conclusión, el estudio HannaH demuestra que la presentación subcutánea de administración del trastuzumab no obtuvo diferencias en tasa de respuesta comparado con la forma endovenosa.

Gligorov y su grupo de investigación publicaron el ensayo SafeHer²⁹. Este es un estudio fase III que evaluó la seguridad y tolerabilidad de la aplicación del trastuzumab subcutáneo a dosis de 600 mg cada 3 semanas por 18 ciclos asociado a quimioterapia de elección del investigador en 2573 pacientes con cáncer de mama temprano HER2+ estadio I-IIIC. El 59.7% recibieron trastuzumab subcutáneo mientras que el 31.2% recibió trastuzumab endovenoso. Una pequeña cantidad de pacientes recibieron

²⁸ Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, Pienkowski T, Lichinitser M, Semiglazov V, Melichar B, Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22884505.

²⁹ Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, Al-Sakaff N, Lauer S, Shing M, Pivot X; SafeHer Study Group. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017 Sep; 82:237-246. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.010. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28625777.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

neoadyuvancia (aproximadamente 20 pacientes en ambos grupos). La duración media de respuesta fue de 359 días. Ambos grupos tuvieron un gran porcentaje de eventos adversos (88% vs 89%), aunque solo el 5% llegó a discontinuar el tratamiento por los eventos adversos. El estudio confirma la seguridad y eficacia del trastuzumab subcutáneo.

El estudio PrefHer es un estudio randomizado de 2 cohortes, que incluyó aproximadamente 488 pacientes con cáncer de mama temprano con expresión HER2 post operados y post neoadyuvancia, los cuales fueron agrupados en 2 brazos, la primera cohorte recibió 4 ciclos de trastuzumab subcutáneo cada 3 semanas y posteriormente 4 ciclos de trastuzumab endovenoso cada 3 semanas mientras que la segunda cohorte recibió 4 ciclos de trastuzumab endovenoso cada 3 semanas y posteriormente 4 ciclos de trastuzumab subcutáneo. El análisis final reportó que después de 36 meses de seguimiento la primera cohorte tuvo una tasa libre de recurrencia de 89.9% y la segunda cohorte 91.1%. Solo un paciente tuvo un evento cardíaco serio. De esta forma el estudio concluye la seguridad y eficacia del uso de trastuzumab subcutáneo.³⁰

El ensayo NIS HerSCin, un estudio alemán, evaluó la efectividad de la aplicación subcutánea del trastuzumab. Incluyó pacientes con cáncer de mama temprano con expresión HER2 de 135 hospitales, desde el 2013 hasta el 2018. Se reclutaron 265 pacientes en el escenario neoadyuvante y 605 pacientes en el escenario adyuvante. El objetivo primario de la neoadyuvancia fue la respuesta patológica completa, la cual fue obtenida, alcanzando un 41.5%. El objetivo primario del escenario adyuvante fue tiempo libre enfermedad después de 2 años de seguimiento, el cual llegó al 92%. Los resultados de seguridad fueron comparables con los resultados de estudios previos. El estudio concluyó que la efectividad y la seguridad del trastuzumab subcutáneo fue comparable a la data de tratamiento con trastuzumab endovenoso.³¹

Miriam Van den Nest y colaboradores realizaron una búsqueda en la Biblioteca Cochrane y MEDLINE de los artículos publicados hasta mayo del 2018 en Inglés o alemán. Además, realizaron búsquedas en ClinicalTrials.gov para identificar estudios no publicados. Identificaron tres ensayos controlados aleatorios que cumplían los criterios de elegibilidad, incluyendo 1003 pacientes. Encontraron evidencia de tasas de recurrencia similares (20.05% vs 18%, HR 0.88, IC 95% = 0.62-1.27) y tasas de mortalidad (10% vs 8%, HR 0.76, IC 95% = 0.44-1.32) después de 1.7 años para los pacientes que recibieron trastuzumab endovenoso y pacientes que reciben trastuzumab subcutáneo. Los resultados fueron de igual forma similares después de

³⁰ Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, Sánchez Muñoz A, Machackova Z, Osborne S, Gligorov J; PrefHer Study Group. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer*. 2017 Nov; 86:82-90. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.019. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28963915.

³¹ Schmidt M, KÜmmel S, Ruf-Doerdelmann A, Distelrath A, Wacker J, Schmatloch S, Busch-Liles S, LÜdtke-Heckenkamp K. Neo-adjuvant and/or Adjuvant Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®) in Patients with Early HER2-positive Breast Cancer: Real World Data from a German Observational Study - (NIS HerSCin). *Anticancer Res*. 2021 Jan;41(1):485-496. doi: 10.21873/anticancer.14799. PMID: 33419847.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

3.3 años. Los pacientes con trastuzumab subcutáneo reportaron más eventos adversos que los pacientes con trastuzumab endovenoso (62.6% vs 54%), principalmente por la diferencia de frecuencia de eventos por reacciones transfusionales, siendo estos más frecuentes con el trastuzumab subcutáneo. La evidencia de estos hallazgos fue de fuerza moderada. Sin embargo, más del 85% de los pacientes prefería trastuzumab subcutáneo sobre endovenoso. La revisión concluye que los resultados de los estudios indican una eficacia similar entre las dos vías de administración.³²

Eficacia de trastuzumab subcutáneo en enfermedad avanzada

La eficacia de trastuzumab subcutánea también fue evaluada en enfermedad avanzada con expresión HER2. El estudio MetaPHER evaluó la combinación de trastuzumab subcutáneo con pertuzumab y docetaxel endovenoso como terapia de primera línea en un brazo único de pacientes con cáncer de mama avanzado. Los objetivos principales eran seguridad y eficacia. 276 pacientes fueron incluidos y después de un tiempo de duración de 27 meses el tiempo medio libre de progresión fue 18.7 meses y la tasa de respuesta fue 75.6%. El estudio concluyó que la aplicación de trastuzumab subcutáneo con pertuzumab y docetaxel endovenoso ofrece resultados similares a los obtenidos con la aplicación de trastuzumab endovenoso.³³

Toxicidad del trastuzumab subcutáneo

El estudio HannaH reportó que la incidencia de eventos adversos grado III-V fueron similares entre los pacientes que recibieron quimioterapia con trastuzumab endovenoso y subcutáneo, siendo los más frecuentes reportados: neutropenia, leucopenia y neutropenia febril. El estudio concluyó que el trastuzumab subcutáneo es eficaz y tiene un perfil tóxico manejable.⁷ El 88.7% de pacientes del estudio SafeHer experimentó eventos adversos, de los cuales el 5% llegó a discontinuar la medicación. El 23.2% experimentó eventos > grado II, de los cuales se reportó 0.9% de desórdenes cardíacos, incluyendo falla cardíaca congestiva (0.3%). Como era de esperarse, hubo mayor cantidad de eventos adversos durante la aplicación de quimioterapia.⁸ Por otro lado, el estudio PrefHer reportó solo un paciente con evento adverso cardíaco, del total de 488 pacientes que incluyeron en el estudio.⁹ En el escenario avanzado, el estudio MetaPHER reportó un perfil tóxico caracterizado por diarrea, alopecia y astenia. Los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril e hipertensión. No hubo muertes de origen cardíaco y la fracción de eyección ventricular izquierda fue estable durante el tiempo.¹²

³² Van den Nest M, Glechner A, Gold M, Gartlehner G. The comparative efficacy and risk of harms of the intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: a rapid review. *Syst Rev.* 2019 Dec 11;8(1):321. doi: 10.1186/s13643-019-1235-x. PMID: 31829250; PMCID: PMC6905114.

³³ Kuemmel S, Tondini CA, Abraham J, Nowecki Z, Itrych B, Hitre E, Karaszewska B, Juárez-Ramiro A, Morales-Vásquez F, Pérez-García JM, Cardona-Huerta S, Monturus E, Sequi M, Restuccia E, Benyunes M, Martín M. Subcutaneous trastuzumab with pertuzumab and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: Final analysis of MetaPHER, a phase IIIb single-arm safety study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Mar 21. doi: 10.1007/s10549-021-06145-3. Epub ahead of print. PMID: 33748921.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Evaluación económica

Rojas y cols. publicaron en 2020 un análisis de minimización de costos de la administración de trastuzumab SC versus EV en pacientes chilenas con cáncer de mama temprano HER2 positivo.³⁴ El análisis incluyó los costos médicos directos e indirectos asociados con la preparación y administración de trastuzumab y también los costos debidos a reacciones adversas graves y costos no médicos que ocurrieron durante el curso total del tratamiento de 18 ciclos. El modelo estimó que el costo total del tratamiento EV fue de USD 83.309 por paciente en comparación con USD 77.068 por paciente para tratamiento SC, siendo el costo anual por paciente del tratamiento con la formulación SC en USD 6.241 menor que para la EV.

O'Brien y cols. publicaron en 2019 un análisis de minimización de costos del tratamiento con trastuzumab EV o SC en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en Irlanda.³⁵ A lo largo de un curso de tratamiento completo de 17 ciclos, el tiempo promedio de trabajo del profesional sanitario activo ahorrado se acumula en un promedio de 16.78 horas, con un ahorro de costos directo estimados de € 1609.99 con la aplicación del trastuzumab subcutáneo.

Lopez-Vivanco³⁶ y cols. publicaron en 2017 un análisis de minimización de costos del tratamiento con trastuzumab EV o SC en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en España. Realizaron un estudio prospectivo, observacional con objetivo de estimar el tiempo y movimiento del personal sanitario en tres centros españoles. Se calculó el tiempo del personal como la suma media de los tiempos de las tareas relacionadas con trastuzumab SC y EV durante 154 administraciones (80 EV y 74 SC), y se estimaron los costos del personal basados en los sueldos españoles promedio. Para estos centros, la transición de trastuzumab EV a SC condujo a una reducción del 50% en el tiempo de del personal sanitario activo por ciclo (27,2 min [IC 95%: 21,8 a 32,6] frente a 13,2 min [IC 95%: 8,9 a 17,5]). Los costos directos estimados totales fueron € 29.432 y €28.452 para la administración EV y SC, respectivamente; representando un ahorro estimado de € 980 en un ciclo de tratamiento completo.

Resumen de evidencia con rituximab subcutáneo

³⁴ Rojas L, Muñoz S, Medina L, et al. Cost-minimization analysis of versus intravenous trastuzumab administration in Chilean patients with HER2-positive early breast cancer. PLoS One. 2020;15(2):e0227961. doi: 10.1371/journal.pone.0227961

³⁵ O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, et al. Cost Minimization Analysis of Intravenous or subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients with HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. Clin Breast Cancer. 2019;19(3): e440-e451. doi: 10.1016/j.clbc.2019.01.011.

³⁶ Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2017;19(12):1454-1461. doi:10.1007/s12094-017-1684-4.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo			Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
Estudios	Población evaluada	Objetivo estudiado en población	Resultados
SABRINA Study	linfoma folicular grado 1, 2 o 3 A no tratados	Tasa de respuesta	SC 84.4% EV 84.9%
MabEase Study	LNH CBGD cd20+ no tratados	Tasa de respuesta	SC 50.6% EV 42.4%
SAWYER Study	LLC no tratados	Media geométrica de la concentración post 5 ciclo	SC 97.5 EV 61.5 Media Geometrica 1.53

Eficacia de rituximab subcutáneo

El estudio SABRINA³⁷ es un ensayo randomizado, fase 3 que incluyó 410 pacientes provenientes de 113 centros de 30 países diferentes. Los pacientes tenían diagnóstico de linfoma folicular grado 1, 2 o 3 A, con ECOG 0-2, con una expectativa de vida mayor de 6 meses y estudios laboratoriales adecuados. Los pacientes se dividieron en 2 grupos, el primero recibió rituximab endovenoso y el segundo rituximab subcutáneo, ambos asociados a quimioterapia: 6 cursos de CHOP y 8 cursos de CVP. El objetivo principal del estudio fue evaluar la respuesta global. 205 pacientes recibieron quimioterapia con rituximab subcutáneo y 205 recibieron quimioterapia con rituximab endovenoso. La respuesta general al final fue 84.9% (95% IC 79.2–89.5) en el grupo de rituximab endovenoso y 84.4% (78.7–89.1) en el grupo subcutáneo. Se concluyó que el rituximab endovenoso y subcutáneo tuvieron perfiles de eficacia y seguridad similares. La administración subcutánea no compromete la actividad anti-linfoma del rituximab.

El estudio MabEase³⁸ evaluó la eficacia, seguridad y satisfacción de los pacientes con rituximab subcutáneo asociado a quimioterapia (CHOP) como primera línea de terapia

³⁷ Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Boehnke A, Berge C, Genevray M, Zharkov A, Dixon M, Brewster M, Barrett M, MacDonald D. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Jun;4(6):e272-e282. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30078-9. Epub 2017 May 2. PMID: 28476440.

³⁸ Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, Rueda A, Tani M, Turgut M, Osborne S, Smith R, Pfreundschuh M. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica.* 2017 Nov;102(11):1913-1922. doi: 10.3324/haematol.2017.173583. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28935843; PMCID: PMC5664395.

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

en pacientes con linfoma difuso de células B. El objetivo del estudio también fue la tasa de respuesta. 378 pacientes recibieron rituximab subcutáneo y 194 rituximab endovenoso. La tasa de respuesta completa fue 50.6% y 42.2% para los pacientes con rituximab subcutáneo y endovenoso, respectivamente. Luego de 3 años de seguimiento, la media de tiempo libre de progresión y la media de supervivencia global aún no habían sido alcanzadas. Se realizaron cuestionarios de satisfacción de la administración de rituximab, evaluando variables como “el impacto en las actividades diarias”, “conveniencia” y “satisfacción”. En general, los resultados de los cuestionarios de satisfacción fueron similares entre ambos grupos, determinando una mejoría notable de estas variables con la aplicación del rituximab subcutáneo. El tiempo medio de administración y el tiempo de hospitalización fue menor con la administración de trastuzumab subcutáneo. La administración de rituximab subcutáneo y endovenoso tuvo similar eficacia y seguridad, con menos tiempo de hospitalización y mejora de la satisfacción del paciente con el tratamiento.

El ensayo SAWYER fue un estudio de no inferioridad fase 1b, abierto, aleatorizado, controlado, de 68 centros en 19 países de Europa, América del Norte, América del Sur y Australia. Fueron aleatorizados para recibir rituximab 1600 mg subcutáneo o rituximab intravenoso 500 mg/m² más fludarabina y ciclofosfamida cada 4 semanas hasta seis ciclos. El criterio de valoración principal fue concentración sérica mínima en el ciclo cinco, con un margen de no inferioridad de 0.8 para la relación media geométrica ajustada de la dosis subcutánea a la intravenosa. 176 pacientes fueron incluidos para recibir rituximab subcutáneo (n = 88) o rituximab intravenoso (n = 88). Con la mediana de seguimiento de 13.9 meses para los pacientes del grupo subcutáneo y 14.1 meses para pacientes en el grupo endovenoso. En el ciclo cinco, la media geométrica de la concentración en suero de los pacientes que recibieron rituximab subcutáneo no fue inferior a la de los pacientes que recibieron rituximab endovenoso (97.5 µg/mL vs 61.5 µg/mL), alcanzando una media geométrica ajustada de 1.53 (90% IC 1.27–1.85). Este resultado indica que los pacientes alcanzaron concentraciones similares de concentraciones séricas de rituximab, administrado por vía endovenosa y subcutánea.

Toxicidad del rituximab subcutáneo

En el estudio SABRINA la frecuencia de los eventos adversos fue similar en ambos grupos (95% en el grupo endovenoso y 96% en el grupo subcutáneo). De la misma forma, la frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior también fue similar en ambos grupos (55% vs 56%). El evento adverso más frecuentes fue neutropenia (21% en el grupo de rituximab endovenoso y 26% en el grupo de rituximab subcutáneo). El 34% de pacientes que recibieron rituximab endovenoso y el 37% de pacientes que recibieron rituximab subcutáneo presentaron eventos adversos severos. Se produjeron reacciones relacionadas con la administración del rituximab en el 35% de pacientes del grupo endovenoso y el 48% del grupo subcutáneo (principalmente reacciones locales, grado 1 o 2, en el lugar de la inyección). El estudio MabEase, los eventos adversos grado ≥3 (subcutáneos 58.3%; intravenosos 54.3%) y los eventos adversos relacionados con la administración (ambos grupos 21%) fueron similares entre los brazos. Las reacciones en el lugar de la aplicación de la inyección fueron más frecuentes con el rituximab subcutáneo (5.7% frente a 0%, respectivamente).

La notificación de eventos adversos en el estudio SAWYER fue similar entre la administración subcutánea y grupos endovenosos (96% vs 91%) mientras que los eventos adversos grado ≥3 también fueron similares (69% vs 71%). Los eventos

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

adversos más comunes grado 3 o superior fueron: neutropenia (56%) en el grupo subcutáneo y 52% en el grupo endovenoso; el evento adverso grave más común fue la neutropenia febril (11% vs 4%). Las reacciones relacionadas con la administración fueron en el 44% pacientes que recibieron rituximab subcutáneo y el 45% de pacientes que recibieron la dosis intravenosa. Más pacientes notificaron reacciones cutáneas locales después de rituximab subcutáneo (42%) que después de rituximab intravenoso (2%); la mayoría de estas reacciones fueron de grado 1 o 2.

Evaluación económica

Un informe fármaco-económico evaluó la aplicación de rituximab subcutáneo en 23 pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin CD20+. Los pacientes tenían una edad media de 64 años (+/-12), 56.5% eran hombres, la dosis media por paciente fue 683.48 mg en el grupo que recibió rituximab subcutáneo, mientras que los pacientes que recibieron rituximab por vía subcutánea alcanzaron una dosis total de 64 ciclos, con una media de 2.78 ciclos por paciente. Como dato interesante, los pacientes que recibieron el rituximab por vía endovenosa tuvieron un gasto por administración de 42.194.36€. Los resultados obtenidos fueron que el gasto total de la aplicación de rituximab por vía subcutánea fue de 103.561.61€, y se determina que, si se hubiese administrado el rituximab endovenoso en todos los casos, el costo ascendería hasta 117.537.62€, ahorrándose aproximadamente 13.976.01€.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Tanto el rituximab subcutáneo como el trastuzumab subcutáneo se encuentran disponibles en el Perú.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Cada ampolla de trastuzumab subcutáneo viene en una sola presentación, a una dosis de 600 mg, teniendo un costo de 9710 nuevos soles. Mientras que el costo de cada ampolla de rituximab subcutáneo también viene en una sola presentación, a dosis de 1400 mg, teniendo un precio de 8800 nuevos soles.

Medicamento	Presentación	Costo unitario	# de Ciclos	Costo total del tratamiento
Trastuzumab subcutáneo en enfermedad temprana	600 mg	S/ 9,710.00	18 ciclos	S/ 174,780.00
Rituximab subcutáneo en LNH CBGD y LF de alto grado	1400 mg	S/ 8,800.00	6 ciclos	S/ 52, 800.00
Rituximab subcutáneo en	1400 mg	S/ 8,800.00	12 ciclos	S/ 105, 600.00

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
LNH folicular de bajo grado			

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
Rituximab subcutáneo	Aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con linfoma	Aprobado por EMA para el tratamiento de pacientes con linfoma

TECNOLOGÍA	INDICACIONES PROBADAS	
	FDA	EMA
Trastuzumab subcutáneo	Aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado.	Aprobado por EMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

X. DISCUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales han demostrado ofrecer un importante beneficio en los pacientes con cáncer de mama con expresión HER2 y linfomas no hodgkin. Sin embargo, el tiempo de administración, los insumos utilizados y el tiempo de hospitalización empleado ha llevado a que se creen alternativas de terapia como es el caso de las formas subcutáneas del rituximab y el trastuzumab.

Si bien no existen metaanálisis o revisiones sistemáticas, existen ensayos prospectivos randomizados que comparan la administración subcutánea y endovenosa del trastuzumab y el rituximab. Con respecto, al trastuzumab subcutáneo, el estudio HannaH, el estudio SafeHer y el estudioNIS HerSCin demostraron la similar eficacia y seguridad de la aplicación de trastuzumab subcutáneo en comparación con el trastuzumab endovenoso. Algo que llama la atención, es la preferencia de los pacientes por la administración subcutánea por encima de la administración endovenosa. El estudio PrefHer demostró que la mayoría de pacientes prefirió la aplicación subcutánea del trastuzumab en comparación con la vía endovenosa (91.5% vs 6.8%). Además, remarcamos el contexto particular que tenemos por pandemia

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

COVID-19, donde el menor tiempo de administración de un medicamento permite un menor tiempo de exposición del paciente y el personal de salud a la infección por COVID-19. Otro punto importante es el análisis económico, estudios fármaco-económicos compararon la aplicación subcutánea y endovenosa del trastuzumab, demostrando costos similares entre ambas aplicaciones. Un análisis en un país de América Latina demostró USD 83.309 en trastuzumab endovenoso versus USD 77.068 en trastuzumab subcutáneo; mientras que un análisis europeo demostró que el costo de la aplicación de trastuzumab endovenoso alcanzaron € 29.432 y trastuzumab subcutáneo € 28.452. Si bien, como se señaló, no existen metaanálisis o revisiones sistemáticas, existe evidencia prospectiva y fármaco-económica que sustenta el uso de trastuzumab por vía subcutánea.

Con respecto a la aplicación subcutánea del rituximab, el ensayo SABRINA y el estudio MabEase encontraron seguridad y beneficio en respuesta con el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin CBGD y folicular. De la misma forma, el estudio SAWYER encontró que la cantidad de rituximab encontrada en plasma fue similar con la aplicación endovenosa y subcutánea en los pacientes con LLC. Se debe remarcar que, si bien existe que prueba un impacto positivo con la aplicación de rituximab subcutánea, la cantidad de esta evidencia es limitada. La guía NCCN recomienda como alternativa la aplicación de rituximab subcutáneo en varios escenarios por extrapolación de los resultados de los estudios presentados. Sin embargo, la evidencia revisada de tratamiento con rituximab subcutáneo se dio en la población de pacientes con linfoma no hodgkin DCGB y folicular (el estudio SAWYER solo determinó la concentración sérica de rituximab en pacientes con LLC), mientras que, en otros tipos de linfomas no hodgkin de células B, no se encontró estudios de eficacia o seguridad. También debemos señalar que el tiempo de aplicación disminuye significativamente con la administración de rituximab subcutánea (menos de 10 minutos) sin una toxicidad marcadamente incrementada. Recordamos que nuestro contexto actual de pandemia por covid-19 hace el tiempo de administración como un factor importante que disminuiría el riesgo de exposición al personal de salud y a los pacientes de forma significativa.

En reunión con los médicos oncólogos correspondientes a la especialidad, se definió la aplicación de trastuzumab subcutáneo y rituximab subcutáneo como una alternativa que debería encontrarse accesible para el tratamiento de los pacientes con diagnósticos de cáncer de mama con enfermedad temprana HER2, enfermedad avanzada HER2 y linfomas no hodgkin CD20+ DCGB y folicular.

XI. CONCLUSIONES

- 1) El uso de anticuerpos monoclonales (trastuzumab y rituximab) ha tenido un impacto positivo en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano y avanzado con expresión HER2 y diagnóstico de linfoma no hodgkin CD20+.
- 2) Trastuzumab subcutáneo cuenta con eficacia y seguridad demostrada en ensayos prospectivos, obteniendo tasa de respuesta, tiempo libre de enfermedad y sobrevida libre de recurrencia similares en comparación con el trastuzumab endovenoso. Representa una alternativa de tratamiento a la aplicación de trastuzumab endovenoso en pacientes con cáncer de mama HER2+.
- 3) Rituximab subcutáneo cuenta con seguridad y tolerancia demostrada, obteniendo resultados de tasa de respuesta similares con respecto a la

Revisión Rápida N° 014-2021. Tratamiento con rituximab y trastuzumab subcutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 014-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

aplicación endovenosa del rituximab en pacientes con linfoma no hodgkin CD20+.

- 4) Aunque su uso aun es relativamente limitado, las evaluaciones fármaco económicas muestran al trastuzumab subcutáneo como una alternativa con un costo similar a su presentación endovenosa.
- 5) La aplicación del trastuzumab subcutáneo y del rituximab subcutáneo amerita un considerable menor tiempo que por vía endovenosa, especialmente del rituximab, lo cual disminuiría el riesgo de exposición a infección por covid-19.
- 6) Concluimos que el trastuzumab subcutáneo y el rituximab subcutáneo, son alternativas de terapia en pacientes con cáncer de mama temprano/avanzado HER2+ y linfoma no hodgkin CD20+ DCBG y folicular.