



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



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

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 001-2022

**Trastuzumab asociado a quimioterapia en
pacientes con cáncer de mama avanzado
con expresión HER-2 que progresaron a una
primera línea con
trastuzumab/quimioterapia**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 14 de enero del 2022



Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 001-2022 Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia. Lima, enero de 2022.

Correspondencia:

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

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

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

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	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	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	12
VIII.	RESUMEN DE COSTOS	12
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	12
X.	DISCUSIÓN.....	13
XI.	CONCLUSIONES	14

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- En nuestro país, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada, según los registros diagnósticos realizados por el INEN sobre los casos nuevos de cáncer en ambos sexos durante el periodo 2009-2018 y Globocan, que reporta que el cáncer de mama representa el 9.6% del total de diagnósticos de cáncer durante el año 2020.
- El HER-2 es una proteína transmembrana celular, cuya activación desencadena una cascada molecular que promueve el desarrollo del cáncer. El conocimiento de la vía del HER-2 llevó al desarrollo de agentes que bloqueen esta proteína en las diferentes líneas de tratamiento, entre ellos el trastuzumab. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor produciendo la atracción de células inmunes a los sitios tumorales y la inhibición de las vías MAPK y PI3K/AKT, lo que conduce a un aumento de la detención del ciclo celular y a la supresión del crecimiento y la proliferación celular.
- El empleo de trastuzumab está aprobado por las agencias regulatorias internacionales (FDA, EMA) y es parte de las opciones de tratamiento recomendadas por las guías internacionales (NCCN, ESMO, NICE).
- Se realizó una búsqueda sistemática (MEDLINE y COCHRANE), con lo cual se evaluaron diversas revisiones sistemáticas/metaanálisis, de las cuales seleccionamos 4 de especial interés. Balduzzi determinó que la asociación de trastuzumab-quimioterapia mejoró significativamente la SLP (HR 0.72, IC 0.59-0.88, $p=0.001$) y la TRO (RR 1.70, IC 95% 1.16-2.49, $P = 0.006$) más allá de la progresión a una primera línea con trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab no mejoró significativamente la SG más allá de la progresión ($p = 0.27$). No hubo mayor toxicidad hematológica con significancia estadística en los pacientes que recibieron trastuzumab. Sin embargo, se reportó un incremento del riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, $p = 0.0009$) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, $P = 0.006$). De forma similar, Mantarro determinó que la cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3.68% de pacientes con cáncer de mama avanzado que usaron trastuzumab en líneas subsiguientes de terapia. Mannocci realizó una revisión sistemática donde evaluó la eficacia de diferentes esquemas en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo, determinando que la combinación trastuzumab-capecitabina alcanzó el mayor tiempo libre de progresión (30.33 semanas), seguido de trastuzumab-vinorelbine (19.57 semanas).
- La experiencia del INEN reporta que 197 pacientes recibieron trastuzumab, de los cuales 87 pacientes recibieron el trastuzumab en segunda línea asociada a taxanos y 33 pacientes recibieron trastuzumab en tercera línea. En general, el empleo de trastuzumab fue seguro en la población tratada. Un paciente presentó anafilaxia grado III, 2 pacientes anafilaxia grado I, 1 paciente disfunción ventricular grado II, 1 paciente rash cutáneo grado IV, 1 paciente rash cutáneo grado II, 1 paciente astenia grado I, 1 cefalea grado III y 2 pacientes dolor osteomuscular grado II.
- La presente evaluación fue discutida con el Departamento de Medicina y el Comité farmacoterapéutico, quienes estuvieron de acuerdo con el beneficio

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

reportado en la evidencia, discutiéndose también la necesidad de adaptación a la evidencia presente y a la accesibilidad a los medicamentos disponibles para intentar optimizar la secuenciación de los diferentes tipos de tratamiento en los pacientes con cáncer de mama avanzado con HER-2 positivo. Se concluye aprobar el empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia más allá de la progresión en primera línea con trastuzumab-quimioterapia.

II. ANTECEDENTES

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

III. DATOS DE LA SOLICITUD

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

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron a una 1era línea de tratamiento con trastuzumab/quimioterapia, ¿cuál es la eficacia y seguridad de trastuzumab asociado a quimioterapia en líneas subsecuentes de tratamiento?

P	Pacientes con diagnóstico cáncer de mama avanzado con expresión HER2 que progresaron a una 1era línea de tratamiento con trastuzumab/quimioterapia
I	Trastuzumab-Quimioterapia

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

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

C	Quimioterapia
O	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión (SLP) - Supervivencia global (SG) - Toxicidad (T) - Calidad de vida

b. RECOLECCIÓN DE MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre

Bases de datos: Medline (Ingresado a través de Pubmed) y COCHRANE

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

Términos de Búsqueda

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

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Trastuzumab – Quimioterapia más allá de Primera Línea de Cáncer de mama Avanzado HER-2 positivo		

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022 Versión: V.01

COCHRANE	Search: (([mh "breast cancer"] OR "breast cancer":ti,ab OR [mh "breast neoplasms"]) AND ([mh trastuzumab] OR trastuzumab:ti,ab))	Artículos Encontrados: 205 publicaciones RS/MAIncluidos: 04
PUBMED	Search: ((breast cancer [MeSH Terms] OR breast cancer[Tiab]) AND (trastuzumab[MeSH Terms] OR trastuzumab[Tiab])) ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast cancer"[Title/Abstract]) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[Title/Abstract]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Según el reporte de Globocan del 2020 el cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada durante el 2020.² En nuestro país, los registros reportados por el INEN sobre los casos nuevos diagnosticados durante el periodo 2009-2018, ubican al cáncer de mama como la segunda neoplasia más frecuentemente diagnosticada, con 1373 casos nuevos durante el 2018.³ Globocan reporta que el 9.6% del total de casos por cáncer correspondían a cáncer de mama.

Durante la última década, diversos estudios han evaluado agentes que potencialmente puedan impactar positivamente en la evolución de las pacientes con cáncer de mama. El HER-2 es una proteína transmembrana celular, cuya activación desencadena una cascada molecular promoviendo la disminución de la apoptosis, aumento de la proliferación celular, angiogénesis y desarrollo del microambiente tumoral.⁴ El conocimiento de la vía del HER-2 en el desarrollo del cáncer de mama llevo al desarrollo de agentes que bloqueen esta proteína. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína HER-2. Uno de los principales mecanismos de acción del trastuzumab es atraer células inmunes a los sitios tumorales con sobreexpresión HER-2, mediante un mecanismo denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁵ Otro mecanismo de acción conocido es la inhibición de las vías MAPK y

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.

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

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

⁵ Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol. 2012 Jun 18;2:62. doi: 10.3389/fonc.2012.00062. PMID: 22720269;

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia

Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión: V.01

PI3K/AKT, lo que conduce a un aumento en la detención del ciclo celular y a la supresión del crecimiento y la proliferación celular.⁶ La eficacia y seguridad del trastuzumab ha sido evaluado en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado con sobreexpresión o amplificación del HER-2, mejorando la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) con una limitada toxicidad.⁷⁻⁸⁻⁹ El objetivo de esta evaluación de tecnología sanitaria es determinar la seguridad y eficacia de la combinación trastuzumab-quimioterapia más allá de la progresión en primera línea de tratamiento.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO)

“ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer” sugiere que la terapia con agentes anti-HER2 es el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivos. Sugiere la aplicación de agentes más allá de la progresión, como DM-1, lapatinib asociado a capecitabina y trastuzumab deruxtecan. La guía sugiere que, si todos los agentes han sido utilizados, son inaccesibles o están contraindicados; el empleo de trastuzumab más allá de la progresión debe considerarse [III A].¹⁰

- La guía americana “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN)

“NCCN Guidelines – Breast cancer” sugiere la aplicación de trastuzumab asociado a quimioterapia más allá de la progresión. Recomienda la asociación de trastuzumab con docetaxel o asociado con vinorelbine, trastuzumab asociado con paclitaxel con o sin

PMCID: PMC3376449.

⁶ Ruiz-Saenz A, Dreyer C, Campbell MR, Steri V, Gulizia N, Moasser MM. HER2 Amplification in Tumors Activates PI3K/Akt Signaling Independent of HER3. *Cancer Res.* 2018 Jul 1;78(13):3645-3658. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0430. Epub 2018 May 14. PMID: 29760043; PMCID: PMC6779043.

⁷ Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2014 Apr;23(2):128-136. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.011. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24360619; PMCID: PMC4466908.

⁸ Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs.* 2016 Apr;30(2):75-86. doi: 10.1007/s40259-016-0162-9. PMID: 26892619.

⁹ Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician.* 2010 Jun 1;81(11):1339-46. PMID: 20521754.

¹⁰ ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. October, 2021.

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

carboplatino, trastuzumab asociado a capecitabina y trastuzumab asociado con otros agentes (Categoría IIA).¹¹

- NICE. Managing advanced breast cancer.

“NICE. Managing advanced breast cancer” sugiere el uso de trastuzumab como opción de tratamiento para pacientes con tumores con expresión HER2 positivo que han recibido al menos 02 regímenes de quimioterapia previa.¹²

b. Revisiones sistemáticas/Metaanálisis

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO
Trastuzumab/QT	Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. ¹³	<p>Revisión sistemática.</p> <p>Objetivo: Evaluar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en relación con el tipo de régimen administrado y la línea de terapia en cáncer de mama HER-2 +.</p> <p>Trastuzumab no mejoro significativamente la SG (p=0.27).</p> <p>Trastuzumab mejoro la SLP más allá de la progresión (HR 0.72, IC 0.59-0.88, p=0.001).</p> <p>Trastuzumab mejoro la TR más allá de la progresión (RR 1.70, IC 95% 1.16-2.49, P = 0.006).</p>

¹¹ NCCN Guidelines. Version 1. 2022.

¹² NICE. Managing advanced breast cancer. September, 2021.

¹³ Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 12;2014(6):CD006242. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2. PMID: 24919460; PMCID: PMC6464904.

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022 Versión: V.01

Trastuzumab/QT	Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. ¹⁴	Revisión sistemática. El objetivo principal fue la frecuencia de eventos cardiotoxicos severos hasta 3 a de iniciada la terapia con trastuzumab. Cardiotoxicidad severa ocurrió en el 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de la población con enfermedad metastásica. En enfermedad avanzada, la cardiotoxicidad severa fue 3.68% cuando trastuzumab fue usado más allá de la progresión.
Trastuzumab/QT	Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. ¹⁵	Revisión sistemática. El objetivo principal fue la evaluación de diferentes esquemas de tratamiento con trastuzumab más allá de la progresión a primera línea. El tiempo de progresión fue 23.66 semanas (desviación estándar, 4.37) y la mediana fue de 26 semanas (rango, 13-39) en la población estudiada. Trastuzumab + capecitabine alcanzaron un tiempo de progresión de 30.33 semanas. Trastuzumab + vinorelbine demostró una mediana de tiempo de progresión de 19.57 semanas.

Balduzzi y colaboradores¹³ publicaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en relación con el tipo de régimen coadministrado y la línea de terapia en mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo. Se evaluó los ensayos clínicos randomizados (ECAs) en las bases de datos CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal and ClinicalTrials.gov (hasta enero 2013). La revisión encontró 07 ECAs, incluyendo 1497 pacientes. En 04 estudios, trastuzumab se

¹⁴ Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, Negri E, Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. Intern Emerg Med. 2016 Feb;11(1):123-40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712595.

¹⁵ Mannocci A, De Feo E, de Waure C, Specchia ML, Gualano MR, Barone C, Ricciardi W, La Torre G. Use of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer beyond disease progression: a systematic review of published studies. Tumori. 2010 May-Jun;96(3):385-91.

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia

Código: **UFETS-INEN.RR N° 001-2022**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión: V.01

administró con quimioterapia, 02 estudios dieron trastuzumab + bloqueo hormonal y 01 estudio dio trastuzumab + lapatinib. 05 de 07 estudios incluyeron mujeres tratadas con trastuzumab dado como 1era línea y 02 estudios trastuzumab más allá de la progresión.

En la población general, el HR combinado para SG y SLP favoreció los regímenes que contienen trastuzumab, obteniendo un HR de 0.82 (IC 95%, 0.71-0.94, $p = 0.004$) y un HR de 0.61 (IC 95%, 0.54-0.70, $p < 0.00001$), respectivamente. Trastuzumab mejoro SG en primera línea (HR 0.79, IC 95% 0.67-0.94, $p = 0.006$), sin embargo, no mejoro significativamente SG más allá de la progresión ($p = 0.27$). Trastuzumab alcanzo a mejorar la SLP durante primera línea (HR 0.56, IC 0.49-0.65, $p < 0.00001$) y más allá de la progresión (HR 0.72, IC 0.59-0.88, $p = 0.001$). No hubo heterogeneidad entre los subgrupos de los estudios ($I^2=0\%$). Trastuzumab mejoro la TR en primera línea (RR 1.57, IC 95% 1.34-1.84, $P < 0.00001$) y más allá de la progresión (RR 1.70, IC 95% 1.16-2.49, $P = 0.006$). No se encontró heterogeneidad entre los estudios más allá de la progresión ($I^2=0\%$). Trastuzumab incremento el riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, $P = 0.0009$) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, $P = 0.006$). No hubo mayor toxicidad hematológica con significancia estadística en los pacientes que recibieron trastuzumab.

Mantarro y colaboradores¹⁴ realizaron una revisión sistemática/meta análisis de ensayos clínicos y estudios de cohorte para estimar la frecuencia de eventos cardiotoxicos con trastuzumab. Se evaluó las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library desde 1996 hasta enero del año 2014. El objetivo principal de la publicación fue determinar la frecuencia de eventos cardiotoxicos severos hasta 3 años de iniciada la terapia con trastuzumab. Cincuenta y ocho estudios fueron evaluados, incluyendo un total de 29,598 pacientes.

Cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3.00% (95% IC 2.41-3.64), 2.62% (IC 95% 1.97-3.35), y 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de la población en general, pacientes con enfermedad temprana y pacientes con enfermedad metastásica; respectivamente. En enfermedad avanzada, la cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3.00 y 3.68% de pacientes, cuando trastuzumab fue usado como primera línea y en líneas subsiguientes, respectivamente. La toxicidad varia con respecto a la edad, aumentando de 2.31% en menores de 50 años, hasta 3.46% en el rango de edad correspondiente a 50-59 años y hasta 4.91% en mayores de 60 años de edad. La cardiotoxicidad fue superior en fumadores (5.3%), dislipidemia (3.9%), IMC ≥ 25 (6.5%), diabetes (6.2%), hipertensión (5.5%), o historia de enfermedad cardiaca (19.1%). Luego del inicio de trastuzumab, 3/100 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad severa luego de 2 años.

Mannocci y colaboradores realizaron una revisión sistemática usando Medline, Embase y Cochrane Library data bases y publicaciones en congresos de oncológica de Europa y EU hasta septiembre del 2008. El criterio principal de selección fue reportar el tiempo de progresión, calculado como el tiempo desde el inicio de tratamiento con trastuzumab hasta la fecha de progresión o muerte. 12 estudios fueron seleccionados, incluyendo un total de 516 pacientes. Las intervenciones incluidas fueron: Trastuzumab con/sin quimioterapia (gemcitabine, capecitabine, taxanos o vinorelbine). La mayoría de participantes habían sido tratados previamente con antraciclina, taxano o Trastuzumab.

El tiempo de progresión fue 23.66 semanas (desviación estándar, 4.37) y la mediana fue de 26 semanas (rango, 13-39). La asociación trastuzumab con vinorelbine demostró una media y mediana de tiempo de progresión menor (20.59 y 19.57 semanas,

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

respectivamente), mientras que la combinación trastuzumab con capecitabina alcanzó el mayor tiempo de progresión (30.33 semanas).

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

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

VIII. RESUMEN DE COSTOS

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

Tecnología	Costo Unitario	Dosis	Costo por dosis	Costo anual por paciente	Pacientes beneficiados en 12 meses	Precio total anual
Trastuzumab	Amp 440 mg -> S/. 2,170	Carga 8 mg/kg	S/. 4,340	<u>S/. 39,060</u>	60-80 pacientes	S/. 2,343,600-3,124,800
		Mantenimiento 6 mg/kg	S/. 2,170			

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

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	FDA	EMA	DIGEMID
Trastuzumab	Aprobado por FDA para tratamiento en cáncer de mama con expresión HER-2 en setiembre de	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama EC IV con expresión HER-2. ¹⁷	Cuenta con Registro Sanitario Vigente R.S. BE0091. ¹⁸

¹⁷ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

¹⁸ Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	1998. ¹⁶		
--	---------------------	--	--

X.DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer de mama avanzado con sobre expresión/amplificación del HER-2 son una población que se ve beneficiada considerablemente con tratamiento con un agente anti HER-2. Estudios reportados señalan que el beneficio con trastuzumab añadido a la quimioterapia se mantiene más allá de la progresión al tratamiento en primera línea. Balduzzi publico una revisión sistemática donde la asociación de trastuzumab con quimioterapia mejoro significativamente la SLP (HR 0.72, IC 0.59-0.88, $p=0.001$) y la TRO (RR 1.70, IC 95% 1.16-2.49, $P = 0.006$) más allá de la progresión. Sin embargo, trastuzumab no mejoro significativamente la SG más allá de la progresión ($p=0.27$). La heterogeneidad de las poblaciones estudiadas no afecto los resultados ($I^2=0$). No hubo mayor toxicidad hematológica con significancia estadística en los pacientes que recibieron trastuzumab. Sin embargo, se reportó un incremento del riesgo de ICC severo (4.7% vs 1.1%) (RR 3.49, IC 90%, 1.88-6.47, $P = 0.0009$) y declive de la FEVI (5.9% vs 2%) (RR 2.65, IC 90%, 1.48-4.74, $P = 0.006$). Mantarro determino que la cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3.14% (IC 95% 2.12-4.37) de pacientes con enfermedad metastásica. La cardiotoxicidad severa fue reportada en el 3.00 y 3.68% de pacientes, cuando trastuzumab fue usado como primera línea y en líneas subsiguientes, respectivamente. De esta forma, se puede determinar que continuar con la combinación trastuzumab asociada a quimioterapia es segura y eficaz más allá de la progresión. Mannocci realizó una revisión sistemática donde evaluó la eficacia de diferentes esquemas en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea. La combinación trastuzumab con capecitabina alcanzo el mayor tiempo libre de progresión (30.33 semanas), seguido de la combinación trastuzumab con vinorelbine (19.57 semanas).

La experiencia del INEN reporta que 197 pacientes recibieron trastuzumab, de los cuales 151 siguen vivos. Ochenta y siete pacientes recibieron el trastuzumab en segunda línea asociada a taxanos en pacientes que habían recibido antraciclinas en primera línea y 33 pacientes recibieron trastuzumab en tercera línea, asociada a capecitabina o vinorelbine en pacientes que ya habían recibido previamente antraciclinas y taxanos. En general, el empleo de trastuzumab fue seguro en la población tratada. Un paciente presento anafilaxia grado III, 2 pacientes anafilaxia grado I, 1 paciente disfunción ventricular grado II, 1 paciente rash cutáneo grado IV, 1 paciente rash cutáneo gado II, 1 paciente astenia grado I, 1 cefalea grado III y 2 pacientes dolor osteomuscular grado II.¹⁹

La presente evaluación fue discutida en reunión multidisciplinaria, donde los representantes de los Departamento de Medicina, Comité farmacoterapéutico, Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos estuvieron de acuerdo con el beneficio reportado en la evidencia. Se discutió la

¹⁶ Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/herceptin-biotechnology-breakthrough-breast-cancer-wins-fda-approval-4878.html>

¹⁹ Presentacion: Resultados de eficacia medicamentos no Pnume – Departamento de Oncologia Medica (INEN). Fecha 31/8/2021. Elaborado por: Direccion de medicina. Departamento de Oncologia Medica.

Revisión Rápida N° 001-2022. Trastuzumab asociado a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 que progresaron a una primera línea con trastuzumab/quimioterapia	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

necesidad de adaptación a la evidencia presentada y a la accesibilidad de medicamentos que tenemos disponibles. Se debe intentar optimizar la secuenciación de los diferentes tipos de tratamiento y que una opción de estrategia sería utilizar una primera línea con trastuzumab-taxanos, una segunda línea con trastuzumab-vinorelbine y una tercera línea con lapatinib-capecitabina. Se plantea que cada caso seleccionado debe evaluarse por el departamento de medicina para elegir la mejor opción de terapia. Se concluye aprobar el empleo de trastuzumab asociado a quimioterapia más allá de la progresión en primera línea con trastuzumab-quimioterapia.

XI.CONCLUSIONES

1. La expresión HER-2 tiene un valor pronóstico y predictivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado.
2. El uso de trastuzumab asociado a quimioterapia más allá de la progresión a primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión HER-2 es validado como opción terapéutica en las guías de práctica clínica internacionales (ESMO, NCCN, NICE).
3. Revisiones sistemáticas determinan que el uso de trastuzumab con quimioterapia más allá de la progresión a primera línea de terapia es eficaz y segura.
4. Una revisión sistemática/metaanálisis determinó que la combinación trastuzumab-capecitabina alcanzó el mayor tiempo libre de progresión, seguido de la combinación trastuzumab-vinorelbine.
5. La evaluación de la presente tecnología fue discutida en un panel multidisciplinario, donde se concluye aprobar el empleo de trastuzumab-quimioterapia más allá de la progresión a una primera línea con trastuzumab y un agente citotóxico.