



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.º 014-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE TRASTUZUMAB MÁS
QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO CON
SOBREEXPRESIÓN DE HER2, EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO
PREVIO PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Mayo, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Sally Corrales Sequeiros – Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de trastuzumab más quimioterapia en cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión de HER2, en pacientes sin tratamiento previo para enfermedad metastásica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CGM	Cáncer gástrico metastásico
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FISH	Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
GHS	Estado de salud global
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ICER	Relación de costo-efectividad incremental
IHC	Inmunohistoquímica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
JSMO	<i>The Japanese Society of Medical Oncology</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
QALY	Años de vida ajustados por calidad
SG	Sobrevida global
SISH	Hibridación <i>in situ</i> con plata
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES.....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRASTUZUMAB.....	12
III.	METODOLOGÍA	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
IV.	RESULTADOS	18
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	19
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
	i. Guías de práctica clínica.....	20
	ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias.....	24
	iii. Ensayos clínicos aleatorizados.....	29
V.	DISCUSIÓN	36
VI.	CONCLUSIONES	42
VII.	RECOMENDACIONES	44
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	48

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el Perú, el cáncer gástrico es la cuarta causa de muerte entre todas las enfermedades y la primera causa de muerte entre todos los cánceres. En el 2019 se reportaron alrededor de 6,271 casos nuevos y 6,272 muertes atribuidas a esta neoplasia. El cáncer gástrico metastásico (CGM) es una condición que a la fecha no tiene cura. Se estima que la mediana de sobrevida global en pacientes con CGM, tratados con quimioterapia, es menos de 12 meses.
- En el contexto de EsSalud, los pacientes con CGM, suelen recibir, como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica, regímenes de quimioterapia a base de platino (i.e., cisplatino u oxaliplatino) más una fluoropirimidina (i.e., fluorouracilo). No obstante, el IETSI-EsSalud ha recibido una solicitud de evaluación de eficacia y seguridad del uso de trastuzumab más quimioterapia, como una alternativa terapéutica al uso de quimioterapia sola, para aquellos pacientes cuyos tumores tienen sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se propone esta evaluación ya que algunos de los especialistas de la institución consideran que la adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia podría ser de beneficio, en términos de sobrevida global (SG) y calidad de vida, para dicha población en particular.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, en pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica) metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 (según inmunohistoquímica [IHC] 2+ e hibridación *in situ* con plata [SISH] o fluorescencia [FISH] positivo, o IHC 3+) y no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.
- En relación a la evidencia identificada, se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la The Japanese Society of Medical Oncology y la European Society for Medical Oncology (JSMO-ESMO), de manera conjunta y por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN); dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por el Scottish Medicines Consortium (SMC) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III: el estudio ToGA.
- Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de trastuzumab más una fluoropirimidina (i.e., fluorouracilo o capecitabina) y un platino (i.e., cisplatino) como

tratamiento de primera línea en pacientes con CGM con sobreexpresión de HER2 (recomendación fuerte basada en un nivel alto de evidencia). Adicionalmente, la NCCN también recomienda el uso de un biosimilar de trastuzumab aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) como sustituto del biológico de referencia. En ninguna de las dos guías previamente mencionadas se hacen recomendaciones sobre el uso de quimioterapia sola como tratamiento para la población de interés. La evidencia que respalda la recomendación de trastuzumab más quimioterapia, en ambas guías, procede del estudio ToGA.

- En cuanto a las ETS, ambas, también, revisaron la evidencia del estudio ToGA y al respecto concluyeron que el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia (capecitabina o fluorouracilo, más cisplatino) en comparación con la quimioterapia sola (capecitabina o fluorouracilo, más cisplatino) prolongó la SG en los pacientes con CGM y sobreexpresión HER2; en especial en el subgrupo de pacientes con IHQ 3+. Los autores de estas ETS también indicaron que la calidad de vida mejoró en ambos grupos del estudio y que el perfil de seguridad de trastuzumab fue aceptable. Así, con base en los análisis de costo-efectividad realizados para los contextos sanitarios de ambas ETS (Escocia e Inglaterra), éstas concluyen en recomendar el uso de trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo en el grupo de pacientes con resultados IHQ 3+.
- El estudio ToGA es un ECA de fase III y de etiqueta abierta que evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab, en combinación con quimioterapia a base de platino (i.e., cisplatino) más una fluoropirimidina (i.e., capecitabina o fluorouracilo), en comparación con la quimioterapia sola (cisplatino más capecitabina o fluorouracilo), para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo (FISH positivo o IHC 3+). Si bien la población de ToGA (i.e., pacientes con cáncer gástrico avanzando, HER 2 positivo) es más amplia que la población de interés del presente dictamen (i.e., pacientes con CGM y sobreexpresión de HER 2), el estudio incluye y proporciona resultados para el subgrupo de los pacientes con sobreexpresión de HER2. Adicionalmente, cabe mencionar que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio ToGA presentaron enfermedad metastásica (97%) y sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y FISH positivo, o ICH 3+) (76%).
- Con respecto a los resultados del estudio ToGA, se observó una mayor SG con trastuzumab más quimioterapia versus la quimioterapia sola, tanto en la población total del estudio (2.7 meses adicionales; HR 0.74; IC 95% 0.60 - 0.91; p=0.0046) como en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER2 (4.2 meses adicionales; HR 0.65; IC 95% 0.51 - 0.83; no se reporta el valor de p). No obstante,

estos resultados provienen de un análisis interino y el subgrupo con sobreexpresión de HER2 no estuvo pre-especificado. Ambas limitaciones amenazan la validez de dichos resultados. Específicamente, el análisis global de SG corresponde a un segundo análisis interino con el 75% de los eventos requeridos para el análisis final. Al respecto, debe mencionarse que existe evidencia que indica que los análisis interinos o de estudios truncados sobrestiman el efecto del tratamiento en aproximadamente un 30% con respecto a los análisis finales o de estudios a término (y eso es independiente al ajuste por desgaste del alfa que los autores realizan). Por otro lado, con respecto a los análisis por subgrupos realizados en los pacientes con sobreexpresión de HER2, al no haber sido pre-especificados, existe incertidumbre sobre los resultados reportados; ya que estos pudieron haber sido consecuencia del azar debido a las múltiples comparaciones realizadas en el estudio (error tipo I).

- Por otro lado, dado que en el proceso de aleatorización no se estratificó según los subgrupos por estado de expresión de HER2, existe incertidumbre con respecto al balance de las características basales de los grupos de estudio dentro de estos subgrupos; lo que pudo haber llevado al hallazgo de resultados espurios como consecuencia de la introducción de factores de confusión. Además, ninguno de los análisis estadísticos fue realizado en la población por intención a tratar. Finalmente, en los análisis de subgrupos algunos participantes fueron excluidos debido a falta de datos de laboratorio. Todo lo antedicho reduce la validez de las estimaciones reportadas.
- En relación a los resultados de calidad de vida de este mismo estudio, estos solo fueron reportados con respecto a la población total del estudio, en la cual se observa ausencia de diferencia estadística en el cambio medio en la puntuación del estado de salud global (GHS, por sus siglas en inglés) entre el grupo de trastuzumab más quimioterapia y el grupo de la quimioterapia sola. Asimismo, es de notar que este estudio no fue evaluado en la población por intención a tratar y, además, tuvo un diseño de etiqueta abierta, en donde tanto los participantes como los investigadores tenían conocimiento del tratamiento asignado. Esto último es de especial relevancia cuando se evalúan desenlaces subjetivos como lo es la calidad de vida, más aún cuando el estudio fue patrocinado por la compañía farmacéutica que produce trastuzumab. Ya que el riesgo de sesgo no solo es alto, sino que además este estaría a favor del fármaco bajo evaluación.
- Por último, con respecto a la seguridad, se observó una mayor proporción de eventos adversos (EA) serios en el grupo de trastuzumab más quimioterapia, en comparación al grupo de quimioterapia sola (32% versus 28%, en el estudio ToGA, y 36% versus 28%, $p=0.0354$, en ClinicalTrials.gov); incluyendo una mayor tasa de

eventos de disfunción cardíaca en el grupo de trastuzumab más quimioterapia (5% versus 1%, $p=0.0120$, en el estudio ToGA).

- Finalmente, con todo lo mencionado previamente, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de trastuzumab más quimioterapia versus la quimioterapia sola en la población de interés, pues la evidencia del estudio ToGA tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta en la SG con trastuzumab y, por el contrario, muestra una mayor tasa de EA serios asociados al uso de este medicamento.
- Finalmente, trastuzumab es un medicamento que, de aprobarse, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, ya que, además del costo del fármaco, tendría que agregarse el costo de las pruebas HER2 como parte del diagnóstico convencional del CGM. Por lo tanto, este incremento en los costos tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en tecnologías que sí han probado ser efectivas para que, en su lugar, se financie trastuzumab; medicamento que no ha demostrado ser superior, en términos de eficacia y/o seguridad, al tratamiento actualmente disponible en EsSalud para la población de interés del presente dictamen. Adicional a la falta de este claro beneficio clínico, es importante resaltar que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento que actualmente viene siendo utilizada en EsSalud, que es la quimioterapia basada en platino (i.e., cisplatino u oxaliplatino) más fluoropirimidina (i.e., fluorouracilo), la cual ha demostrado prolongar la SG de los pacientes con CGM, en comparación con la mejor terapia de soporte (11 versus 4.3 meses, 6.7 meses adicionales), basado en datos de múltiples ensayos clínicos, y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de trastuzumab más quimioterapia (a base de platino más una fluoropirimidina) en pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica) metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia (cisplatino y capecitabina o fluorouracilo) en comparación con quimioterapia sola (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo) en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 y que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Así, el médico especialista en Oncología, Juan Carlos Vargas Nina, del Servicio de Medicina del Hospital II Cajamarca de la Red Asistencial Cajamarca, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico trastuzumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

Tabla 1. Pregunta PICO de la Red Asistencial Cajamarca

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado o metastásico con sobreexpresión de HER-2
I	Trastuzumab. Dosis de carga 8 mg/k dosis subsecuentes 6 mg/k cada 21 días, asociado a quimioterapia
C	Quimioterapia basada en platinos
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica remota con la médica especialista en Oncología, Sally Corrales Sequeiros, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer gástrico* metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2**, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.
I	Trastuzumab más quimioterapia basado en un platino (cisplatino) y una fluoropirimidina (capecitabina o fluorouracilo)

C	Quimioterapia basado en un platino (cisplatino u oxaliplatino) y una fluoropirimidina (fluorouracilo)
O	Sobrevida global Eventos adversos Calidad de vida

HER2= receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

* Adenocarcinoma gástrico (estómago) o de la unión esófago-gástrica.

** Definida por inmunohistoquímica (IHC) 2+ y confirmado por un resultado positivo de hibridación *in situ* con plata (SISH) o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), o IHQ 3+.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el 2019, se detectaron alrededor de 1.3 millones de casos nuevos; causando cerca de 957,185 muertes a nivel mundial, durante el mismo año (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). Las tasas de incidencia de cáncer gástrico generalmente son más altas en Asia (particularmente Asia oriental), Europa oriental y partes de América Latina (incluyendo Perú). La incidencia de cáncer gástrico en las mujeres es aproximadamente un 50% menor que en los hombres y, en general, sigue un patrón geográfico similar. La incidencia de cáncer gástrico aumenta con la edad, con un pico entre los 50 y los 70 años. La tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer gástrico en general no supera el 25% (American Cancer Society 2018).

En el Perú, el cáncer gástrico es la cuarta causa de muerte entre todas las enfermedades y la primera causa de muerte entre todos los cánceres. En el 2019, alrededor de 6,271 personas fueron diagnosticadas con cáncer gástrico en nuestro país; resultando en una tasa de incidencia de 19 casos por cada 100,000 personas. Ese mismo año, alrededor de 6,272 personas murieron por cáncer gástrico; resultando en una tasa de mortalidad de 17 muertes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020).

La mayoría de los cánceres gástricos se originan en la mucosa; siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente (>90% de los casos). Además, pueden clasificarse según su localización en cánceres de estómago proximal (cardias o parte superior del estómago, por ejemplo, la unión esófago-gástrica) o distal (no cardíaco, demás áreas del estómago) (National Cancer Institute 2020). La gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia se han identificado como eventos importantes en la patogenia del cáncer gástrico. Aunque se han descrito varios factores de riesgo, la infección por *Helicobacter pylori* y los antecedentes familiares de cáncer gástrico son los dos principales factores de riesgo del cáncer gástrico (Chan and Wong 2020; Bendell and Yoon 2020).

El cáncer gástrico a menudo es asintomático o solo causa síntomas inespecíficos en sus primeras etapas. A medida que avanza, los síntomas pueden incluir pérdida de peso, dolor abdominal, saciedad temprana, náuseas y vómitos, sangrado y anemia (American Cancer Society 2018).

El CGM (también llamado cáncer gástrico en estadio IV) es un cáncer gástrico que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, más comúnmente hígado, pulmón, huesos y ovarios. Es el estadio más avanzado de la enfermedad, es incurable y tiene mal pronóstico. Se estima que, de todas las personas con cáncer gástrico, entre el 80% y el 90% se diagnostica en una etapa metastásica. Además, se estima que la supervivencia media con la mejor terapia de apoyo en pacientes con CGM es de menos de 6 meses desde el diagnóstico (Wagner et al. 2017).

Los objetivos del tratamiento en pacientes con CGM son mejorar la calidad de vida, prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas con efectos adversos mínimos. El estándar de tratamiento para el CGM incluye la quimioterapia (Bendell and Yoon 2020). El resultado de un metaanálisis reciente sugiere un beneficio de supervivencia significativo y concluyente para la quimioterapia versus la mejor terapia de apoyo (11 versus 4.3 meses, 6.7 meses adicionales), así como un beneficio modesto de la supervivencia (un mes adicional) para la quimioterapia de combinación versus la quimioterapia de agente único. Los regímenes de tres fármacos ofrecen una ligera ventaja (un mes adicional) en la supervivencia general, en comparación con los regímenes de dos fármacos. Sin embargo, también se ha documentado que los beneficios se logran a costa de una toxicidad significativa como resultado de la quimioterapia combinada (Wagner et al. 2017).

No hay consenso sobre qué agente o régimen de quimioterapia utilizar en un contexto de primera línea. Los regímenes de uso común en el cáncer gástrico incluyen infusión continua de una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) en combinación con uno o dos de los siguientes: agentes de platino (cisplatino, oxaliplatino), antraciclinas (epirubicina) o taxanos (docetaxel). Sin embargo, los avances en la inmunoterapia y la terapia dirigida molecularmente han alterado notablemente el panorama de la terapia de primera línea más allá de la quimioterapia citotóxica sola (NCCN 2020). Así, en pacientes con CGM que sobreexpresan el HER2 (según lo definido por un resultado de IHC 2+ y un resultado positivo de FISH, o un resultado de IHC 3+), las GPC internacionales más recientes recomiendan la adición de trastuzumab a un régimen de quimioterapia citotóxica a base de cisplatino y fluoropirimidina, siempre que no haya contraindicaciones para trastuzumab (NCCN 2020; Muro et al. 2019).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con CGM, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, a menudo se tratan con regímenes de quimioterapia que

contienen fluorouracilo y platino (cisplatino u oxaliplatino). Sin embargo, recientemente el IETSI-EsSalud recibió una solicitud de evaluación de trastuzumab más quimioterapia como una alternativa terapéutica al uso de quimioterapia sola en el subgrupo de pacientes cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, argumentándose un valor agregado en términos de prolongar la supervivencia global y mejorar la calidad en esta población de interés.

Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia (cisplatino y capecitabina o fluorouracilo) en comparación con quimioterapia sola (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo) en pacientes con CGM, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRASTUZUMAB

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra HER2. Este se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. En ensayos *in vitro* y en animales, se ha demostrado que trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2 (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020).

El nombre comercial de trastuzumab es Herceptin y se encuentra disponible como viales que contienen 150, 420 y 440 mg de trastuzumab para perfusión intravenosa. Herceptin es comercializado por Roche.

A nivel internacional, la comercialización de trastuzumab ha sido autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. La indicación aprobada se restringe a pacientes con CGM, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ 2+ y un resultado positivo de SISH o FISH, o IHQ 3+ (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020).

Según la información de etiqueta, la dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas;

comenzando tres semanas después de la dosis de inicio (U.S. Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) con trastuzumab son neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de las mucosas, nasofaringitis y disgeusia. La etiqueta aprobada por la FDA presenta una advertencia de “recuadro negro” (“black box” warning)¹ que incluye los siguientes eventos adversos (EA): miocardiopatía, reacciones por infusión, toxicidad embriofetal y toxicidad pulmonar (U.S. Food and Drug Administration 2020). Debido a que el uso de trastuzumab está asociado con cardiotoxicidad, todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que incluya antecedentes, exploración física, electrocardiograma, ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica o resonancia magnética. La función cardíaca debe monitorizarse más durante el tratamiento. Las contraindicaciones de trastuzumab incluyen: hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección, y disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno (European Medicines Agency 2020).

En la Tabla 3 se muestran los registros sanitarios vigentes de trastuzumab (Herceptin) en Perú (DIGEMID - MINSa 2020).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de trastuzumab (Herceptin) intravenoso en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	BE00676	Herceptin® 440 mg	Polvo liofilizado para solución inyectable	Roche Farma (Peru) S.A.	4/1/2020 (*)
2	BE00991	Herceptin® 440 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Peru) S.A.	16/6/2020 (*)

(*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)

¹ Advertencia de “recuadro negro”: Tipo de advertencia más grave dispuesta por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Se destaca en el etiquetado de los medicamentos para advertir a los prescriptores sobre reacciones adversas graves o problemas especiales.

Biosimilares de trastuzumab

En los últimos años, la FDA y la EMA han aprobado biosimilares² de Herceptin, producidos por distintas compañías farmacéuticas:

- Ogivri de Mylan y Biocon, aprobado por la FDA en diciembre de 2017 y la EMA en diciembre de 2018.
- Herzuma de Celltrion, aprobado por la FDA en diciembre de 2018 y la EMA en febrero de 2018.
- Ontruzant de Samsung Bioepis, aprobado por la FDA en enero de 2019 y la EMA en noviembre de 2017.
- Trazimera de Pfizer, aprobado por la FDA en marzo de 2019 y la EMA en julio de 2018.
- Kanjinti de Amgen, aprobado por la FDA en junio de 2019 y la EMA en mayo de 2018.
- Zercepac de Accord Healthcare, aprobado por la EMA en julio de 2020.

En la Tabla 4 se muestran los registros sanitarios vigentes de los productos biológicos similares de trastuzumab en Perú (DIGEMID - MINSA 2020).

Tabla 4. Productos biológicos similares de trastuzumab con registro sanitario vigente en Perú³.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	BE01119	Ogivri 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Pharmaris Peru S.A.C.	19/6/2024
2	BE01129	Bisintex 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Farminindustria S.A.	1/10/2024
3	BE01169	Kanjinti 150 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Varifarma Peru S.A.C.	18/5/2025

² Biosimilar significa que el producto biológico está aprobado en base a datos que demuestran que es muy similar a un producto biológico aprobado por la FDA, conocido como producto de referencia, y que no existen diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el producto de referencia.

³ La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos biológicos similares de trastuzumab. Según la DIGEMID, y con base en el Decreto Supremo N° 013-2016/SA "Reglamento que regula la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que optan por la vía de la Similitud", un producto biológico similar es un producto que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia.

4	BE01170	Kanjinti 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Varifarma Peru S.A.C.	18/5/2025
5	BE01181	Herzuma 150 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Hersil S.A. Laboratorios Industriales Farmacéuticos	26/10/2025

Costos del tratamiento con trastuzumab

En la tabla 5 se muestran los costos estimados del tratamiento con trastuzumab, solo contemplando el costo del medicamento. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA. Los cálculos se realizaron para un paciente de 70 kg y el descarte del exceso de trastuzumab por infusión.

Tabla 5. Costos del tratamiento con trastuzumab

Tratamiento	Precio/unidad S/	Posología de terapia de mantenimiento	Costo por ciclo (tres semanas) S/	Costo por ocho ciclos (6 meses de tratamiento)* S/
Trastuzumab (Herceptin®) 440mg	4,212.29 - 4,680.32 ^a	Dosis de inicio: 8 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 6 mg/kg cada tres semanas.	8,424.58 – 9,360.64 en el ciclo 1 luego 4,212.29 - 4,680.32 en ciclos subsecuentes	37,910.61 – 42,122.88
Bisintex® 420mg	2,147.00 - 2,400.00 ^a		4,294.00 – 4,800.00 en el ciclo 1 luego 2,147.00 - 2,400.00 en ciclos subsecuentes	19,323.00 – 21,600.00
Kanjinti® 420mg	2,360.00 ^a		4,720.00 en el ciclo 1 luego 2,360.00 en ciclos subsecuentes	21,240.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020)

* En el estudio ToGA, la mediana de ciclos de trastuzumab fue 8.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia (cisplatino y capecitabina o fluorouracilo) en comparación con quimioterapia sola (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo) en pacientes con CGM, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Se utilizaron las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y GPC; incluyendo el Scottish Medicines Consortium, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer gástrico como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y el International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la intervención y población de interés. Se emplearon términos MeSH⁴ y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

⁴ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

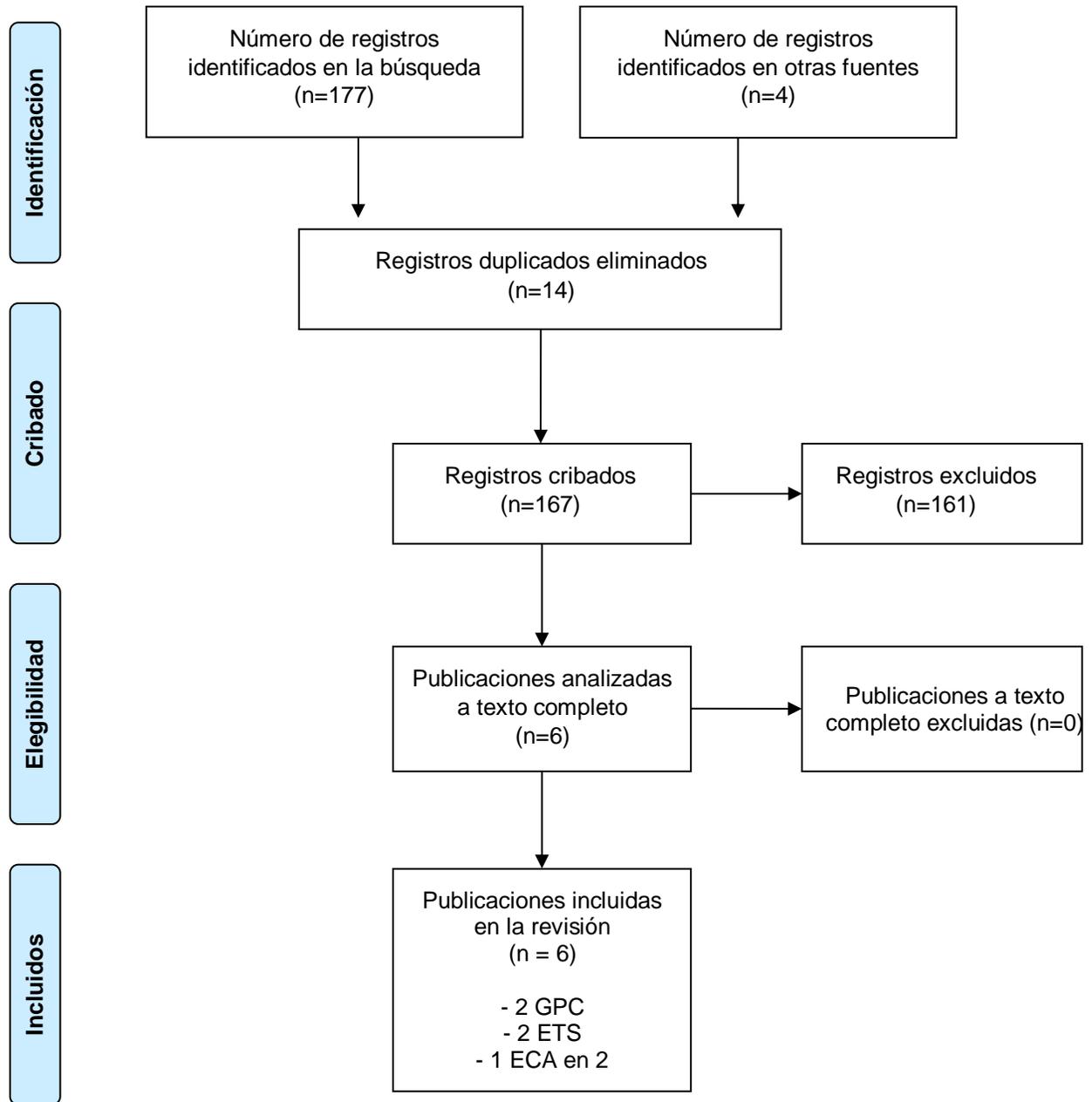
La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis y ECA de fase III que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios *in vitro*.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores y consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>). Esta primera fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos dos años y aquellas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC=guía de práctica clínica, ETS= evaluaciones de tecnologías sanitarias, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia (cisplatino y capecitabina o fluorouracilo), en comparación con quimioterapia sola (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo), en pacientes con CGM, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁵, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Gastric Cancer. Version 3.2020 - August 14, 2020 (NCCN 2020).
- Muro et al., 2019. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS (Muro et al. 2019).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Scottish Medicines Consortium (SMC). Trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10) (SMC 2015).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. www.nice.org.uk/guidance/ta208 (NICE 2010).

Revisiones sistemáticas

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO de interés.

⁵ El modelo de Haynes **6S** contiene 6 niveles de información: 1) **Sistemas**, 2) **Sumarios** como guías de práctica clínica, 3) **Sinopsis de síntesis** como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **Síntesis** como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **Sinopsis de estudios**, y 6) **Estudios individuales** (*Studies* por sus siglas en inglés).

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

A continuación, se listan dos publicaciones que corresponden al estudio ToGA:

- Bang et al., 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial (Bang et al. 2010).
- Satoh et al., 2014. Quality of Life in the Trastuzumab for Gastric Cancer Trial (Satoh et al. 2014).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Gastric Cancer. Version 4.2020 - December 23, 2020 (NCCN 2020)

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico elaborado por la NCCN. La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendaciones de la NCCN para la terapia de primera línea:

- Se recomienda agregar trastuzumab a la quimioterapia de primera línea para el CGM que sobreexpresa HER2. Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado del trastuzumab (categoría 2A: basado en evidencia de bajo nivel; existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada).

- En combinación con fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) y cisplatino (categoría 1: basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada).
- En combinación con fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) y otro agente de platino (categoría 2A).

Evidencia que respalda las recomendaciones para la terapia de primera línea:

- 1) *Ensayo ToGA*, el cual fue el primer ensayo aleatorizado de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo (Bang et al. 2010). Se describe que, en el estudio ToGA, 594 pacientes fueron aleatorizados para recibir trastuzumab más quimioterapia (fluorouracilo o capecitabina y cisplatino) o quimioterapia sola. La mayoría de los pacientes tenía cáncer de estómago (80% en el grupo de trastuzumab y 83% en el grupo de quimioterapia). Con respecto a los resultados, se menciona que estos mostraron una mejora significativa en la mediana de SG con la adición de trastuzumab a la quimioterapia (13.8 frente a 11 meses, respectivamente; $p=0.0046$). Además, se indica que, en un análisis de subgrupos post-hoc, trastuzumab más quimioterapia, versus la quimioterapia sola, mejoró la SG en pacientes cuyos tumores eran IHC 2+ y FISH positivo o IHC 3+ (16 meses frente a 11.8 meses; hazard ratio [HR] = 0.65). Esta mejora en la SG fue mayor a la observada en los pacientes con tumores que eran IHC 0 o 1+ y FISH positivo.
- 2) *Ensayo HERXO*, el cual fue un ensayo de fase II que tuvo como objetivo evaluar la combinación de trastuzumab con capecitabina y oxaliplatino en el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo ($n=45$) (Rivera et al. 2019). Con respecto a los resultados, se describe que estos mostraron sobrevida libre de progresión (SLP) y SG de 7.1 y 13.8 meses, respectivamente. Además, se indica que los EA de grado 3 o superior notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (26.6%), fatiga (15.5%), náuseas (20%) y vómitos (13.3%).
- 3) *Estudio retrospectivo*. Se menciona que este estudio retrospectivo de 34 pacientes evaluó la combinación de trastuzumab con un régimen FOLFOX modificado (leucovorina + 5- fluorouracilo + oxaliplatino) o XELOX (capecitabina + oxaliplatino) en pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo, no tratados previamente (Soularue et al. 2015). Se describe que la mediana de SLP y SG fue de 9.0 meses y 17.3 meses, respectivamente. Con respecto a la seguridad, se menciona que las toxicidades de grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia (8.8%) y la neuropatía (17.6%). Al respecto, los autores manifiestan que estos resultados sugieren que las combinaciones de

trastuzumab con capecitabina y oxaliplatino o con FOLFOX modificado son regímenes eficaces con perfiles de seguridad aceptables en pacientes con cánceres gastroesofágicos positivos para HER2.

Análisis crítico

Esta guía recomienda el uso de trastuzumab más quimioterapia, de preferencia, a base de fluoropirimidina y platino, como tratamiento de primera línea en pacientes con CGM que sobreexpresa HER2. No brinda recomendaciones sobre el uso de la quimioterapia sola en este grupo de pacientes. La evidencia que respalda esta recomendación procede de un ECA de fase III (ToGA), un ensayo de fase II de un solo brazo (HERXO) y un estudio retrospectivo no comparativo. Dado la naturaleza de los diseños de los estudios, solo el ECA de fase III permite evaluar la eficacia y seguridad comparativa de trastuzumab más quimioterapia versus quimioterapia sola. Según lo descrito por los autores, los resultados de este ECA muestran beneficio con la adición de trastuzumab a la quimioterapia, en términos de prolongación de la SG, que fue más notable en el subgrupo de pacientes cuyos tumores mostraron sobreexpresión de HER2. No obstante, es conveniente evaluar críticamente este ECA para estimar si los efectos reportados se pueden atribuir de manera confiable a la intervención bajo evaluación.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Siguiendo como guía lo establecido en el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, instrumento para la evaluación de GPC, las limitaciones metodológicas de esta guía son: la descripción poco clara de los criterios para seleccionar la evidencia y de las fortalezas y las limitaciones del cuerpo de la evidencia, y la falta de revisores externos. Dos de 38 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce trastuzumab, Roche.

Muro et al., 2019. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS (Muro et al. 2019)

Es una GPC para el tratamiento del cáncer de gástrico metastásico elaborado por The Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) y la ESMO. La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue calificada como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V. Además, aplicó el instrumento *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) utilizado para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, en donde los grados oscilan entre A y C para los entornos curativos y entre 1 y 5 para los entornos no curativos.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendaciones de la JSMO-ESMO para la terapia de primera línea

- Se recomienda trastuzumab junto con la quimioterapia a base de platino (cisplatino) y fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) para pacientes con cáncer gástrico avanzado, HER2 positivo (consenso: 100%, nivel de evidencia I: evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica o metaanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad, grado de recomendación A: fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable).
- La puntuación de ESMO-MCBS para el uso de trastuzumab más quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina en pacientes cuyos tumores presentan sobreexpresión de HER2, definido como IHC 2+ más FISH positivo, o IHC 3+, es la siguiente: 5 (beneficio sustancial).

Evidencia que respalda las recomendaciones para la terapia de primera línea:

Se menciona que la evidencia que respalda la recomendación de uso de trastuzumab más quimioterapia en pacientes con CGM, HER2 positivo, procede del ensayo ToGA (Bang et al. 2010; Van Cutsem et al. 2015), un análisis de subgrupo de ToGA en población japonesa (Sawaki et al. 2012), un ECA chino (no disponible en idioma inglés) (Shen et al. 2013), y un ensayo de fase II en población japonesa (Kurokawa et al. 2014).

Sobre el ensayo ToGA, se describe que los resultados mostraron que trastuzumab más la quimioterapia mejoraba significativamente la SG en pacientes cuyos tumores sobreexpresaban HER2 en comparación con los que recibieron quimioterapia sola (SG 16 frente a 11.8 meses, HR 0.65, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.51-0.80) (Bang et al. 2010; Van Cutsem et al. 2015). Además, se describe que el beneficio de trastuzumab en la población asiática se confirmó en un análisis de subgrupos de 101 pacientes japoneses incluidos en el ensayo ToGA (Sawaki et al. 2012) y en un ECA de 85 pacientes chinos (Shen et al. 2013). Asimismo, se indica que se observó actividad antitumoral comparable en el estudio japonés de fase II HERBIS-1 en el que los pacientes con tumores HER2 positivos fueron tratados con trastuzumab cada tres semanas en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina llamada S-1 (Kurokawa et al. 2014).

Análisis crítico

La guía de la JSMO y la ESMO recomienda el uso de trastuzumab más quimioterapia a base de platino (cisplatino) y fluoropirimidina (5- fluorouracilo o capecitabina) como tratamiento de primera línea en pacientes con CGM, cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2. No se describen recomendaciones de otras alternativas terapéuticas en esta población de interés. La evidencia que respalda dicha recomendación

provino del ECA ToGA y estudios adicionales realizados en población asiática. Considerando que ToGA es el único estudio que responde de manera directa a la pregunta PICO del presente dictamen y que este reclutó población de América del Sur, ToGA será descrito y evaluado críticamente en la sección de ECA del presente dictamen. Con respecto a la evidencia, los autores manifiestan que los resultados de ToGA mostraron una prolongación en la SG en los pacientes con CGM, HER2 positivo, tratados con trastuzumab más quimioterapia en comparación con aquellos tratados solo con quimioterapia, y que para el subgrupo de pacientes cuyos tumores sobreexpresaron HER2, el beneficio fue sustancial. Además, con base en evidencia de menor calidad, los autores agregan que los beneficios de trastuzumab más quimioterapia fueron consistentes en la población asiática. Con todo ello, es necesario valorar críticamente el estudio ToGA para llegar a una conclusión exhaustiva sobre el beneficio de agregar trastuzumab a la quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina en la población de interés.

Siguiendo como guía lo establecido en el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, las principales limitaciones metodológicas de esta guía son: la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Siete de los 28 autores de la guía declararon tener conflicto de interés con Roche.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Scottish Medicines Consortium (SMC). Trastuzumab 150mg powder for concentrate for solution for infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10) (SMC 2015)

El SMC es la agencia de asesoramiento sobre la efectividad clínica y costo-efectividad de todos los medicamentos nuevos para el sistema de salud estatal (National Health Service, NHS) de Escocia.

El objetivo de esta ETS fue evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, cuyos tumores sobreexpresan HER2, definida por IHQ 2+ y un resultado de FISH positivo, o IHQ 3+, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. El comparador de interés fue el régimen de triplete que contiene epirubicina, oxaliplatino y capecitabina, ya que es el régimen más utilizado en Escocia.

Recomendación del SMC

Con respecto al uso de trastuzumab (Herceptin®), el SMC realiza la siguiente recomendación:

Se recomienda trastuzumab, en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Está indicado para su uso solo en pacientes con CGM cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2.

Restricción de SMC: para uso en pacientes cuyos tumores tienen una sobreexpresión de HER2 definida por IHC 3+.

Evidencia que respalda la recomendación

La evidencia que respalda la autorización de comercialización proviene del estudio ToGA, un estudio de fase III de etiqueta abierta de 594 adultos con adenocarcinoma de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable. En el estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir trastuzumab en combinación con cisplatino más fluorouracilo o capecitabina, o cisplatino más fluorouracilo o capecitabina sola.

Con respecto a la efectividad clínica, los autores mencionan que los resultados del estudio ToGA mostraron que el desenlace primario de SG fue significativamente mayor con trastuzumab más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina en comparación con cisplatino más fluorouracilo o capecitabina: 13.8 frente a 11.1 meses con un HR de 0.74 (IC 95% 0.60 - 0.91; p=0.0046). En el grupo que sobreexpresa HER2, la mediana de SG fue significativamente mayor con trastuzumab más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina, en comparación con cisplatino más fluorouracilo o capecitabina: 16 frente a 11.8 meses, con un HR 0.65 (IC 95% 0.51 - 0.83), con una ganancia de SG de 4.2 meses. Además, se indicó que la ganancia en la SG fue mayor en el subgrupo de pacientes en los que la sobreexpresión de HER2 se definió mediante IHC 3+ (6.67 meses, según la predicción del modelo de costo-efectividad).

Además, se describe que los análisis de los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-ST022 de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) indicaron una mejor calidad de vida en ambos grupos de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, los autores manifestaron que no existen problemas de seguridad significativos con el uso de trastuzumab adicionales a los observados en el tratamiento del cáncer de mama. Al respecto, manifestaron que el perfil de EA establecido para

trastuzumab indica que este puede estar asociado con reacciones a la infusión y efectos adversos gastrointestinales, respiratorios y cardíacos.

Con respecto a la relevancia clínica de los resultados, los autores manifestaron que el régimen de trastuzumab proporciona una supervivencia adicional de alrededor de cuatro meses para pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica no tratado previamente y sobreexpresión de HER2 que puede considerarse clínicamente relevante en este grupo de pacientes con mal pronóstico y supervivencia global de menos de 12 meses con los tratamientos existentes. Además, trastuzumab cumple con el contexto de medicamento para la etapa final de la vida del paciente y medicamento ultra huérfano.

Con respecto a las limitaciones de la evidencia, los autores señalan que el diseño de etiqueta abierta pudo haber sesgado los resultados subjetivos, como la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

Con respecto al comparador óptimo para el contexto escocés, se menciona que el régimen más utilizado en Escocia es el triplete de quimioterapia que contiene epirubicina, oxaliplatino y capecitabina y que el estudio ToGA tuvo como comparador el doblete de quimioterapia que contiene cisplatino más fluorouracilo o capecitabina. En ese sentido, fue difícil estimar el alcance de los beneficios clínicos que podrían esperarse en Escocia al reemplazar epirubicina, oxaliplatino y capecitabina con trastuzumab en combinación con cisplatino más fluorouracilo o capecitabina.

Resultados del análisis de costo-efectividad

Basado en comparaciones indirectas presentadas por la compañía solicitante, se estimó una efectividad similar entre epirubicina más oxaliplatino y capecitabina (el comparador de interés para SMC) y el grupo de comparación de quimioterapia en el ensayo ToGA. De este modo, los resultados del caso base para el subgrupo de pacientes con un resultado de prueba IHC 3+ indicaron que la relación de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) para trastuzumab más cisplatino más fluorouracilo o capecitabina versus epirubicina, oxaliplatino y capecitabina fue de £ 41,347 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Además, dado que el estado de HER2 no forma parte del proceso de diagnóstico de rutina del CGM en el NHS de Escocia, el SMC valoró que la introducción de pruebas de HER2 estaría asociada con recursos financieros y de servicios adicionales.

El SMC consideró los beneficios de trastuzumab en el contexto de los modificadores de decisión que se aplican en el NHS de Escocia cuando se encuentran tasas de costo-efectividad altas y se cumple con el criterio de una mejora sustancial en la esperanza de vida. Además, dado que trastuzumab es considerado un medicamento ultra huérfano, el

SMC aceptó una mayor incertidumbre en la evaluación económica. Con todo ello, el SMC recomendó trastuzumab para uso restringido en el NHS de Escocia.

Esta ETS escocesa recomienda el uso de trastuzumab más cisplatino y capecitabina o fluorouracilo en pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, cuyos tumores tienen una sobreexpresión de HER2 (solo aquellos con resultados IHC 3+), y que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. La recomendación no estuvo condicionada a un descuento en el precio del medicamento. La evidencia clave para la decisión provino del ECA ToGA que, de acuerdo a lo descrito en la evaluación, mostró un beneficio adicional en la SG con trastuzumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola, y un perfil de seguridad aceptable. Considerando que trastuzumab cumplió con los criterios de medicamento para la etapa final de la vida y de medicamento ultra huérfano (usado para una condición clínica poco frecuente en Escocia [se estimaron 31 casos por año] y de mal pronóstico), los autores juzgaron que una prolongación de 6 meses en la SG (en el subgrupo de pacientes con IHC 3+) es clínicamente relevante para los pacientes y sus familias. Estos mismos factores influyeron en la decisión de aceptar el uso de trastuzumab en el contexto escocés, incluso ante una gran incertidumbre en las estimaciones de costo-efectividad.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. www.nice.org.uk/guidance/ta208 (NICE 2010)

NICE es un organismo público ejecutivo del Departamento de Salud de Inglaterra, que publica directrices sobre el uso de tecnologías sanitarias dentro del Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra y Gales. Desde enero de 2005, el NHS de Inglaterra y Gales tiene la obligación legal de proporcionar fondos para medicamentos y tratamientos recomendados por la junta de evaluación de tecnología de NICE.

El objetivo de esta ETS fue evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad de trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo en pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, definida por IHC 2+ y un resultado de FISH positivo, o IHC 3+, que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Los comparadores de interés fueron epirubicina más cisplatino y capecitabina y epirubicina más oxaliplatino y capecitabina, ya que estos regímenes son los más comunes para el cáncer gástrico en Inglaterra y Gales.

Recomendación de NICE

- Se recomienda trastuzumab (Herceptin®), en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo, como una opción para el tratamiento de personas con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo que:
 - no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica y
 - tienen tumores que expresan altos niveles de HER2 según lo definido por IHC 3+.

Evidencia que respalda la recomendación

Basado en los resultados del ensayo ToGa, el Comité de NICE observó que trastuzumab más cisplatino y capecitabina o fluorouracilo, en comparación con cisplatino más capecitabina o fluorouracilo, dio una ganancia media en la SG de 4.2 meses para la población cuyos tumores sobreexpresan HER2 y 5.6 meses para el subgrupo IHC 3+.

Sobre la calidad de vida, se menciona que ambos grupos de tratamiento en el ensayo mostraron mejoras en la calidad de vida durante el curso del tratamiento y que no se presentó un análisis estadístico de las diferencias en la calidad de vida entre los grupos.

Con respecto a la seguridad, el Comité señaló que, si bien trastuzumab estuvo asociado con eventos de cardiotoxicidad, hubo una incidencia similar de eventos cardíacos totales entre trastuzumab y el comparador y que esta fue baja.

Sobre el comparador ideal para el contexto de Inglaterra y Gales, se menciona que el régimen de quimioterapia más común en estos países es un régimen triple que incluye una antraciclina, un agente de platino y una fluoropirimidina. También se indica que el régimen administrado en el ensayo ToGA fue un régimen doble de un agente de platino y una terapia con fluoropirimidina. Al respecto, se señala que los regímenes dobles no se utilizan a menudo en la práctica clínica del Reino Unido. En ese sentido, el Comité concluyó que el comparador en el ensayo ToGA no representaba la práctica actual en el Reino Unido.

Resultados del análisis de costo-efectividad

Basado en comparaciones indirectas presentadas por la compañía solicitante, se asumió una efectividad equivalente entre epirubicina más cisplatino u oxaliplatino y capecitabina (los comparadores de interés para NICE) y el grupo de comparación de quimioterapia en el estudio ToGA. De este modo, los resultados mostraron que el ICER para trastuzumab más cisplatino y capecitabina o fluorouracilo versus epirubicina más cisplatino u oxaliplatino y capecitabina en el subgrupo IHC 3+ estaba entre £ 45,000 y £ 50,000 por QALY ganado. Al respecto, se consideró que era apropiado aplicar los criterios para la etapa final de la vida del paciente. De este modo, las estimaciones fueron consideradas aceptables.

La ETS de NICE brinda una recomendación positiva sobre el uso de trastuzumab más cisplatino y capecitabina o fluorouracilo en pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 (solo aquellos con resultados IHC 3+), que no han sido tratados previamente para enfermedad metastásica. La recomendación no estuvo condicionada a un descuento en el precio del medicamento. La evidencia que respaldó esta recomendación provino del ECA ToGA. Al respecto, se valoró que la adición de trastuzumab ofrecía una ganancia en la SG de 6 meses en el subgrupo de pacientes con IHC 3+. Además, se menciona que los efectos adversos de trastuzumab son manejables y que los eventos cardíacos fueron similares con respecto al comparador. El Comité de NICE no planteó ningún problema sobre la calidad de la evidencia de ToGA. Las estimaciones de costo-efectividad para el contexto de Inglaterra y Gales, a pesar de estar basadas en numerosos supuestos, se consideraron aceptables según los criterios establecidos por NICE para medicamentos al final de la vida. Esto llevó a la aprobación del medicamento para su uso en el NHS de Inglaterra y Gales.

iii. Ensayos clínicos aleatorizados

La evidencia clave para evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, en pacientes con CGM cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 y no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, proviene de **ToGA** (ClinicalTrials.gov ID: NCT01041404), un ECA multicéntrico, de fase III, de etiqueta abierta y de grupos paralelos. A continuación, se describen dos publicaciones en torno al estudio ToGA. El primero reporta los resultados del segundo análisis interino de SG (Bang et al. 2010) y el segundo reporta los resultados de calidad de vida (Satoh et al. 2014).

Ensayo clínico de fase III ToGA. ClinicalTrials.gov ID: NCT01041404

El objetivo de este ECA de fase III, de etiqueta abierta, fue evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo. El estudio fue patrocinado por F Hoffmann-La Roche.

Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma localmente avanzado, recurrente o metastásico inoperable del estómago o de la unión esófago-gástrica; estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-2 y función adecuada de los órganos. Los tumores se analizaron de forma centralizada para determinar el estado de HER2 con inmunohistoquímica y FISH. Los

pacientes eran elegibles si sus muestras tumorales se calificaron como 3+ en inmunohistoquímica o si eran FISH positivas.

Se excluyeron pacientes con quimioterapia previa para enfermedad metastásica, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inicial inferior al 50%, infarto de miocardio transmural, hipertensión no controlada (presión arterial sistólica >180mm Hg o presión arterial diastólica >100mm Hg), angina de pecho que requiere medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, arritmias de alto riesgo, falta de integridad física del tracto gastrointestinal superior o síndrome de malabsorción, sangrado gastrointestinal activo y evidencia de metástasis cerebrales.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir trastuzumab (Herceptin) más quimioterapia (capecitabina más cisplatino o fluorouracilo más cisplatino, elegido a criterio del investigador) o quimioterapia sola. El tratamiento se asignó mediante el uso de un diseño de bloques aleatorios con tamaños de bloque de cuatro pacientes, mediante un sistema de reconocimiento de voz interactivo central (por teléfono). En la aleatorización, los pacientes se estratificaron según el estado funcional ECOG, el régimen de quimioterapia, la extensión de la enfermedad, el sitio del cáncer primario y la mensurabilidad de la enfermedad. Ni los pacientes ni los investigadores fueron enmascarados a la asignación del tratamiento en este ensayo de etiqueta abierta.

La quimioterapia se administró cada 3 semanas durante seis ciclos. Se administró capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante 14 días seguido de una semana de reposo, o se administró fluorouracilo 800 mg/m² por día mediante infusión intravenosa continua los días 1 a 5 de cada ciclo. Se administró cisplatino 80 mg/m² el día 1 mediante perfusión intravenosa. El trastuzumab se administró por infusión intravenosa a una dosis de 8 mg/kg el día 1 del primer ciclo, seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. Se permitieron ajustes de dosis de quimioterapia. La toxicidad de trastuzumab se manejó interrumpiendo el tratamiento. No se permitió el cruce a trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad.

El desenlace principal fue la sobrevida global, definida como el tiempo desde la asignación al azar hasta la muerte por cualquier causa. Una prolongación de tres meses a la mediana de sobrevida global de diez meses fue considerada clínicamente relevante. Los desenlaces secundarios incluyeron la calidad de vida y la seguridad. Las evaluaciones de la FEVI se realizaron al inicio del estudio y al menos cada 12 semanas. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, la pérdida de seguimiento o el final del estudio. Los eventos adversos se registraron desde el inicio del estudio hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento.

La calidad de vida se evaluó utilizando los cuestionarios QLQ-C30 (versión 3.0) (para cáncer en general) y QLQ-ST022 (específico para cáncer gástrico) de la EORTC. En el caso de cuestionarios faltantes o incompletos, cuando se respondió al menos la mitad de los ítems de la escala, los valores de los ítems faltantes se imputaron como el promedio de los ítems presentes para el encuestado. Aunque el protocolo del ensayo no especificó comparaciones de umbrales cuantitativos, se utilizó la metodología de Kaplan-Meier para medir el tiempo hasta un deterioro del 10% en el estado de salud global (GHS) del QLQ-30. El tiempo se calculó desde la asignación al azar hasta la primera aparición de un deterioro del 10% o muerte. Un deterioro del 10% se definió como un empeoramiento desde la línea basal de al menos 10 puntos en una escala de 0 a 100 que continuó hasta que el paciente se retiró del estudio. Todos los análisis de calidad de vida se planificaron como descriptivos solamente, por lo que los resultados de las pruebas estadísticas fueron de naturaleza exploratoria.

El tamaño de muestra planificado fue de 584 pacientes, lo que permitió una tasa de abandono del 10% y asumió una mejora en la SG de 10 a 13 meses mediante la adición de trastuzumab a la quimioterapia. Además, se estimó que la mediana de SG en el grupo de comparación sería de 7 meses. Sin embargo, sobre la base de una mediana de SG superior a la proyectada de los pacientes tratados con capecitabina y cisplatino (10.4 meses) en el ensayo ML17032 (Kang et al. 2009), el comité de seguimiento de datos independiente recomendó la revisión de los supuestos originales. De este modo, para detectar una diferencia de 3 meses entre los dos grupos y teniendo en cuenta que la SG en el grupo de control podría ser de hasta 10 meses, el HR estimado aumentó de 0.70 a 0.77. Con ello, se estimó que eran necesarios 460 eventos para mostrar una diferencia significativa en el desenlace principal, con una potencia del 80% y un nivel de significancia de 0.05 en la prueba log rank bilateral. Se realizaron dos análisis interinos de eficacia en aproximadamente el 50% y el 75% del total de 460 eventos objetivo (no se reportaron los niveles de significancia ajustados para evaluar diferencias); este último fue considerado definitivo por el comité de seguimiento de datos independiente.

En el análisis se incluyeron todos los pacientes aleatorizados que recibieron la medicación del estudio al menos una vez. Además, se realizó un análisis de subgrupo post-hoc (es decir, no pre-especificado en el protocolo) en pacientes con tumores de IHC 2+ y tumores positivos para FISH, o tumores de IHC 3+ y un análisis de subgrupos pre-especificado en pacientes con tumores de IHC 3+. No se realizaron ajustes para múltiples comparaciones.

Resultados

Un total de 594 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento del estudio. De estos, 584 pacientes recibieron el tratamiento del estudio al menos una vez y fueron incluidos en el análisis del desenlace principal (n=294 en el grupo de trastuzumab más

quimioterapia y n=290 en el grupo de quimioterapia sola). Las características basales de los pacientes incluidos en el análisis se encontraban balanceadas, con excepción de la quimioterapia previa para enfermedad no metastásica (27/294 [9%] para el grupo de trastuzumab más quimioterapia y 12/290 [4%] para el grupo de quimioterapia sola, $p < 0.0146$). La mayoría de los pacientes tenía una enfermedad metastásica (97%). Además, la mayoría recibió un régimen de quimioterapia que incluía capecitabina (88%). Se registró una alta expresión de la proteína HER2 (es decir, IHC 2+ y FISH positivo o IHC 3+) en 446 (76%) de 584 tumores.

La mediana de seguimiento fue de 18.6 meses (rango intercuartil 11-25) en el grupo de trastuzumab más quimioterapia y de 17.1 meses (rango intercuartil 9-25) en el grupo de quimioterapia sola. La mediana del número de ciclos de terapia con trastuzumab fue de ocho (rango: 1-49). Se administró terapia de segunda línea después de la progresión de la enfermedad a 122 (42%) pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia (113 [38%] recibieron quimioterapia) en comparación con 131 (45%) pacientes en el grupo de quimioterapia sola (124 [43%] recibió quimioterapia).

A continuación, se describen los resultados para los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen, que son: sobrevida global, eventos adversos y calidad de vida.

Bang et al., 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial (Bang et al. 2010)

Sobrevida global

En la población total del estudio, la mediana de SG fue de 13.8 meses (IC 95% 12 - 16) en los pacientes asignados a trastuzumab más quimioterapia, en comparación con 11.1 meses (10 - 13) en los asignados a quimioterapia sola (HR = 0.74; IC 95%: 0.60 - 0.91; $p = 0.0046$) (diferencia de 2.7 meses), correspondiente a una reducción del 26% en el *hazard* de muerte. Los autores mencionan, aunque sin datos, que los resultados fueron consistentes a los obtenidos para toda la población aleatorizada (n=594).

Un análisis exploratorio post-hoc respecto al estado de HER2 sugirió que la SG fue más larga en pacientes con alta expresión de la proteína HER2 (IHC 2+ y FISH positivo, o IHC 3+; n=446) que en pacientes con baja expresión (IHC 0 y FISH positivo o IHC 1+ y FISH positivo; n=131). El HR para el subgrupo con alta expresión de la proteína HER2 fue de 0.65 (IC 95% 0.51 - 0.83) y la mediana de SG fue de 16.0 meses en aquellos asignados a

trastuzumab más quimioterapia en comparación con 11.8 meses en aquellos asignados a quimioterapia sola (diferencia de 4.2 meses). El HR para el subgrupo con baja expresión fue de 1.07 (IC 95% 0.70 – 1.62) y la mediana de SG fue de 10.0 meses en aquellos asignados a trastuzumab más quimioterapia en comparación con 8.7 meses en aquellos asignados a quimioterapia sola. Al respecto, hubo evidencia de una prueba de interacción significativa ($p=0.0360$) entre el tratamiento y los dos subgrupos de HER2 (alta expresión de HER2 frente a baja expresión de HER2).

Un análisis exploratorio pre-especificado respecto al estado de HER2 sugirió que la SG fue más larga en pacientes con resultados de IHC 3+ y FISH positivo ($n=256$) con respecto a otros grupos de resultados para HER2. El HR para el subgrupo IHC 3+ y FISH positivo fue de 0.58 (IC 95% 0.41 - 0.81) y la mediana de SG fue de 17.9 meses en aquellos asignados a trastuzumab más quimioterapia en comparación con 12.3 meses en aquellos asignados a quimioterapia sola (diferencia de 5.6 meses). Los resultados para el subgrupo IHC 3+ y FISH negativo ($n=15$) fueron muy imprecisos debido al pequeño número de participantes con esta condición (17.5 meses con trastuzumab más quimioterapia vs 17.7 meses con quimioterapia sola; HR 0.83; IC 95% 0.20 – 3.38).

Eventos adversos

No hubo diferencias en la tasa general de EA (todos los grados o grado 3 o 4). Según lo descrito por los autores, los pacientes asignados a trastuzumab más quimioterapia tuvieron tasas ligeramente más altas de diarrea, estomatitis, anemia, trombocitopenia, fatiga, escalofríos, pérdida de peso, pirexia, inflamación de las mucosas y nasofaringitis que los pacientes asignados a quimioterapia sola.

Se notificaron EA serios en 95 (32%) pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia y en 81 (28%) pacientes en el grupo de quimioterapia sola. La proporción de pacientes que notificó un EA que provocó modificaciones o interrupciones de la dosis no difirió entre los grupos (trastuzumab más quimioterapia, 246 [84%] frente a quimioterapia sola, 237 [82%]), tampoco la mortalidad a los 60 días (15 muertes [5%] frente a 20 muertes [7%], respectivamente). No se reportó el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA.

Los síntomas severos (grado ≥ 3) típicos de una reacción relacionada con la perfusión (p. ej., reacción alérgica o hipersensibilidad, escalofríos, artralgia y disnea) se notificaron en 17 (6%) pacientes del grupo de trastuzumab más quimioterapia: ninguna de estas reacciones fue fatal. No se menciona la incidencia de estos eventos en el grupo de quimioterapia sola.

Con respecto a los EA cardíacos, no hubo diferencia entre los grupos de trastuzumab más quimioterapia y quimioterapia sola (17 [6%] versus 18 [6%]). La frecuencia de insuficiencia

cardíaca fue baja, y ocurrió en menos del 1% de los pacientes (un paciente frente a dos pacientes, respectivamente). Las tasas de EA cardíacos de grado 3 o 4 no difirieron entre los grupos. El número de pacientes con disfunción cardíaca (definida como un descenso $\geq 10\%$ en la FEVI a un valor absoluto $< 50\%$) fue bajo en ambos grupos de tratamiento pero mayor en el grupo tratado con trastuzumab (trastuzumab más quimioterapia, 11 [5%] de 237 frente a quimioterapia sola, dos [1%] de 187) ($p = 0.0124$, cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI⁶).

Eventos adversos serios notificados en ClinicalTrial.gov

Se menciona que los EA serios relacionados con el fármaco se recopilaron durante el estudio y el seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido. Así, se notificaron EA serios en 106 (36%) pacientes en el grupo de trastuzumab más quimioterapia y en 81 (28%) pacientes en el grupo de quimioterapia sola ($p = 0.0354$, cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI⁷). El EA serio más frecuente con trastuzumab fue la diarrea (6% versus 2%, respectivamente).

Satoh et al., 2014. Quality of Life in the Trastuzumab for Gastric Cancer Trial (Satoh et al. 2014)

Calidad de vida

La compleción de los cuestionarios QLQ-C30 y QLC-STO22 fue alta en ambos brazos de tratamiento durante todo el estudio ($> 92\%$ en ambos brazos de tratamiento durante todas las visitas).

En la población total del estudio, la mediana de tiempo hasta un deterioro del 10% en la puntuación del GHS del cuestionario QLQ-C30 o muerte fue de 10.2 meses y 6.4 meses en los brazos de trastuzumab más quimioterapia y quimioterapia sola, respectivamente ($p < 0.0001$). En el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER2, los tiempos medios hasta un deterioro del 10% en la puntuación del GHS o muerte fueron de 12.1 meses y 6.8 meses, respectivamente ($p < 0.0001$).

Con respecto al cambio medio en la puntuación del GHS, si bien no se reportó el efecto del tratamiento ni los valores puntuales para cada grupo de estudio, los gráficos mostraron ausencia de diferencias estadísticas en la población total del estudio debido a la superposición de los intervalos de confianza en cada punto en el tiempo (desde la línea de

⁶ Comando utilizado en STATA versión 14.0: `csi 11 2 283 288`

⁷ Comando utilizado en STATA versión 14.0: `csi 106 81 188 209`

base hasta la semana 64). No se proporcionó información sobre los cambios medios en la puntuación del GHS para el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER2.

Análisis crítico

En cuanto a la calidad de la evidencia, se recalcan las siguientes amenazas a la validez interna de los resultados. En primer lugar, los resultados del análisis de SG corresponden a un análisis interino, con el 75% de los eventos requeridos para el análisis final. Al respecto, debe mencionarse que existe evidencia que indica que los análisis interinos o de estudios truncados sobrestiman el efecto del tratamiento en aproximadamente un 30% con respecto a los análisis finales o de estudios a término (RR 0.71; IC 95% 0.65 – 0.77) (Bassler et al. 2010). En segundo lugar, el estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, en donde tanto los participantes como los investigadores tenían conocimiento del tratamiento asignado. Esto aumenta el riesgo de sesgo de detección que podría favorecer al fármaco de interés, especialmente si se evalúan desenlaces subjetivos, como la calidad de vida (Wood et al. 2008). En tercer lugar, en el estudio se realizaron múltiples análisis de subgrupos, lo que podría llevar a resultados estadísticamente significativos por mero azar, más aún en vista de ausencia de ajustes estadísticos para las múltiples comparaciones. En cuarto lugar, cabe señalar que en el proceso de aleatorización no se estratificó según el estado de sobreexpresión de HER-2, en ese sentido existe incertidumbre en relación al balance de las características basales entre los grupos del estudio en la población con sobreexpresión de HER-2, lo que puede conducir a resultados espurios como consecuencia de la introducción de varios factores de confusión. En quinto lugar, se debe resaltar que los análisis estadísticos se realizaron únicamente en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento. Además, en los análisis de subgrupos se excluyeron participantes debido a falta de datos de laboratorio. Aunque el porcentaje de exclusiones fue relativamente bajo (menor del 6% de la población total del estudio), este se consideró especialmente importante para los análisis de subgrupos por tratarse de muestras reducidas. Finalmente, el hecho de que el estudio haya sido financiado por Roche, la compañía farmacéutica que produce trastuzumab, aumenta el riesgo de reporte de resultados que favorecen el fármaco bajo evaluación.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola en pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica) metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y FISH o SISH positivo, o IHC 3+), que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Específicamente, la intervención de interés consiste en el uso de trastuzumab más quimioterapia basado en un platino (i.e. cisplatino) y una fluoropirimidina (i.e. capecitabina o fluorouracilo), según la autorización de uso por parte de DIGEMID. De manera similar, el comparador de interés consistió en el uso de la quimioterapia disponible en la institución para tratar a la población de interés, es decir, el uso de un platino (i.e. cisplatino u oxaliplatino) y una fluoropirimidina (i.e. fluorouracilo). Los desenlaces de interés fueron la supervivencia global, los eventos adversos y la calidad de vida. Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica, así como una búsqueda manual de GPC y ETS, que ayudara a responder a la pregunta PICO de interés.

Se identificaron dos GPC elaboradas por la JSMO-ESMO (Muro et al. 2019) y la NCCN (NCCN 2020), dos ETS realizadas por el SMC (SMC 2015) y el NICE (NICE 2010), y un ECA de fase III: ToGA (Bang et al. 2010; Satoh et al. 2014), que evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia (capecitabina o fluorouracilo más cisplatino) en comparación con la quimioterapia sola para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica, HER2 positivo (FISH positivo más IHC 0 a 2+ o sin resultado de IHC, o IHC 3+ más FISH positivo, FISH negativo o sin resultado de FISH).

Con respecto a las GPC, ambas recomiendan el uso de trastuzumab más fluorouracilo o capecitabina y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con CGM que sobreexpresa HER2 (recomendación fuerte basada en un nivel alto de evidencia). Asimismo, la NCCN recomienda el uso de un biosimilar de trastuzumab aprobado por la FDA como sustituto del biológico de referencia. En ambas guías no se hacen recomendaciones específicas sobre el uso de la quimioterapia sola para la población de interés. La evidencia que respalda ambas recomendaciones de trastuzumab procede del estudio ToGA.

En cuanto a las ETS, ambas evaluaron la efectividad clínica y costo-efectividad de trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico de estómago o unión esófago-gástrica, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (IHC 2+ y FISH positivo, o IHC 3+), que no

han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. El comparador de interés es común para ambas ETS fue el régimen de triplete que contiene epirubicina, oxaliplatino y capecitabina. Basado en los resultados del estudio ToGA y en comparaciones indirectas entre epirubicina, oxaliplatino y capecitabina (el comparador de interés en ambas ETS) y el grupo de comparación de quimioterapia en el ensayo ToGA (capecitabina o fluorouracilo más cisplatino), ambas ETS concluyeron que hubo un beneficio clínico en términos de una prolongación de la SG en los pacientes con sobreexpresión HER2 tratados con trastuzumab, y en especial en el subgrupo de pacientes con IHQ 3+. También indicaron que trastuzumab tuvo un perfil de seguridad aceptable y que hubo mejoras en la calidad de vida en ambos grupos de tratamiento. Con ello, ambas ETS recomendaron el uso de trastuzumab en combinación con cisplatino y capecitabina o fluorouracilo en el grupo de pacientes con resultados IHQ 3+. Estas recomendaciones estuvieron influenciadas por los altos umbrales de costo-efectividad aceptados por ambas agencias, al considerar a trastuzumab como un medicamento para la etapa final de la vida (NICE) o para tratar una enfermedad ultra-huérfana (SMC). Al respecto, es de notar que dichas recomendaciones no son extrapolables al contexto de EsSalud, dado que se trata de contextos económicos, sanitarios y epidemiológicos diferentes.

El estudio ToGA es un ECA internacional, de fase III, de etiqueta abierta y de grupos paralelos, que buscó evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia (capecitabina o fluorouracilo más cisplatino) en comparación con la quimioterapia sola para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma avanzado de estómago o unión esófago-gástrica con expresión de HER2 (FISH positivo o IHC 3+). La mayoría de los pacientes tenía una enfermedad metastásica (97%) y sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y FISH positivo o inmunohistoquímica 3+) (76%). Los resultados mostraron prolongación de la SG con trastuzumab de 2.7 meses para la población total del estudio (FISH positivo o IHC 3+), 4.2 meses para el subgrupo con sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y FISH positivo, o IHC 3+), y 5.6 meses para el subgrupo con resultados IHC 3+ y FISH positivo. Los resultados para el subgrupo IHC 3+ y FISH negativo fueron muy imprecisos debido al pequeño número de participantes con esta condición. Los resultados de calidad de vida y seguridad solo se reportaron para la población total del estudio. Estos mostraron ausencia de diferencia estadística en el cambio medio en la puntuación del GHS entre trastuzumab más quimioterapia y la quimioterapia sola, y una mayor proporción de EA serios con trastuzumab más quimioterapia (32% versus 28%, en el estudio ToGA, y 36% versus 28%, $p=0.0354$, en ClinicalTrials.gov), incluyendo una mayor tasa de eventos de disfunción cardíaca (5% versus 1%, $p=0.0120$, en el estudio ToGA).

Al realizar la valoración crítica del estudio ToGA, se identificaron varias limitaciones que redujeron la confianza en los resultados reportados:

- a. Los resultados de SG del estudio ToGA corresponden al segundo análisis interino de los datos, realizado con el 75% de los eventos requeridos según el cálculo de tamaño de muestra pre-establecido. Al respecto, existe evidencia que muestra que los análisis interinos o análisis de ensayos truncados sobreestiman el efecto del tratamiento en aproximadamente un 30% con respecto a los análisis finales (RR 0.71; IC 95% 0.65 – 0.77), independiente de los ajustes del alfa realizados por los investigadores (Bassler et al. 2010). Esto significaría que si el RR de un ECA truncado es de 0.84, como es el caso del RR calculado por el equipo evaluador del IETSI para el subgrupo con sobreexpresión de HER2 [Nº muertes: 53% (120/228) para trastuzumab más quimioterapia y 62% (136/218) para quimioterapia sola; RR = 0.84; IC 95% 0.72 – 0.99; p=0.037], el RR del ECA no truncado sería de 1.09 a 1.29; es decir, no existiría diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte entre trastuzumab más quimioterapia y la quimioterapia sola. Similar efecto tendría el ajuste por sobreestimación en el HR reportado en el estudio. Con ello, se tiene que el ensayo ToGA tiene una importante limitación al basar sus conclusiones en análisis estadísticos con datos inmaduros, lo que puede haber llevado a que la modesta diferencia de 4.2 meses en la SG entre ambos grupos de estudio sea un hallazgo espurio producto de la sobreestimación asociada con los análisis interinos. De hecho, cuando el efecto del tratamiento es modesto, como la estimación obtenida para la SG en el estudio ToGA, éste tiene mayor riesgo de ser resultado de los sesgos previamente mencionados.
- b. Los resultados de SG para el subgrupo con sobreexpresión de HER2 no fueron pre-planificados. Según lo descrito por los mismos autores del estudio, los hallazgos de SG para la población de interés del presente dictamen tuvieron un carácter exploratorio. En ese sentido, deben ser interpretados con cautela y conducir al planteamiento de hipótesis a ser testeadas en futuros ensayos clínicos. Específicamente, se debe notar que en el proceso de aleatorización no se estratificaron a los participantes según el estado de sobreexpresión de HER2, por lo que no es posible asegurar que las características basales de los pacientes sean similares en ambos grupos de tratamiento para el subgrupo de sobreexpresión de HER2. Esto quiere decir que los hallazgos reportados podrían encontrarse influenciados por la introducción de diversos factores de confusión, como, por ejemplo, una mayor severidad de la enfermedad en el grupo tratado con quimioterapia sola. Los resultados favorables para este grupo de pacientes también podrían ser el producto de las múltiples comparaciones realizadas en el estudio, que podrían haber llevado al hallazgo de resultados significativos por casualidad. El hecho de que el análisis de SG para el subgrupo de sobreexpresión de HER2 no haya sido establecido previamente en el protocolo reduce la confianza en las estimaciones reportadas, y al tratarse de un análisis exploratorio, no es posible

asumir una relación de causa-efecto, es decir, que la prolongación de la SG en el grupo tratado trastuzumab sea consecuencia del uso de trastuzumab.

- c. En los análisis estadísticos del estudio ToGA se realizaron varias exclusiones de participantes, lo que reduce la certeza de las estimaciones reportadas, especialmente para los subgrupos analizados. Al respecto, es importante señalar que el análisis principal del estudio ToGA no se realizó en la población por intención de tratar, es decir, todos los pacientes aleatorizados, sino que se excluyeron 15 pacientes que no recibieron el medicamento del estudio. Además, en el análisis del subgrupo con sobreexpresión de HER2, se excluyeron 7 pacientes adicionales porque no tenían datos de la prueba de IHC y, en el análisis del subgrupo con tumores IHC 3+, se excluyeron 16 pacientes adicionales porque no tenían datos de FISH. Estas exclusiones, aunque relativamente pequeñas en proporción, pueden influir significativamente en los resultados de los subgrupos de interés, ya que estos últimos no solo tienen tamaños de muestra reducidos, sino también efectos de tratamiento modestos. Así, la exclusión de una pequeña proporción de participante de los análisis puede forzar el hallazgo de resultados estadísticamente significativos, especialmente si se trata de un ensayo de etiqueta abierta financiado por el patrocinador del medicamento de interés.
- d. El estudio ToGA tuvo un diseño de etiqueta abierta, lo que aumenta el riesgo de sobreestimación de los resultados a favor del fármaco, especialmente cuando se utilizan desenlaces subjetivos, como calidad de vida (Wood et al. 2008). Así, si bien los autores reportaron similares mejoras en la calidad de vida en ambos grupos de tratamiento, esto es, trastuzumab más quimioterapia y quimioterapia sola, la certeza en estos resultados se reduce ya que los investigadores y los participantes tenían conocimiento de los tratamientos asignados lo que pueden conducir a diferencias sistemáticas en los comportamientos relacionados con la salud, que podrían afectar finalmente los efectos del tratamiento encontrados. Esto es especialmente importante ya que en el estudio se observó una mayor tasa de eventos adversos serios con trastuzumab, lo que podría haber afectado negativamente la calidad de vida del grupo tratado con este medicamento.
- e. No se tuvo acceso al protocolo del estudio por lo que hubo incertidumbre en el riesgo de sesgo de notificación. Con ello, no fue posible corroborar si los análisis realizados en el estudio ToGA fueron establecidos *a priori* o fueron consecuencia del *fishing*⁸.

⁸ *Data fishing*, también conocido como búsqueda de significancia estadística, es el uso indebido del análisis de datos para encontrar patrones en los datos que se pueden presentar como estadísticamente significativos, lo que aumenta y subestima drásticamente el riesgo de falsos positivos. Esto se hace mediante la realización de muchas pruebas estadísticas sobre los datos y solo informando aquellas que arrojan resultados significativos.

Esto aumenta el riesgo del reporte de resultados falsos positivos como consecuencia de la realización de múltiples análisis comparativos que conducen al hallazgo de resultados significativos por mero azar. Para ciertos desenlaces de interés, los autores describieron su no pre-planificación en el protocolo. Un claro ejemplo es el reporte de resultados del desenlace tiempo hasta el deterioro del 10% o muerte. Se trata de un desenlace compuesto que no mide la calidad de vida de los pacientes *per se*, sino que agrupa los resultados de calidad de vida y SG. Ya que la publicación de los resultados de calidad de vida se basó en este desenlace, y dio menor importancia al análisis de los puntajes de calidad de vida, se considera que se trató de un reporte selectivo de resultados.

- f. El estudio ToGA fue patrocinado por la compañía farmacéutica que produce trastuzumab, lo que aumenta el riesgo de reporte de resultados favorables para el medicamento. La evidencia procedente de una revisión sistemática con meta-análisis indica que los estudios patrocinados por la industria farmacéutica tienden a favorecer los medicamentos de los patrocinadores más que los estudios con cualquier otra fuente de patrocinio. Esto sugiere que los estudios patrocinados por la industria, como el estudio ToGA, tienen un mayor riesgo de estar sesgados a favor de los productos del patrocinador (Lundh et al. 2017).

Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio de trastuzumab más quimioterapia versus la quimioterapia sola en la población de interés, pues la evidencia del ensayo ToGA tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta en la SG con trastuzumab. Por el contrario, muestra una mayor tasa de EA serios asociados al uso de este medicamento. No se observaron diferencias entre trastuzumab más quimioterapia y quimioterapia sola en las puntuaciones de calidad de vida, aunque el diseño de etiqueta abierta reduce la confianza en estos resultados.

Finalmente, trastuzumab es un medicamento que, de aprobarse, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, ya que, además del costo del fármaco, tendría que agregarse el costo de las pruebas HER2 como parte del diagnóstico convencional del CGM, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico, el cual pueda justificar que se deje de invertir en tecnologías efectivas y menos costosas para los asegurados para que, en su lugar, se financie trastuzumab. Además, es importante resaltar que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud, que es la quimioterapia (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo), la cual ha demostrado prolongar la SG de los pacientes con CGM en comparación con la mejor terapia de soporte (11 versus 4.3 meses, 6.7 meses adicionales), basado en datos de múltiples

ensayos clínicos (Wagner et al. 2017), y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.

En consecuencia, y dada la incertidumbre con respecto a su beneficio clínico, el presente dictamen concluye que no existen argumentos técnicos que justifiquen la inversión de los recursos disponibles de EsSalud en la incorporación de trastuzumab para su uso en pacientes con CGM, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia (cisplatino y capecitabina o fluorouracilo) en comparación con quimioterapia sola (cisplatino u oxaliplatino y fluorouracilo) en pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica) metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ e ISH o FISH positivo, o IHC 3+), y no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.
- La evidencia clave para evaluar el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia (capecitabina o fluorouracilo más cisplatino) en la población de interés proviene de ToGA, un ECA internacional, de fase III y de etiqueta abierta.
- Los resultados de ToGA mostraron una mayor SG con trastuzumab más quimioterapia versus la quimioterapia sola tanto en la población total del estudio (2.7 meses adicionales; HR 0.74; IC 95% 0.60 - 0.91; $p=0.0046$) como en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y FISH positivo, o IHC 3+) (4.2 meses adicionales; HR 0.65; IC 95% 0.51 - 0.83; no se reporta el valor de p). Los resultados de calidad de vida y seguridad solo se reportaron para la población total del estudio. Estos mostraron ausencia de diferencia estadística en el cambio medio en la puntuación del GHS entre trastuzumab más quimioterapia y la quimioterapia sola, y una mayor proporción de EA serios con trastuzumab más quimioterapia (32% versus 28%, en el estudio ToGA, y 36% versus 28%, $p=0.0354$, en ClinicalTrials.gov), incluyendo una mayor tasa de eventos de disfunción cardíaca (5% versus 1%, $p=0.0120$, en el estudio ToGA).
- En cuanto a la calidad de la evidencia del estudio ToGA, se resaltan las siguientes limitaciones: i) Los resultados del análisis de SG corresponden a un segundo análisis interino con el 75% de los eventos requeridos para el análisis final. Al respecto, debe mencionarse que existe evidencia que indica que los análisis interinos o de estudios truncados sobrestiman el efecto del tratamiento en aproximadamente un 30% con respecto a los análisis finales o de estudios a término, independientemente del ajuste de desgaste del alga. ii) Los resultados de SG para el subgrupo con sobreexpresión de HER2 no fueron pre-planificados. En ese sentido, hubo incertidumbre sobre si los resultados reportados fueron consecuencia de las múltiples comparaciones realizadas en el estudio, lo que puede llevar al hallazgo de significancia estadística por mero azar. Además, dado que en el proceso de aleatorización no se estratificó según el estado de sobreexpresión de HER-2, hubo incertidumbre con respecto al balance de las características basales entre los

grupos del estudio, lo que puede llevar al hallazgo de resultados espurios como consecuencia de la introducción de varios factores de confusión. iii) El estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, en donde tanto los participantes como los investigadores tenían conocimiento del tratamiento asignado. Esto aumenta el riesgo de sesgo de detección que podría favorecer al fármaco de interés, especialmente si se evalúan desenlaces subjetivos, como la calidad de vida. iv) Los análisis estadísticos no se realizaron en la población por intención de tratar. Además, en los análisis de subgrupos, algunos participantes fueron excluidos debido a falta de datos de laboratorio. Esto reduce la certeza de las estimaciones reportadas. v) El estudio fue patrocinado por la compañía farmacéutica que produce trastuzumab, lo que aumenta el riesgo de reporte de resultados que favorecen el fármaco bajo evaluación.

- Con todo lo mencionado previamente se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de trastuzumab más quimioterapia versus la quimioterapia sola en la población de interés, pues la evidencia del ensayo ToGA tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta en la SG con trastuzumab y, por el contrario, muestra una mayor tasa de eventos adversos serios asociados al uso de este medicamento.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de trastuzumab más quimioterapia (a base de platino más una fluoropirimidina) en pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica) metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2018. "Global Cancer. Facts & Figures 4th Edition." <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.

Bang, Yung-Jue, Eric Van Cutsem, Andrea Feyereislova, Hyun C. Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, et al. 2010. "Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 376 (9742). Elsevier Ltd: 687–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.

Beltran Gárate, Brady, and Alejandro Yabar Berrocal. 2010. "Expresión de HER2 En Cáncer Gástrico En El Perú." *Rev. Gastroenterol. Perú.* <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v30n4/a06v30n4.pdf>.

Bendell, Johanna, and Harry H Yoon. 2020. "Initial Systemic Therapy for Locally Advanced Unresectable and Metastatic Esophageal and Gastric Cancer." Edited by Richard M Goldberg and Diane MF Savarese. *UpToDate*. UpToDate. www.uptodate.com.

Boers, James E., Harriëtte Meeuwissen, and Natalie Methorst. 2011. "HER2 Status in Gastro-Oesophageal Adenocarcinomas Assessed by Two Rabbit Monoclonal Antibodies (SP3 and 4B5) and Two in Situ Hybridization Methods (FISH and SISH)." *Histopathology* 58 (3): 383–94. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03760.x.

Chan, Annie On On, and Benjamin Wong. 2020. "Risk Factors for Gastric Cancer." Edited by Mark Feldman and Diane MF Savarese. *UpToDate*. UpToDate. www.uptodate.com.

DIGEMID - MINSA. 2020. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed December 6. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicines Agency. 2020. "Find Medicines." Accessed December 6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Kang, Y.-K., W.-K. Kang, D.-B. Shin, J. Chen, J. Xiong, J. Wang, M. Lichinitser, et al. 2009. "Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Randomised Phase III Noninferiority Trial." *Annals of Oncology* 20 (4). Elsevier Masson SAS: 666–73. doi:10.1093/annonc/mdn717.

Kurokawa, Y., N. Sugimoto, H. Miwa, M. Tsuda, S. Nishina, H. Okuda, H. Imamura, et al. 2014.

“Phase II Study of Trastuzumab in Combination with S-1 plus Cisplatin in HER2-Positive Gastric Cancer (HERBIS-1).” *British Journal of Cancer* 110 (5). Nature Publishing Group: 1163–68. doi:10.1038/bjc.2014.18.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. “Industry Sponsorship and Research Outcome (Review).” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Muro, K., E. Van Cutsem, Y. Narita, G. Pentheroudakis, E. Baba, J. Li, M. H. Ryu, et al. 2019. “Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Gastric Cancer: A JSMO–ESMO Initiative Endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.” *Annals of Oncology* 30 (1): 19–33. doi:10.1093/annonc/mdy502.

National Cancer Institute. 2020. “Helicobacter Pylori and Cancer.” <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/h-pylori-fact-sheet>.

NCCN. 2020. “NCCN Guidelines: Gastric Cancer. Version 4.2020 - December 23, 2020.” doi:10.1007/s12445-013-0325-6.

NICE. 2010. “Trastuzumab for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer. Www.Nice.Org.Uk/Guidance/Ta208.” <https://www.nice.org.uk/guidance>.

Osoba, David, George Rodrigues, James Myles, Benny Zee, and Joseph Pater. 1998. “Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of- Life Scores.” *Journal of Clinical Oncology* 16 (1): 139–44. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.139.

Papouchado, Bettina G., Jonathan Myles, Ricardo V. Lloyd, Mark Stoler, Andre M. Oliveira, Erinn Downs-Kelly, Adrienne Morey, et al. 2010. “Silver in Situ Hybridization (SISH) for Determination of HER2 Gene Status in Breast Carcinoma: Comparison with Fish and Assessment of Interobserver Reproducibility.” *American Journal of Surgical Pathology* 34 (6): 767–76. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d96231.

Rivera, Fernando, C. Romero, P. Jimenez-Fonseca, M. Izquierdo-Manuel, A. Salud, E. Martínez, M. Jorge, et al. 2019. “Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Trastuzumab in Combination with Capecitabine and Oxaliplatin in First-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: HERXO Trial.” *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 83 (6). Springer Berlin Heidelberg: 1175–81. doi:10.1007/s00280-019-03820-7.

Satoh, Taroh, Yung-Jue Bang, Evgeny A. Gotovkin, Yasuo Hamamoto, Yoon-Koo Kang, Vladimir M. Moiseyenko, Atsushi Ohtsu, et al. 2014. “Quality of Life in the Trastuzumab for Gastric Cancer Trial.” *The Oncologist* 19 (7): 712–19. doi:10.1634/theoncologist.2014-0058.

Sawaki, Akira, Yasuo Ohashi, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Yasuo Hamamoto, Narikazu Boku, Yoshinori Miyata, et al. 2012. “Efficacy of Trastuzumab in Japanese Patients with HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Subgroup Analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) Study.” *Gastric Cancer* 15 (3): 313–22. doi:10.1007/s10120-011-0118-1.

Shen, Lin, Jian-ming Xu, Feng-yi Feng, Shun-chang Jiao, Li-wei Wang, Jin Li, Zhong-Zhen Guan, et al. 2013. “[Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for First-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal

Junction Cancer: A Phase III, Multi-Center, Randomized Controlled Trial, Chinese Subreport].” *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 35 (4): 295–300. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.012.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

SMC. 2015. “Trastuzumab 150mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion (Herceptin®). SMC No. (623/10).” <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Soularue, Émilie, Romain Cohen, Christophe Tournigand, Aziz Zaanani, Christophe Louvet, Jean-Baptiste Bachet, Olivia Hentic, et al. 2015. “Efficacy and Safety of Trastuzumab in Combination with Oxaliplatin and Fluorouracil-Based Chemotherapy for Patients with HER2-Positive Metastatic Gastric and Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma Patients: A Retrospective Study.” *Bulletin Du Cancer* 102 (4). Société Française du Cancer: 324–31. doi:10.1016/j.bulcan.2014.08.001.

Tanner, M., M. Hollmén, T.T. Junttila, A.I. Kapanen, S. Tommola, Y. Soini, H. Helin, et al. 2005. “Amplification of HER-2 in Gastric Carcinoma: Association with Topoisomerase II α Gene Amplification, Intestinal Type, Poor Prognosis and Sensitivity to Trastuzumab.” *Annals of Oncology* 16 (2): 273–78. doi:10.1093/annonc/mdi064.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. “FDA Approved Drug Products.” Accessed December 6. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Van Cutsem, Eric, Yung-Jue Bang, Feng Feng-yi, Jian M. Xu, Keun-Wook Lee, Shun-Chang Jiao, Jorge León Chong, et al. 2015. “HER2 Screening Data from ToGA: Targeting HER2 in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer.” *Gastric Cancer* 18 (3): 476–84. doi:10.1007/s10120-014-0402-y.

Wagner, Anna Dorothea, Nicholas L.X. Syn, Markus Moehler, Wilfried Grothe, Wei Peng Yong, Bee Choo Tai, Jingshan Ho, and Susanne Unverzagt. 2017. “Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (8). doi:10.1002/14651858.CD004064.pub4.

Wood, Lesley, Matthias Egger, Lise Lotte Gluud, Kenneth F. Schulz, Peter Jüni, Douglas G. Altman, Christian Gluud, Richard M. Martin, Anthony J G Wood, and Jonathan A C Sterne. 2008. “Empirical Evidence of Bias in Treatment Effect Estimates in Controlled Trials with Different Interventions and Outcomes: Meta-Epidemiological Study.” *BMJ* 336 (7644): 601–5. doi:10.1136/bmj.39465.451748.AD.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 21 de diciembre de 2020	Resultado
Estrategia	#1 (Stomach Neoplasms[Mesh] OR Gastric Cancer[tiab] OR Gastric Neoplas*[tiab] OR Gastric Tumor*[tiab] OR Gastric Carcinom*[tiab] OR Stomach Cancer[tiab] OR Stomach Neoplas*[tiab] OR Stomach Tumor*[tiab] OR Stomach Carcinom*[tiab] OR Gastroesophageal Cancer[tiab] OR Gastroesophageal Neoplas*[tiab] OR Gastroesophageal Tumor*[tiab] OR Gastroesophageal Carcinom*[tiab])	121064
	#2 ((Trastuzumab[Mesh] OR Trastuzumab[tiab] OR Trazimera[tiab] OR Herceptin[tiab]) AND (Cisplatin[Mesh] OR cis-Platin*[tiab] OR Biocisplatin*[tiab] OR Cisplatin*[tiab] OR Platino*[tiab]) AND (Capecitabine[Mesh] OR Fluorocytidin*[tiab] OR Capecitabin*[tiab] OR Xeloda[tiab]))	126
	#3 #1 AND #2	109

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 21 de diciembre de 2020	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2590
	#2 (Gastric NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	5757
	#3 (Gastric NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	196
	#4 (Gastric NEAR/1 Tumor*):ti,ab,kw	113
	#5 (Gastric NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	626
	#6 (Stomach NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	2568
	#7 (Stomach NEAR/1 Neoplas\$):ti,ab,kw	0
	#8 (Stomach NEAR/1 Tumor\$):ti,ab,kw	241
	#9 (Stomach NEAR/1 Carcinom\$):ti,ab,kw	0
	#10 (Gastroesophageal NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	100
	#11 (Gastroesophageal NEAR/1 Neoplas\$):ti,ab,kw	0
	#12 (Gastroesophageal NEAR/1 Tumor\$):ti,ab,kw	0
	#13 (Gastroesophageal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	6
	#14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7646
	#15 MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	722
	#16 Trastuzumab:ti,ab,kw	2738
	#17 Trazimera:ti,ab,kw	1
	#18 Herceptin:ti,ab,kw	491
	#19 #15 OR #16 OR #17 OR #18	2811
	#20 MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	5003
	#21 cis-Platin*:ti,ab,kw	297
	#22 Biocisplatin*:ti,ab,kw	0
	#23 Cisplatin*:ti,ab,kw	14597
	#24 Platino*:ti,ab,kw	57
	#25 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	14629
	#26 MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1205
	#27 Fluorocytidin*:ti,ab,kw	16

	#28	Capecitabin*:ti,ab,kw	3924
	#29	Xeloda:ti,ab,kw	339
	#30	#26 OR #27 OR #28 OR #29	3950
	#31	#14 AND #19 AND #25 AND #30	68

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 21 de diciembre de 2020		
Estrategia	#1	(MH Stomach Neoplasms OR ((Gastric\$ OR Stomach\$ OR Gastroesophageal OR Estómago\$ OR Gastroesof\$) AND (Neoplas\$ OR Tumor\$ OR Carcinom\$ OR Cancer)) AND (MH Trastuzumab OR Trastuzumab OR Trazimera OR Herceptin) [Words]	0