PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 40-2022

TRASTUZUMAB

420 mg

Polvo para perfusión intravenosa

EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO O DE UNIÓN GASTROESOFÁGICA METASTÁSICO, HER2-POSITIVO, QUE NO HAYAN RECIBIDO UN TRATAMIENTO PREVIO PARA METÁSTASIS

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Junio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Trastuzumab 420-440 mg Polvo para perfusión intravenosa en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 40-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Descripción de la condición clínica 4
1.1.2. Datos epidemiológicos 5
1.1.3. Tratamiento 5
1.2. Descripción de la tecnología de interés 6
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 6
1.2.2. Farmacodinamia 7
1.2.3. Farmacocinética 7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. 7
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 8
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 8
2. PREGUNTA CLÍNICA 8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 9
3.1. Estrategia de búsqueda 9
3.2. Criterios de inclusión 9
3.3. Criterios de exclusión 9
3.4. Estudios identificados y seleccionados 9
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 10
4.1 SUMARIOS 10
4.2 Guías de Práctica Clínica 13
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 17
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis 20
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados 20
6.3 Estudios observacionales 22
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 24
7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis 24
7.2 Ensayos clínicos aleatorizados 24
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 25
7.4 VigiAccess 26
7.5 EudraVigilance 27

8. DATOS DE CONSUMO 27

9. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA 28

10. RESUMEN 29

11. CONCLUSIONES 32

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Trastuzumab 420 mg Polvo para perfusión intravenosa a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, en combinación con quimioterapia, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. En la solicitud, INEN reporta 54 a 315 casos al año.

Denominación Común Internacional:	Trastuzumab
Formulación solicitada	- Trastuzumab 420 mg Polvo para perfusión endovenosa
Registro Sanitario[1]:	- 05 registros sanitarios vigentes - 01 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME[2]:	Capecitabina 5-fluorouracilo Cisplatino

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

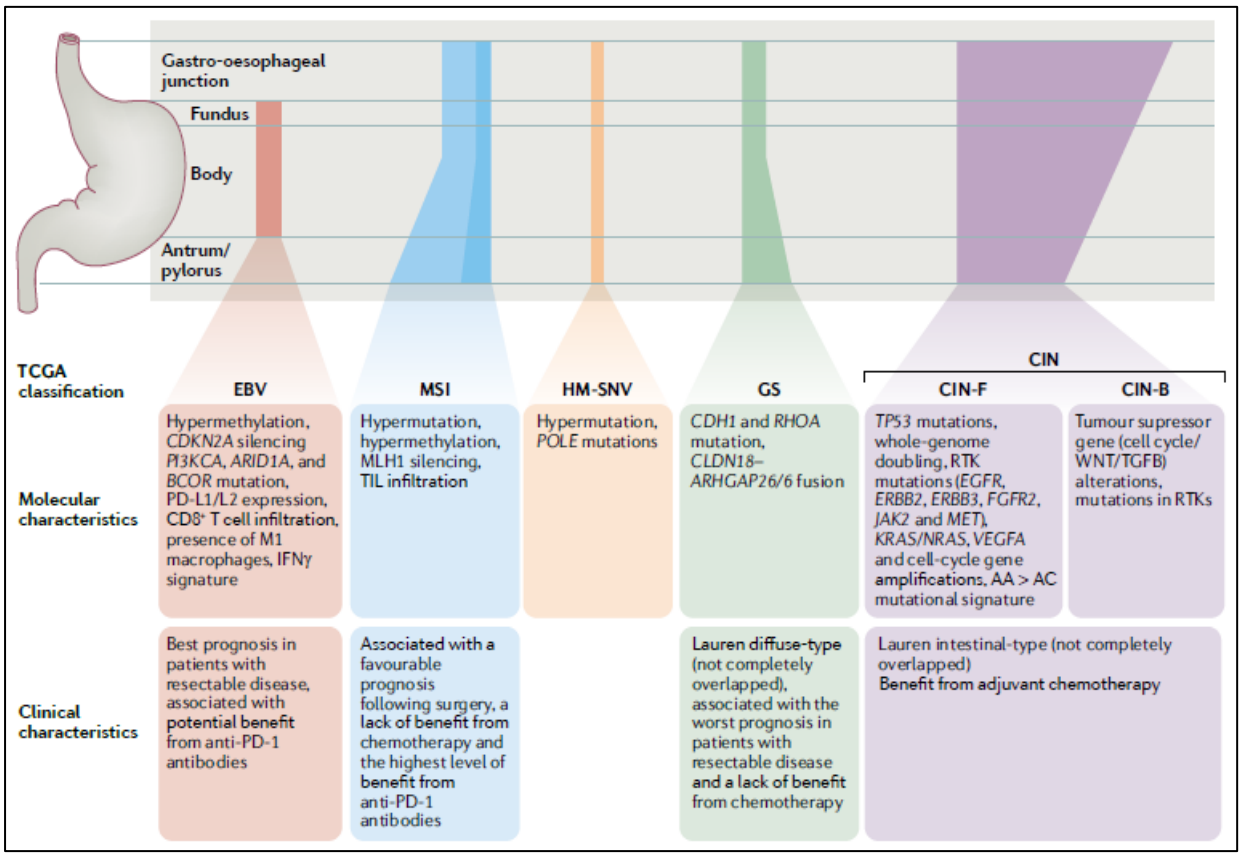
1.1.1. Descripción de la condición clínica

Los cánceres del tracto gastrointestinal superior son neoplasias malignas altamente letales. Juntos, el cáncer de células escamosas y el adenocarcinoma representan el 93% de todos los carcinomas de esófago, el adenocarcinoma superó al cáncer de células escamosas como la histología dominante a principios de la década de 1990; el 86% de los cánceres de esófago surgen en el tercio distal del esófago torácico, el 13% en el tercio medio y solo el 1% en el tercio superior o esófago cervical. Por otro lado, más del 90% de los cánceres de estómago son adenocarcinomas; la incidencia de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) y del estómago proximal ha aumentado a un ritmo superior al de cualquier otro cáncer. El aumento de la incidencia ha sido paralelo al aumento de la incidencia de adenocarcinoma esofágico; por lo que, el término "tumor de la UGE" refleja la dificultad frecuente de separar las localizaciones primarias de los cánceres gástricos proximales y esofágicos distales; además, su evolución natural, respuesta al tratamiento y pronóstico general parecen ser similares[3].

En el 2014, el análisis de agrupación no supervisada del Atlas del Genoma del Cáncer (*The Cancer Genome Atlas*, TCGA) del número de copias somáticas, la secuenciación del exoma completo, la metilación del ADN, la secuenciación del ARN mensajero y del microARN, y los datos de la matriz de proteínas de 295 adenocarcinomas primarios G/UGE arrojaron cuatro subtipos: asociado al virus de Epstein-Barr (EBV), inestabilidad de los microsatélites (MSI), inestabilidad cromosómica (CIN) y genómicamente estable

[1] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 08 Jun 22]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] MINSA. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 08 Jun 2022.
[3] UpToDate. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Topic 2473 Version 112.0. [Internet] [actualizado 06 May 22, citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/

(GS). Además, TCGA clasificó el pequeño subconjunto (1.9%) de tumores hipermutados no MSI-H como hipermutados con predominio de variantes de un solo nucleótido (HM-SNV)[4]. En el siguiente gráfico se representa la ubicación y frecuencia de los subtipos de carcinoma G/UGE, con sus características moleculares y clínicas:



1.1.2. Datos epidemiológicos[5]

El reporte de GLOBOCAN estima que en el 2020 hubo 1'089,103 nuevos casos de cáncer de estómago y 604,100 nuevos casos de cáncer de esófago en todo el mundo, con una tasa de incidencia de 14.0 y 7.8 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 9.9 y 7.0 defunciones/100 mil habitantes, respectivamente; constituyéndose en la cuarta y sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

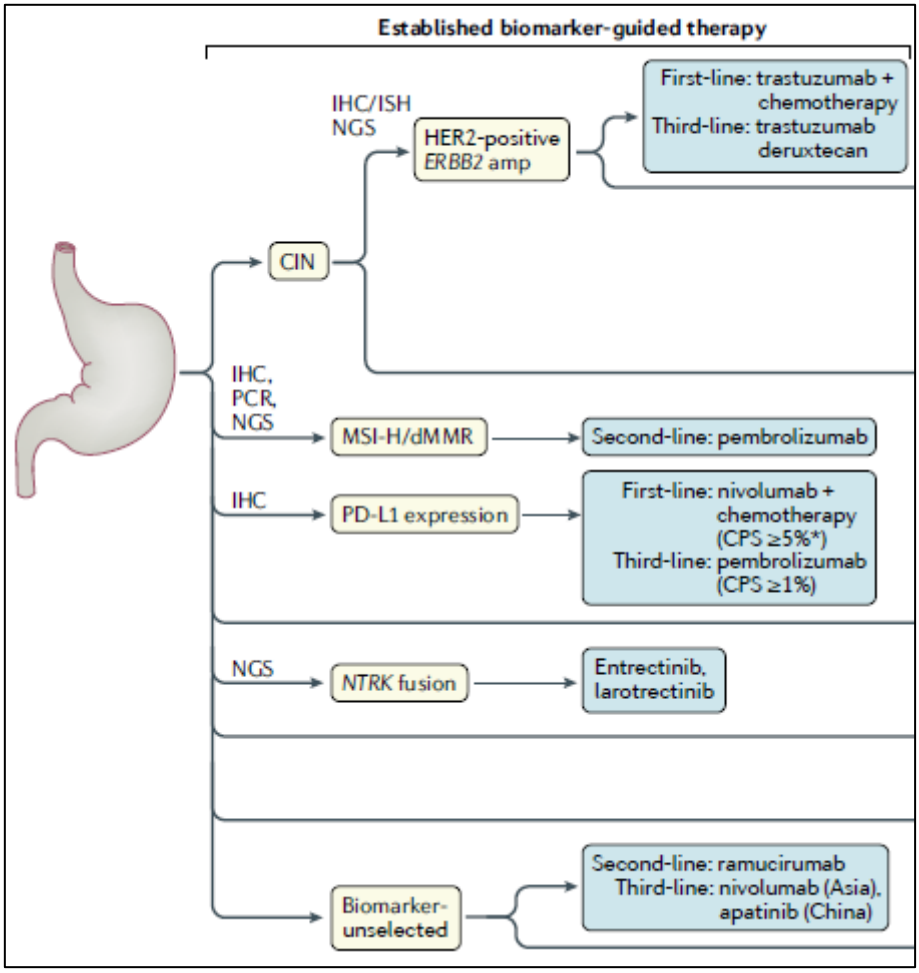
En el Perú, en el 2020 hubo 6,300 nuevos casos de cáncer de estómago y 348 nuevos casos de cáncer de esófago, con una tasa de incidencia de 19.1 y 1.1 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 15.1 y 0.98 defunciones/100 mil habitantes, respectivamente; siendo el cáncer de estómago la primera causa de muerte por cáncer a nivel nacional, con 4,979 defunciones reportadas, en tanto que se registraron 323 defunciones asociadas al cáncer de esófago.

1.1.3. Tratamiento[6]

Los pacientes con cánceres gástricos y de la unión gastroesofágica (G/UGE) irresecables y/o metastásicos suelen necesitar terapias sistémicas. La quimioterapia sigue siendo el

[4] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(8):473-487. doi: 10.1038/s41571-021-00492-2
[5] WHO. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. [Internet] [citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/
[6] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(8):473-487. doi: 10.1038/s41571-021-00492-2

tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes, con algunas excepciones para aquellos con tumores de subtipos moleculares específicos. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al HER2, se añade a la quimioterapia para las pacientes con tumores HER2+. Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, puede utilizarse como tratamiento de segunda línea para pacientes con tumores con determinadas características, como un fenotipo de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o una carga mutacional tumoral elevada (TMB) o como tratamiento de tercera línea para pacientes con tumores que expresan PD-L1. Otro anticuerpo anti-PD-1, nivolumab, confiere una mejora de la sobrevida global como tratamiento de última línea en pacientes no seleccionados y en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea. A pesar de estos avances, el pronóstico de los pacientes con cánceres G/UGE en estadio avanzado sigue siendo malo, con una mediana de SG de aproximadamente 1 año. La positividad de HER2, el estado de MSI-H y la expresión de PD-L1 son actualmente los únicos biomarcadores establecidos que se asocian a la eficacia de determinadas terapias en pacientes con cánceres G/UGE en estadio avanzado. En el siguiente gráfico se observa las opciones terapéuticas en función a biomarcadores seleccionados:



1.2. Descripción de la tecnología de interés[7]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Trastuzumab 420 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico/ Anticuerpo monoclonal

[7] MINSA. DIGEMID. Ficha técnica HERCEPTIN 440 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión. Trastuzumab. [Internet] [actualizado May 21, citado 09 Jun 22]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/

Código ATC: L01XC03

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción[8]:
Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado recombinante que se relaciona selectivamente al dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Trastuzumab se une al dominio de unión al ligando extracelular y bloquea la escisión del dominio extracelular de HER-2 para inducir la modulación negativa del receptor, y posteriormente inhibe las cascadas de señalización intracelular mediadas por HER-2, conduciendo a un aumento en la detención del ciclo celular ya la supresión del crecimiento y la proliferación celular. Trastuzumab también interviene en la activación de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos al atraer las células inmunitarias, como las células NK, a los sitios tumorales que sobreexpresan HER-2.

1.2.3. Farmacocinética

Absorción:
- No aplica

Distribución:
- Intervalo para alcanzar el estado de equilibrio = 09 semanas

Metabolismo:
- Metabolismo similar a las inmunoglobulinas endógenas

Excreción:
- T½ = 28 días
- Aclaramiento en estado de equilibrio = 0.189-0.337 L/día
- Un modelo con dos compartimentos, con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central reflejó el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos[9], se identificó 06 registros sanitarios vigentes de Trastuzumab 420 mg Polvo para perfusión intravenosa.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA[10]	EMA[11]

[8] Drugbank. Trastuzumab. DB00072. [Internet] [actualizado 09 Jun 22, citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://go.drugbank.com/drugs/DB00072
[9] MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[10] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
[11] European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

TRASTUZUMAB 420 mg Polvo para perfusión intravenosa	- Cáncer de mama - Cáncer gástrico metastásico: en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico con sobreexpresión HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica	- Cáncer de mama - Cáncer gástrico metastásico: en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS[12]

Trastuzumab se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, en la lista complementaria de terapias dirigidas, en el grupo de medicamentos antineoplásicos y de soporte (grupo 8.2). Trastuzumab y sus biosimilares de 60 mg, 150 mg y 420 mg están restringidos para el cáncer de mama metastásico o de etapa temprana HER2 positivo.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[13]

Trastuzumab se encuentra incluido en el PNUME, en el grupo de citotóxicos y medicamentos adyuvantes (grupo 8.2). Trastuzumab de 420 mg y 600 mg está restringido para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en adyuvancia. Ambos productos tienen las consideraciones de uso N° 6 y 11 (en base a GPC/NTS y en departamentos o servicios Oncológico, respectivamente). El trastuzumab 600 mg tiene adicionalmente la consideración de uso N° 8 (bajo farmacovigilancia intensiva).

2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o en unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis; el tratamiento con trastuzumab, en combinación con quimioterapia, en comparación con la quimioterapia sola ¿es más eficaz, seguro y mejora la calidad de vida?

Formulación PICO:

Población	Pacientes con adenocarcinoma gástrico o en unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis
Intervención	Trastuzumab 8 mg/kg dosis única, luego de 21 días, 6 mg/kg cada 21 días + QT
Comparador	QT (capacitabina/cisplatino o 5-fluorouracilo/cisplatino)
Outocome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta global Tasa de respuesta citogenética Calidad de vida Eventos adversos

[12] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [citado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[13] MINSA. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 09 Jun 2022.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[14] y se consideró los siguientes estudios:

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Trip Database, PubMed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, Best Practice, Micromedex, Uppsala Monitoring Centre.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>
Se encontraron 05 monografías

- DYNAMED. 02 monografías
- UPTODATE. 01 monografía

[14]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- BEST PRACTICE. 02 monografías

Guías de práctica clínica
Se encontraron 4 guías de práctica clínica
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2 GPC
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)
Se encontraron 3 ETS
- NICE
- NIHR
- IETSI

Revisiones sistemáticas
Dos revisiones sistemáticas

Estudios comparativos de eficacia/efectividad y seguridad
Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) – 02 publicaciones
Dos estudios observacionales

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Manejo del adenocarcinoma gástrico[15]

Manejo de la enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica:

Para la enfermedad no resecable localmente avanzada, recurrente o metastásica, el tratamiento depende del estado funcional.

- Si la puntuación de rendimiento de Karnofsky ≥ 60% o ECOG ≤ 2, las opciones incluyen (Recomendación débil):
  - quimiorradiación (si no se administró previamente) solo para enfermedad localmente irresecable
  - quimioterapia sistémica:
    - trastuzumab (usado junto con quimioterapia de primera línea en adenocarcinoma metastásico con sobreexpresión de HER2):
      - régimen 1: dosis de carga IV de 8 mg/kg el día 1 del ciclo 1 y luego 6 mg/kg IV del ciclo 2 y en adelante cada ciclo de 21 días
      - régimen 2: dosis de carga IV de 6 mg/kg el día 1 del ciclo 1 y luego 4 mg/kg IV del ciclo 2 y en adelante cada ciclo de 14 días
    - quimioterapia de primera línea:
      - regímenes preferidos:
        - fluoropirimidina y cisplatino
        - fluoropirimidina y oxaliplatino
      - otros regímenes:

[15] DynaMed. Management of Gastric Adenocarcinoma. [actualizado 28 Abr 22, citado 13 Jun 22]. Disponible en: https://www.dynamed.com/

            - paclitaxel y cisplatino
            - paclitaxel y carboplatino
            - fluoropirimidina
            - docetaxel
            - paclitaxel
            - FU/leucovorina e irinotecán
            - Modificaciones de docetaxel, cisplatino y FU/leucovorina
            - epirrubicina, cisplatino y FU
        - quimioterapia de segunda línea
    - mejor terapia de soporte

- Si Karnofsky < 60 % o ECOG ≥ 3, considere la mejor terapia de soporte (Recomendación débil).

Manejo del cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica[16]

- Para pacientes con adenocarcinoma no resecable localmente avanzado o metastásico, enfermedad HER2 positiva y buen estado funcional (Karnofsky ≥ 60% o ECOG ≤ 2), considerar:
    - quimioterapia sistémica con adición de trastuzumab a cisplatino más fluoropirimidina (Recomendación fuerte)
    - otra combinación de quimioterapia (recomendación débil)
    - evitar trastuzumab en combinación con antraciclinas
    - la adición de trastuzumab a la quimioterapia se asoció con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado HER2 positivo
    - los cuidados paliativos también son una opción además o en lugar de la quimioterapia

- Para pacientes con adenocarcinoma metastásico o localmente avanzado no resecable y estado funcional deficiente (Karnofsky < 60 % o ECOG ≥ 3), solo se recomiendan cuidados paliativos (Recomendación fuerte).

UPTODATE

Tratamiento sistémico inicial para el cáncer de esófago y gástrico no resecable y metastásico localmente avanzado[17]

Los objetivos de la quimioterapia en pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado son paliar los síntomas (incluida la disfagia maligna), mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Basamos nuestras decisiones de tratamiento en la expresión de biomarcadores y la histología:

- Adenocarcinomas:
    - Cánceres con sobreexpresión de HER2:
        - sugerimos agregar trastuzumab a una quimioterapia citotóxica basada en platino, siempre que no exista contraindicación para trastuzumab.

[16] DynaMed. Management of Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. [actualizado 10 Jun 22, citado 13 Jun 22]. Disponible en: https://www.dynamed.com/
[17] UpToDate. Initial systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. Topic 2473 Version 112.0. [Internet] [actualizado 06 May 22, citado 13 Jun 22]. Disponible en: https://www.uptodate.com/

        - según el ensayo KEYNOTE-811, también sugerimos agregar pembrolizumab al trastuzumab inicial más quimioterapia basada en platino en estos pacientes.
    - Tumores con reparación deficiente de errores de emparejamiento:
        - para pacientes con tumores dMMR/MSI-H, la mayoría de los cuales tienen sobreexpresión de PD-L1, sugerimos nivolumab o pembrolizumab más quimioterapia citotóxica en lugar de quimioterapia sistémica sola.
        - la monoterapia con pembrolizumab es otra opción
    - Tumores MMR competentes, HER2-negativos, PD-L1 positivos:
        - para la mayoría de los pacientes con HER2-negativos, adenocarcinomas que sobreexpresan PD-L1 (CPS ≥5), sugerimos nivolumab más un régimen de quimioterapia que contiene oxaliplatino en lugar de quimioterapia sistémica sola
        - la monoterapia con pembrolizumab de primera línea es una opción para pacientes cuyos tumores tienen altos niveles de expresión de PD-L1 (es decir, CPS ≥10)
        - los beneficios de la inmunoterapia para los adenocarcinomas con expresión ausente o de bajo nivel (es decir, CPS 1 a 4) de PD-L1 siguen siendo inciertos. Aunque la opinión difiere, sugerimos quimioterapia inicial en lugar de inmunoterapia en estos pacientes
    - Otros adenocarcinomas y aquellos que no tienen acceso a la terapia dirigida:
        - para las personas que no reciben trastuzumab o inmunoterapia de primera línea porque carecen de un biomarcador molecular o porque tienen una contraindicación, intolerancia o falta de reembolso, la elección del régimen de quimioterapia citotóxica es empírico.
        - para la mayoría de los pacientes, sugerimos un régimen doble de fluoropirimidina-platino en lugar de un régimen triple. Para la mayoría de los pacientes, preferimos un régimen que contenga oxaliplatino (es decir, FOLFOX, oxaliplatino más capecitabina, o cuando esté disponible, S-1 más oxaliplatino). Otras alternativas incluyen FU más cisplatino (o cuando esté disponible, S-1 más cisplatino).
        - para los pacientes mayores o aquellos con un estado funcional deficiente, las alternativas apropiadas incluyen FU modulado por leucovorina, capecitabina como agente único, irinotecán como agente único, capecitabina en dosis atenuada más oxaliplatino o taxanos en dosis bajas semanales.

BEST PRACTICE

Carcinoma gástrico[18]

- Enfermedad avanzada y metastásica
    - Primera línea: quimioterapia y/o inmunoterapia
        - Opciones primarias:
            - Enfermedad HER2 positiva:
                - fluorouracilo o capecitabina +
                - oxaliplatino o cisplatino +
                - trastuzumab
        - Opciones secundarias
            - Enfermedad HER2 positiva:
                - fluorouracilo o capecitabina +
                - oxaliplatino o cisplatino +
                - trastuzumab +

[18] Best Practice. Stomach cancer. [Internet] [actualizado 26 May 22, citado 13 Jun 22]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/

            - pembrolizumab
        - + mejor terapia de soporte: el propósito es aliviar los síntomas de los pacientes, independientemente de la etapa de la enfermedad, para apoyar la mejor calidad de vida para ellos y sus familias. Para el cáncer gástrico, las intervenciones para aliviar los síntomas principales pueden prolongar la vida. El tratamiento endoscópico, la radiología intervencionista, la gastrectomía y la quimioterapia pueden aliviar síntomas como el dolor, el sangrado, las náuseas y los vómitos, y la obstrucción.
    - Segunda línea

Carcinoma esofágico[19]

- Enfermedad metastásica
    - Primera línea: quimioterapia paliativa
        - Opciones primarias:
            - oxaliplatino + fluorouracilo
            - oxaliplatino + capecitabina
            - cisplatino + fluorouracilo
            - cisplatino + capecitabina
            - docetaxel + cisplatino + fluorouracilo
            - epirrubicina + cisplatino + fluorouracilo
            - fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino
            - fluorouracilo + leucovorina + irinotecan
        - Opciones secundarias:
            - docetaxel
            - paclitaxel
            - irinotecan
            - irinotecan + fluorouracilo + leucovorina
    - + mejor terapia de soporte
    - Terapia dirigida: recomendada en algunos pacientes seleccionados:
        - Opciones primarias: Estos agentes se pueden usar solos o en combinación con quimioterapia, según el fármaco y la enfermedad
            - trastuzumab
            - trastuzumab deruxtecan
            - ramucirumab
            - nivolumab
            - pembrolizumab

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido, 2018[20]

Quimioterapia paliativa de primera línea para el cáncer esófago-gástrico localmente avanzado o cáncer esófago-gástrico metastásico:

- Ofrecer trastuzumab (en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo) como opción de tratamiento a personas con adenocarcinoma metastásico de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo
- Ofrecer quimioterapia paliativa combinada de primera línea a las personas con cáncer de esófago-gástrico avanzado que tengan ECOG 0 a 2 y sin comorbilidades significativas. Las posibles combinaciones de fármacos incluyen:

[19] Best Practice. Oesophageal cancer. [Internet] [actualizado 18 Ene 22, citado 13 Jun 22]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/
[20] NICE. Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults. NICE Guideline. [Internet] [actualizado 24 Ene 18, citado 14 Jun 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng83

  - tratamiento doble: 5-fluorouracilo o capecitabina en combinación con cisplatino u oxaliplatino
  - tratamiento de triplete: 5-fluorouracilo o capecitabina en combinación con cisplatino u oxaliplatino más epirubicina
- Discutir los beneficios, los riesgos y las consecuencias del tratamiento de cada opción con la persona y las personas importantes para ella (según corresponda).

Recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2021[21]

Cáncer esofágico: Tratamiento de la enfermedad avanzada/metastásica (M1)

- Existen diferentes opciones de tratamiento paliativo en función de la situación clínica
- La QT está indicada para el tratamiento paliativo en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con adenocarcinoma que tienen un buen estado funcional.
- A pesar de la escasez de pruebas, el carcinoma avanzado/metastásico se maneja principalmente según las recomendaciones para el cáncer gástrico
  - Las nuevas combinaciones de oxaliplatino/fluoropirimidina como alternativa al esquema "clásico" de cisplatino/5-FU
  - El 5-FU en infusión puede ser sustituido por la capecitabina si la deglución de los comprimidos no está comprometida
  - Los taxanos se recomiendan en combinaciones de primera línea o como monoterapia en la terapia de segunda línea
- Los pacientes con carcinoma HER2 positivo deben ser tratados según las directrices de la ESMO para el cáncer gástrico, con un régimen que contenga trastuzumab

Cáncer gástrico: Tratamiento de la enfermedad avanzada/metastásico

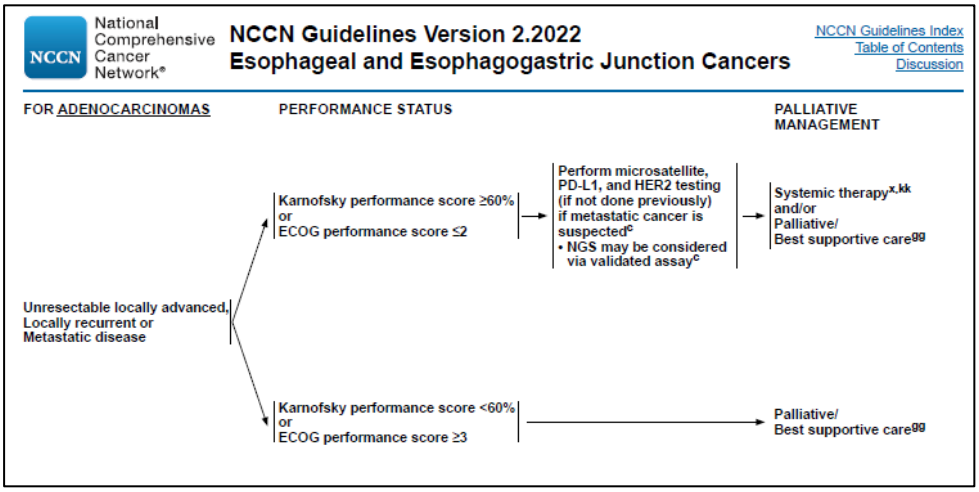
Primera línea:
- Los pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o metastásica (estadio IV) inoperable deben ser considerados para el tratamiento sistémico, que ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida en comparación con la mejor terapia de soporte sola.
- Las comorbilidades, la función orgánica y el estatus funcional debe considerarse para implementar un tratamiento
- El doblete platino/fluoropirimidina solo o en combinación con otros compuestos (combinaciones triples; con epirrubicina o con taxanos) se recomienda para pacientes aptos con cáncer gástrico avanzado.
- Todas las combinaciones, como los regímenes ECF, ECX, EOF y EOX, proporcionan una eficacia ampliamente similar
  - Dentro de los regímenes dobles y triples, la capecitabina mejora la SG en comparación con el 5-FU en infusión
- Un régimen DCF de 3 semanas mejora la SG, pero aumenta la toxicidad, incluida la neutropenia febril; un régimen DCF de 2 semanas sustancialmente modificado es tolerable y eficaz
- El régimen FLOT se asocia con resultados de supervivencia alentadores, pero no se dispone de datos de fase III; el FLOT debe considerarse el tratamiento estándar para la enfermedad local/locorregional, a menos que exista una contraindicación formal para el uso de cualquiera de sus componentes o que el paciente no sea apto para la quimioterapia triple
- FOLFIRI puede considerarse una alternativa a la terapia basada en platino para pacientes seleccionados

[21] ESMO. Upper Gastrointestinal Cancer. ESMO pocket guidelines. Switzerland, 2021. [Internet] [citado 14 Jun 22]. Disponible en: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/home/

- Se recomienda el uso de trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-FU y cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2-positivo
- Las inmunoterapias, como pembrolizumab y nivolumab, pueden proporcionar un beneficio duradero para algunos pacientes con cáncer gástrico avanzado

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022

Cáncer esofágico y de la unión esofagogástrica[22]:



- Principios de terapia sistémica:
  - Los regímenes terapéuticos sistémicos recomendados para el adenocarcinoma avanzado de esófago, UEG y el adenocarcinoma gástrico pueden utilizarse indistintamente
  - Los regímenes deben elegirse en el contexto del estado funcional, las comorbilidades y el perfil de toxicidad.
  - Trastuzumab debe añadirse a la quimioterapia de primera línea para el adenocarcinoma con sobreexpresión HER2 positiva
  - Se prefieren los regímenes citotóxicos de dos fármacos para los pacientes con enfermedad avanzada debido a su menor toxicidad. El uso de tres fármacos citotóxicos debe reservarse para pacientes médicamente aptos, con excelente estado funcional y fácil acceso a evaluaciones frecuentes de toxicidad.

[22] NCCN. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022. [Internet] [actualizado 11 Feb 22, citado 14 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/home

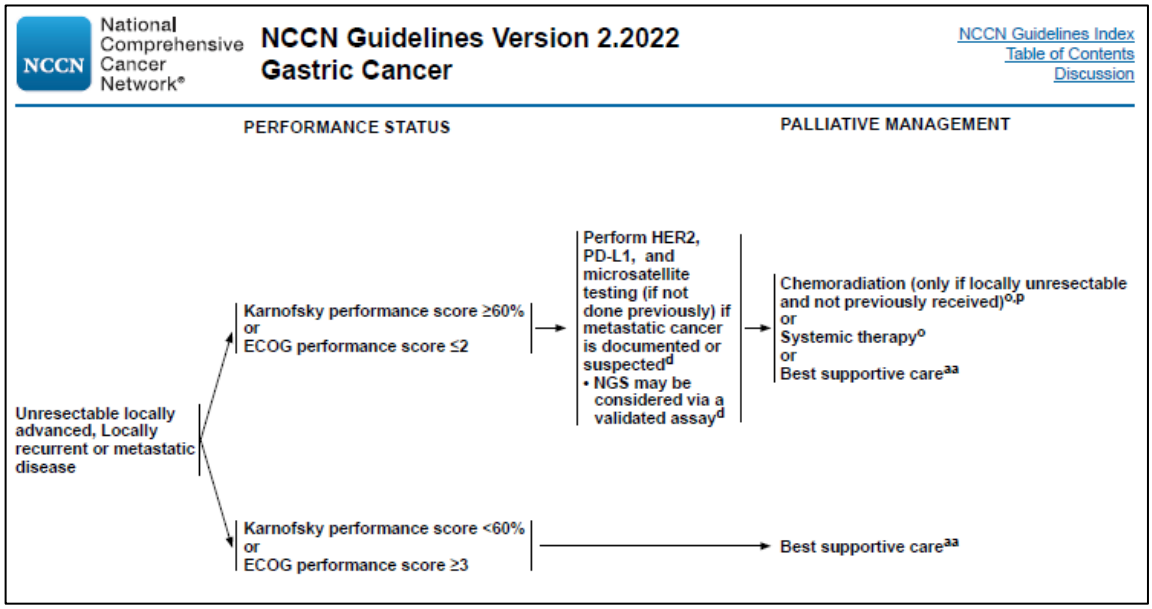
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

First-Line Therapy
- Oxaliplatin is generally preferred over cisplatin due to lower toxicity.

Preferred Regimens
- HER2 overexpression positive adenocarcinoma[g]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[a]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1)[a,18]
- HER2 overexpression negative[g]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab for adenocarcinoma only (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 5; category 2B for PD-L1 CPS <5)[e,h,19]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab (category 2A for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS <10)[e,h,20]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS <10)[e,h,20]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin[21-23]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin[21,24-26]

Other Recommended Regimens
- HER2 overexpression positive adenocarcinoma[g]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab[a] and pembrolizumab[e,h,27]
  - Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[a] and pembrolizumab[e,h,27]
- Fluorouracil[b,i] and irinotecan[j,28]
- Paclitaxel with or without cisplatin or carboplatin [j,29-33]
- Docetaxel with or without cisplatin [j,34-37]
- Fluoropyrimidine [j,25,38,39] (fluorouracil[b] or capecitabine)
- Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil[b,j,40,41]
- Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B)[j,42]

Cáncer gástrico[23]:



- Principios de terapia sistémica:
  - Los regímenes terapéuticos sistémicos recomendados para el adenocarcinoma avanzado de esófago, UEG y el adenocarcinoma gástrico pueden utilizarse indistintamente
  - Los regímenes deben elegirse en el contexto del estado funcional, las comorbilidades y el perfil de toxicidad.
  - Trastuzumab debe añadirse a la quimioterapia de primera línea para el adenocarcinoma con sobreexpresión HER2 positiva
  - Se prefieren los regímenes citotóxicos de dos fármacos para los pacientes con enfermedad avanzada debido a su menor toxicidad. El uso de tres fármacos citotóxicos debe reservarse para pacientes médicamente aptos, con excelente estado funcional y fácil acceso a evaluaciones frecuentes de toxicidad.

[23] NCCN. Gastric Cancers. Version 2.2022. [Internet] [actualizado 11 Ene 22, citado 14 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/home

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)
First-Line Therapy • Oxaliplatin is generally preferred over cisplatin due to lower toxicity.
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive adenocarcinoma[f] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[a] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab (category 1)[a,11] • HER2 overexpression negative[f] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1)[g,h,12] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin[13-15] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin[13,16-18]
Other Recommended Regimens • HER2 overexpression positive adenocarcinoma[f] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and cisplatin and trastuzumab[a] and pembrolizumab[g,h,19] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine) and oxaliplatin and trastuzumab[a] and pembrolizumab[g,h,19] • Fluorouracil[b,i] and irinotecan[j,20] • Paclitaxel with or without cisplatin or carboplatin[j,21-25] • Docetaxel with or without cisplatin[j,26-29] • Fluoropyrimidine[j,17,30,31] (fluorouracil[b] or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil[b,j,32,33] • Docetaxel, carboplatin, and fluorouracil (category 2B)[j,34]
Useful in Certain Circumstances • HER2 overexpression negative[f] ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil[b] or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B)[g,h,12]

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. NICE, Reino Unido-2010[24]

El objetivo de este informe fue evaluar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de trastuzumab en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de estómago o de la UGE, metastásico, HER2 positivo, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-FU.

La evidencia de la efectividad clínica se basó principalmente en el ensayo ToGA, un ECA de fase 3, que comparó la eficacia de trastuzumab + QT (n=298) con QT sola (n=296) en pacientes con adenocarcinoma de estómago o UGE localmente avanzado o recurrente y/o metastásico, con sobreexpresión de HER2. El desenlace primario fue la SG. A la fecha de corte, la mediana de SG con trastuzumab + QT fue 16 meses comparado con 11.8 meses con QT sola (HR 0.65, IC95% 0.51-0.83). La mediana de SLP con trastuzumab + QT fue 7.6 meses vs 5.5 meses con QT sola (HR 0.64, IC95% 0.51-0.79).

Respecto a los resultados de calidad de vida, ambos grupos de tratamiento mostraron mejoras durante el curso del tratamiento; no se presentó un análisis estadístico de las diferencias en la calidad de vida entre los grupos. En ambos grupos, el 68% de pacientes tuvieron EA de grado 3 o 4; los más frecuentes fueron trastornos de la sangre y el sistema linfático, trastornos gastrointestinales y trastornos del metabolismo y la nutrición. Un mayor número de personas tratadas con trastuzumab + QT presentaron reducciones asintomáticas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; sin embargo, la diferencia en los eventos cardíacos sintomáticos no fue estadísticamente significativa.

La farmacéutica presentó una evaluación económica, sin embargo, el comité consideró algunos errores relacionados a suposiciones inconsistentes sobre EA, distribuciones de datos de supervivencia y uso de recursos; la corrección de estos errores redujo el ICER de 51,927 libras/AVAC ganado a 49,005 libras/AVAC ganado. El comité consideró que el enfoque del caso base del fabricante era relativamente optimista; sugirió que sería más apropiado aplicar una pequeña disminución de los valores de utilidad a lo largo del tiempo y reportó un incremento de 49,005 libras/AVAC ganado a 51,309 libras/AVAC ganado. El

[24] NICE. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer (TA208). Technology appraisal guidance. [Internet] [actualizado 24 Nov 10, citado 14 Jun 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta208

comité acordó que la estimación más plausible de la rentabilidad de trastuzumab más cisplatino y capecitabina se situaba entre 45,000 y 50,000 libras/AVAC ganado.

Finalmente, el Comité concluyó que trastuzumab más cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo debe recomendarse como opción para el tratamiento de personas con adenocarcinoma metastásico de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica y cuyos tumores expresen niveles elevados de HER2, definidos por una puntuación inmunohistoquímica positiva de 3 (IHC 3+).

Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. NIHR, Inglaterra-2011[25]

El presente informe aborda el uso de trastuzumab para el tratamiento del adenocarcinoma metastásico de estómago o de la UGE, con sobreexpresión de HER2.

La positividad de HER2 se define por inmunohistoquímica IHC3+ o IHC2+/FISH+ (hibridación fluorescente in situ). El problema de decisión abordado fue el análisis de toda la población de CGm con HER2 positivo (IHC3+ e IHC2+/FISH+) seguida del tratamiento con trastuzumab combinado con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo (HCX/F) en comparación con la terapia estándar actual del sistema nacional de salud [epirrubicina, cisplatino, capecitabina (ECX)/epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina (EOX)/epirrubicina, cisplatino, 5-FU (ECF)].

Los datos de eficacia provienen del ECA ToGA que comparó HCX/F vs cisplatino más fluoropirimidina solo (CX/F). HCX/F mostró un beneficio estadísticamente concluyente en la SG en el subgrupo autorizado por la EMA (74%) con una mediana de SG de 16 meses vs 11.8 meses (HR 0.65, IC95% 0.51-0.83). No hubo otras comparaciones directas, el comité aceptó la opinión del fabricante de que no era posible realizar un MAR significativo para establecer una comparación de HCX/F con la terapia estándar actual.

Una evaluación económica incluyó un modelo que comparó por separado HCX o HCF con los regímenes triples ECX, EOX y ECF, basado en un modelo de cohorte simple de tres estados (libre de progresión, enfermedad, progresión y muerte). Los costes se evaluaron desde la perspectiva del sistema de salud, e incorporaron los costes de adquisición y seguimiento de los regímenes alternativos, las pruebas de HER2, los EA y otros costes de los cuidados de apoyo. Se utilizó un horizonte temporal de 8 años para representar un análisis de por vida. Los resultados del fabricante produjeron un ICER de 53,010 libras/AVAC ganados para HCX frente a ECX. El comité llevó a cabo una serie de análisis alternativos del caso base, EOX sustituyó a ECX como el comparador apropiado, y los ICER para la comparación de HCX frente a EOX aumentó entre 66,982 y 71.636 libras/AVAC ganados. El impacto de la aplicación de pruebas alternativas no está claro.

Los evaluadores consideraron que existe una incertidumbre considerable en torno a la estimación real de la eficacia para la comparación entre los regímenes triples que contienen epirrubicina (ECX/ECF/EOX) y los regímenes dobles CX/F. En consecuencia, la opinión del comité fue que no hay pruebas suficientes sobre la eficacia de HCX/F en comparación con la terapia estándar actual para determinar un ICER con algún grado de certeza. La guía del NICE establece que trastuzumab, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-FU, se recomienda como opción de tratamiento para las personas con CGM HER2-positivo que no han recibido que no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica y que tienen tumores que expresan altos niveles de HER2,

[25] Norman G, Rice S, Spackman E, Stirk L, Danso-Appiah A, Suh D, Palmer S, Eastwood A. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. Health Technol Assess. 2011 May;15 Suppl 1:33-42. doi: 10.3310/hta15suppl1/04. PMID: 21609651.

definidos como IHC3+. Esta guía se publicó después de análisis adicionales relacionados con este subgrupo más estrechamente definido por el fabricante.

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. IETSI, Perú-2021[26]

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 adenocarcinoma gástrico o de la UGE metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 (IHC 2+ y SISH/FISH +, o IHC 3+) y no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Se incluyeron 2 GPC, 2 ETS y 01 ECA (ToGA).

Ambas GPC recomiendan el uso de trastuzumab más una fluoropirimidina y un platino como tratamiento de primera línea en pacientes con CGM con sobreexpresión de HER2 (recomendación fuerte basada en un nivel alto de evidencia). Ambas ETS revisaron la evidencia del estudio ToGA y al respecto concluyeron que el uso de trastuzumab en combinación con QT en comparación con QT sola prolongó la SG en los pacientes con CGM y sobreexpresión HER2; en especial en el subgrupo de pacientes con IHQ 3+. Además, 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+.

Con respecto a los resultados del estudio ToGA, se observó una mayor SG con trastuzumab + QT vs QT 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). Dado que estos resultados provienen de un análisis interino y el subgrupo con sobreexpresión de HER2 no estuvo pre-especificado, los evaluadores consideran que estas limitaciones metodológicas amenazan la validez de los resultados. Asimismo, los evaluadores resaltan que el estudio no fue evaluado en la población por intención a tratar y, además, tuvo un diseño de etiqueta abierta, aumentando el riesgo de sesgo. Respecto a la seguridad, se observó una mayor proporción de EA serios en el grupo de trastuzumab + QT, en comparación al grupo de QT sola (32% versus 28%), incluyendo una mayor tasa de eventos de disfunción cardíaca en el grupo de trastuzumab más quimioterapia (5% versus 1%, p=0.0120).

Finalmente, los autores mencionan que, si se aprobase trastuzumab, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, ya que, además del costo del medicamento, tendría que agregarse el costo de las pruebas HER2 como parte del diagnóstico. Adicional a la falta de un claro beneficio clínico, resaltan que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento que actualmente viene siendo utilizada en EsSalud, que es la QT basada en platino más fluoropirimidina, la cual ha demostrado prolongar la SG de los pacientes con CGM, en comparación con la mejor terapia de soporte (11 vs 4.3 meses, +6.7 meses adicionales), basado en datos de múltiples ensayos clínicos, y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.

En conclusión, el IETSI no aprobó el uso de trastuzumab + QT (a base de platino más una fluoropirimidina) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-

[26] 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

gástrica metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Se encontraron dos publicaciones **(Catenacci y col. (2021)[27] Yan y col. (2022)[28])** las cuales incluyen el estudio ToGA que se analiza en la sección de ensayos clínicos.

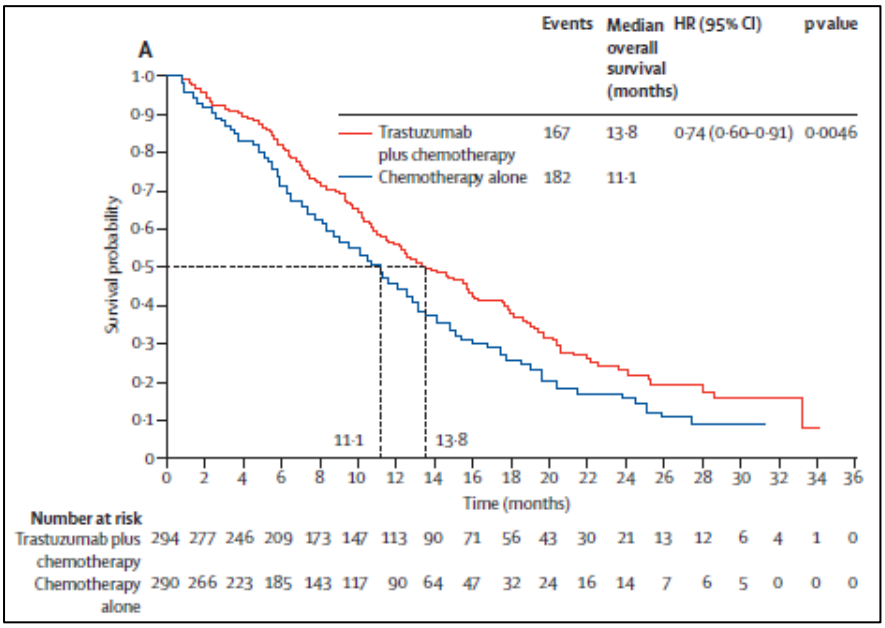
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

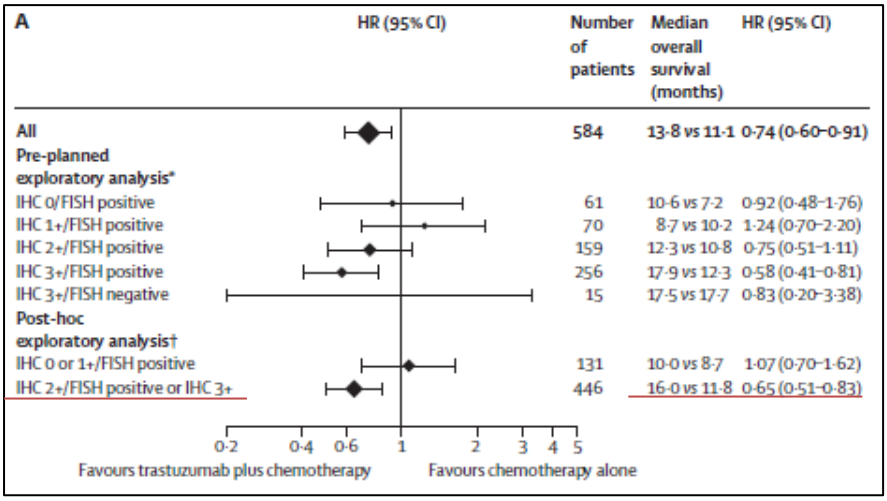
Bang y col. (2010)[29] llevaron a cabo el ensayo clínico ToGA con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia (cisplatino + capecitabina o 5-fluorouracilo) en la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado, con sobreexpresión de HER2.

ToGA fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, que enroló 594 participantes provenientes de 24 centros de Asia, Centroamérica, Sudamérica y Europa, entre setiembre-2005 y diciembre-2008. De estos, 584 fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con trastuzumab + QT (n=294) o el grupo con QT sola (n=290); en general, las características basales fueron similares en ambos grupos, la mayoría de pacientes recibió QT con capecitabina (88%), el 76% presentó tumores con sobreexpresión HER2 (ICH 3+ o ICH 2+/FISH +), 82% tuvo cáncer gástrico; hubo mayor cantidad de pacientes que recibieron QT previa en el grupo de Tra+QT vs QT sola (9% vs 4%, p<0.0146). El desenlace primario fue la SG y los desenlaces secundarios incluyeron la SLP, tiempo de progresión, tasa de respuesta tumoral global, duración de la respuesta y seguridad.

A la fecha de corte del análisis interino, con una mediana de tiempo de seguimiento de 18.6 meses en el grupo de Tra+QT y 17.1 meses en el grupo de QT, las medianas de SG fueron 13.8 meses (IC95% 12-16) con Tra+QT vs 11.1 meses (IC95% 10-13) con QT, con una reducción del riesgo de muerte del 26% a favor de Tra+QT (HR 0.74, IC95% 0.60-0.91, p=0.0046); las medianas de SLP con Tra+QT y QT fueron 6.7 meses vs 5.5 meses (HR 0.71, IC95% 0.59-0.85, p=0.0002). En el análisis por subgrupos, se observa que el beneficio de Tra+QT en la SG fue significativamente mayor en pacientes con sobreexpresión de HER2 (ICH 2+/FISH+ o ICH 3+) en comparación a los otros grupos, evidenciándose unas medianas de SG de 16.0 meses (IC95% 15-19) con Tra+QT vs 11.8 meses (IC95% 10-13) con QT, con una reducción del riesgo de muerte del 35% a favor de Tra+QT (HR 0.65, IC95% 0.51-0.83).

[27] Catenacci DV, Chao J, Muro K, Al-Batran SE, Klempner SJ, Wainberg ZA, et al. Toward a Treatment Sequencing Strategy: A Systematic Review of Treatment Regimens in Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Oncologist. 2021 Oct;26(10):e1704-e1729. doi: 10.1002/onco.13907. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34288262; PMCID: PMC8488781.
[28] Yan YH, Lei XY, Hu WP. Comparative effectiveness and tolerability of targeted agents combined with chemotherapy in patients with HER2-positive gastroesophageal cancer: A network meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2022 May-Jun;28(3):175-185. doi: 10.4103/sjg.sjg_367_21. PMID: 34747874.
[29] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302. PMID: 20728210.





Por otra parte, al considerar la agrupación por características demográficas y clínicas, se observa que el beneficio de Tra+QT pierde contundencia estadística en ciertos grupos:

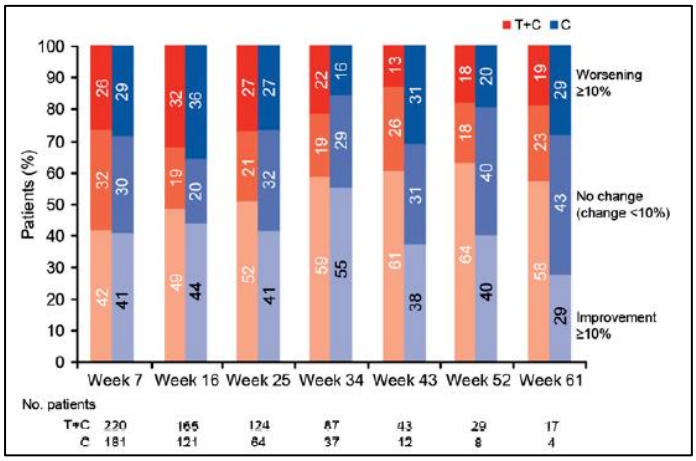
- cáncer de la UGE: HR 0.67, IC95% 0.42-1.08
- ECOG 2: HR 0.96, IC95% 0.51-1.79
- QT con 5-FU y cisplatino: HR 0.70, IC95% 0.40-1.23
- Edad < 60 años: HR 0.84, IC95% 0.62-1.14
- Sexo femenino: HR 0.78, IC95% 0.51-1.21
- QT previa: HR 0.96, IC95% 0.39-2.33

En ClinicalTrials.gov[30], la información actualizada al 05 Nov 2014 especifica que el ensayo ToGA culminó en Jun 2010, los resultados de eficacia que se registran corresponden a la publicación del 2010.

En la publicación de **Satoh y col. (2014)[31]** se abordó los resultados de calidad de vida en la población del ensayo clínico ToGA. Utilizaron los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-

[30] ClinicalTrials.gov. ToGA Study - A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. NCT01041404. [Internet] [actualizado 05 Nov 14, citado 17 Jun 22]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/
[31] Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, Hamamoto Y, Kang YK, Moiseyenko VM, et al. Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. Oncologist. 2014 Jul;19(7):712-9. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0058.

STO22; se observó que Tra+QT prolongó el tiempo hasta 10% de deterioro definitivo en todas las puntuaciones de ambos cuestionarios, incluyendo el estado general de salud del QLQ-C30, de 6.4 meses a 10.2 meses en comparación con QT sola (p<0.001).



Además, al aplicar la metodología Q-TWiST se observó que Tra+QT prolongó el tiempo ajustado a la calidad sin síntomas de enfermedad o toxicidad (Q-TWiST) en 2.42 meses en comparación con QT sola (p<0.001).

Table 3. Summary of mean differences in health states and Q-TWiST

Health state[a]	T+C, mean (mo) (n = 294)	C, mean (mo) (n = 290)	MD (mo)	95% CI for MD[b] (mo)	p value
OS	15.54	13.01	2.52	1.12–4.02	<.001
PFS	9.36	7.07	2.29	1.31–3.83	<.001
TOX	2.54	2.52	0.02	−0.31 to 0.56	.31
REL	6.18	5.95	0.23	−1.19 to 1.18	.48
TWiST	6.82	4.55	2.27	1.15–3.80	<.001
Quality-adjusted OS, Q-TWiST[c]	11.88	9.46	2.42	1.24–3.86	<.001

[a]The estimated mean durations were based on data truncated to 31.31 months of follow-up.
[b]95% CIs were estimated from nonparametric bootstrap (n = 5,000).
[c]Q-TWiST was estimated using utility values of u_{TOX} = 0.58, u_{REL} = 0.58 and u_{TWiST} = 1.0.
Abbreviations: C, chemotherapy; CI, confidence interval; MD, mean difference; mo, months; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q-TWiST, quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity; REL, disease relapse; T+C, trastuzumab plus chemotherapy; TOX, duration of toxicity; TWiST, time without symptoms of disease or toxicity.

Limitaciones del ensayo clínico:

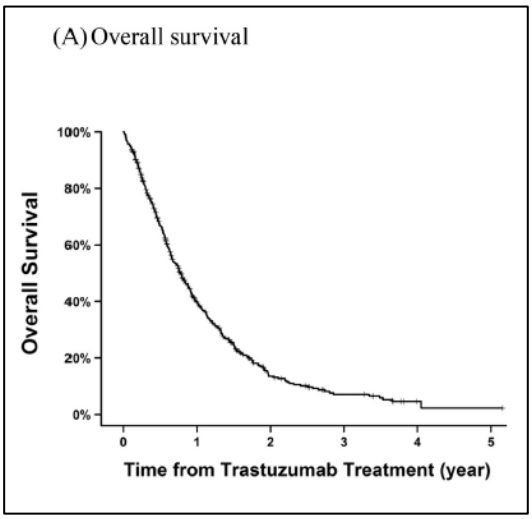
- El ensayo ToGA demostró un modesto beneficio, con significancia estadística, a favor de Tra+QT en comparación con QT, al prolongar la mediana de SG en 2.7 meses (13.8 vs 11.1 meses), que fue un poco mayor al considerar el subgrupo con sobreexpresión HER2 (+4.2 meses, 16.0 vs 11.8 meses).
- En el análisis por subgrupos se observa que en ciertos grupos no hay diferencia concluyente, limitando la validez externa; además, no se realizó un análisis de subgrupos dentro del grupo de pacientes con sobreexpresión HER2.
- Hubo una alta tasa de tratamiento de segunda línea posterior a la progresión de la enfermedad (Tra+QT 38%, QT 45%), en la publicación no se detalla las terapias posteriores, estas pueden ser confusoras en la estimación de la supervivencia.
- Se observa un aparente beneficio en la calidad de vida, pero ya que el ensayo fue de etiqueta abierta, hay riesgo de sesgo en la recopilación de la información subjetiva. Adicionalmente, la ganancia de tiempo de SG ajustada por calidad de vida es modesta (+2.42 meses).

6.3 Estudios observacionales

Merchant y col. (2021)[32] realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la aceptación y los resultados de trastuzumab en una gran cohorte poblacional de pacientes con cáncer de esófago, gastroesofágico y gástrico en Ontario-Canadá, entre 2012 y 2017.

Se incluyeron 476 pacientes de 47 centros médicos, la mediana de la edad fue 62 años y 78% fueron varones; 65% tuvo cáncer gástrico y 24% tuvo un intento de cirugía curativa previa. La mediana de ciclos de trastuzumab administrados fue 06 ciclos (1-74 ciclos), los agentes quimioterapéuticos más utilizados en combinación de trastuzumab fueron: cisplatino (78%), capecitabina (45%), 5-FU (35%) y carboplatino (13%).

La mediana de SG fue 9.3 meses, la mediana de supervivencia por causa específica fue 9.6 meses, la tasa de re-hospitalización a los 30 días fue 17%, y la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 4%.



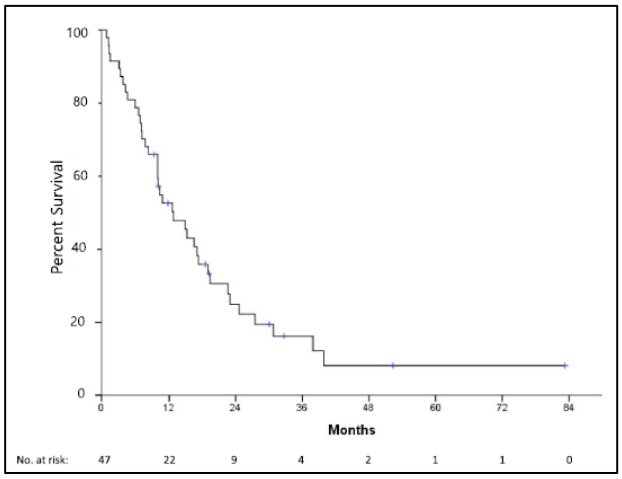
Se observa que la mediana de SG en esta población de mundo real fue menor que en el ensayo clínico ToGA (9.3 meses vs 13.8 meses); y mucho menor que el subgrupo con sobreexpresión HER2 (9.3 meses vs 16.0 meses) conforme al análisis del ensayo ToGA.

Kim y col. (2021)[33] realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la efectividad de trastuzumab en el tratamiento de primera línea en una cohorte de pacientes con cáncer gástrico metastásico de un centro en Corea, entre jun-2011 y dic-2019.

Se incluyeron 47 pacientes, la mediana de la edad fue 59 años y 81% fueron varones; 85% presentaron status HER2 IHC 3+, y 15% ICH 2+/SISH+; 85% tuvieron ECOG 0-1. La mediana de ciclos de trastuzumab administrados fue 08 ciclos (1-56 ciclos) y con cisplatino fue 06 ciclos (1-15 ciclos); 74% recibió capecitabina y 26% recibió 5-FU. Se observó que 22 pacientes recibieron terapia de segunda línea, y 13 pacientes recibieron tratamiento de tercera línea o posterior.

Nueve pacientes estaban vivos en el último tiempo de seguimiento con una mediana de tiempo de seguimiento de 18.8 meses (9.3-82.9 meses). La mediana de SG fue 12.8 meses, la mediana de SLP fue 6.9 meses. De los 39 pacientes con una lesión medible antes del inicio de la quimioterapia, 3 pacientes tuvieron una respuesta completa y 22 pacientes obtuvieron una respuesta parcial.

[32] Merchant SJ, Kong W, Gyawali B, Hanna T, Chung W, Nanji S, Patel SV, Booth CM. Effectiveness of Trastuzumab in Routine Clinical Practice: A Population-based Study of Patients with HER-2-positive Oesophageal, Gastroesophageal and Gastric Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2021 Mar;33(3):202-207. doi: 10.1016/j.clon.2020.07.013. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32747152.
[33] Kim TH, Do Cho H, Choi YW, Lee HW, Kang SY, Jeong GS, Choi JH, Ahn MS, Sheen SS. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. BMC Cancer. 2021 Mar 26; 21(1):325. doi: 10.1186/s12885-021-08058-2. PMID: 33771119; PMCID: PMC7995795.



Se observa que la mediana de SG en esta población de mundo real fue similar al ensayo clínico ToGA (12.8 meses vs 13.8 meses); pero menor que el subgrupo con sobreexpresión HER2 (12.8 meses vs 16.0 meses) que tiene las mismas características que la presente cohorte. Así como en el ECA, los tratamientos posteriores pudieron sesgar el resultado de supervivencia.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Se encontraron dos publicaciones **(Catenacci y col. (2021)[34] Yan y col. (2022)[35])** las cuales incluyen el estudio ToGA que se analiza en la sección de ensayos clínicos.

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Bang y col. (2010)[36] llevaron a cabo el ensayo clínico ToGA con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con quimioterapia (cisplatino + capecitabina o 5-fluorouracilo) en la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado, con sobreexpresión de HER2

La frecuencia de EA fue similar entre los grupos, sin diferencias en la tasa global de EA de todos los grados. Las náuseas, neutropenia, vómitos y anorexia fueron los EA más frecuentes. Los pacientes que recibieron Tra+QT presentaron tasas ligeramente superiores de diarrea, estomatitis, anemia, trombocitopenia, fatiga, escalofríos, pérdida de peso, pirexia, inflamación de las mucosas y nasofaringitis que los pacientes que recibieron QT sola. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la frecuencia de EA de grado 3-4, aparte de diarrea.

Se notificaron EA graves en el 32% de pacientes del grupo de Tra+QT y el 28% de QT sola. La proporción de pacientes que notificaron un EA que condujo a modificaciones o

[34] Catenacci DV, Chao J, Muro K, Al-Batran SE, Klempner SJ, Wainberg ZA, et al. Toward a Treatment Sequencing Strategy: A Systematic Review of Treatment Regimens in Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Oncologist. 2021 Oct;26(10):e1704-e1729. doi: 10.1002/onco.13907. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34288262; PMCID: PMC8488781.
[35] Yan YH, Lei XY, Hu WP. Comparative effectiveness and tolerability of targeted agents combined with chemotherapy in patients with HER2-positive gastroesophageal cancer: A network meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2022 May-Jun; 28(3):175-185. doi: 10.4103/sjg.sjg_367_21. PMID: 34747874.
[36] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302. PMID: 20728210.

interrupciones de la dosis fue similar entre los grupos (84% vs 82%); no hubo diferencia en la mortalidad a los 60 días (5% vs 7%); la mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 3% (10 muertes) en el grupo de Tra+QT frente al 1% (03 muertes) en el grupo de QT sola. Los EA cardíacos fueron poco frecuentes y no hubo diferencias entre los grupos (6% cada grupo); las tasas de EA cardíacos de grado 3-4 no difirieron entre los grupos. Cuatro (1%) pacientes del grupo de Tra+QT tuvieron EA cardiacos serios en comparación con nueve (3%) pacientes del grupo de QT sola. El número de pacientes con disfunción cardíaca (definida como un descenso ≥10% de la FEVI a un valor absoluto <50%) fue bajo en ambos grupos de tratamiento (Tra+QT=5% vs QT=1%).

En ClinicalTrials.gov[37], los datos de seguridad actualizados al 31 Oct 2014 muestran:

- Incidencia de eventos adversos serios: Tra+QT 36.05% vs QT 27.93%
  - diarrea (6.12% vs 2.07%)
  - neutropenia febril (3.74% vs 2.76%)
  - disfagia (3.06% vs 0.00%)
  - neumonía (2.04% vs 0.00%)
  - accidente cerebrovascular (1.02% vs 0.34%)
  - injuria renal aguda (1.02% vs 0.34%)
- Incidencia de eventos adversos no serios: Tra+QT 97.28% vs QT 96.21%
  - fatiga (36.05% vs 29.66%)
  - diarrea (34.69% vs 28.28%)
  - estomatitis (24.83% vs 15.52%)
  - disminución de peso (23.13% vs 13.79%)

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[38]

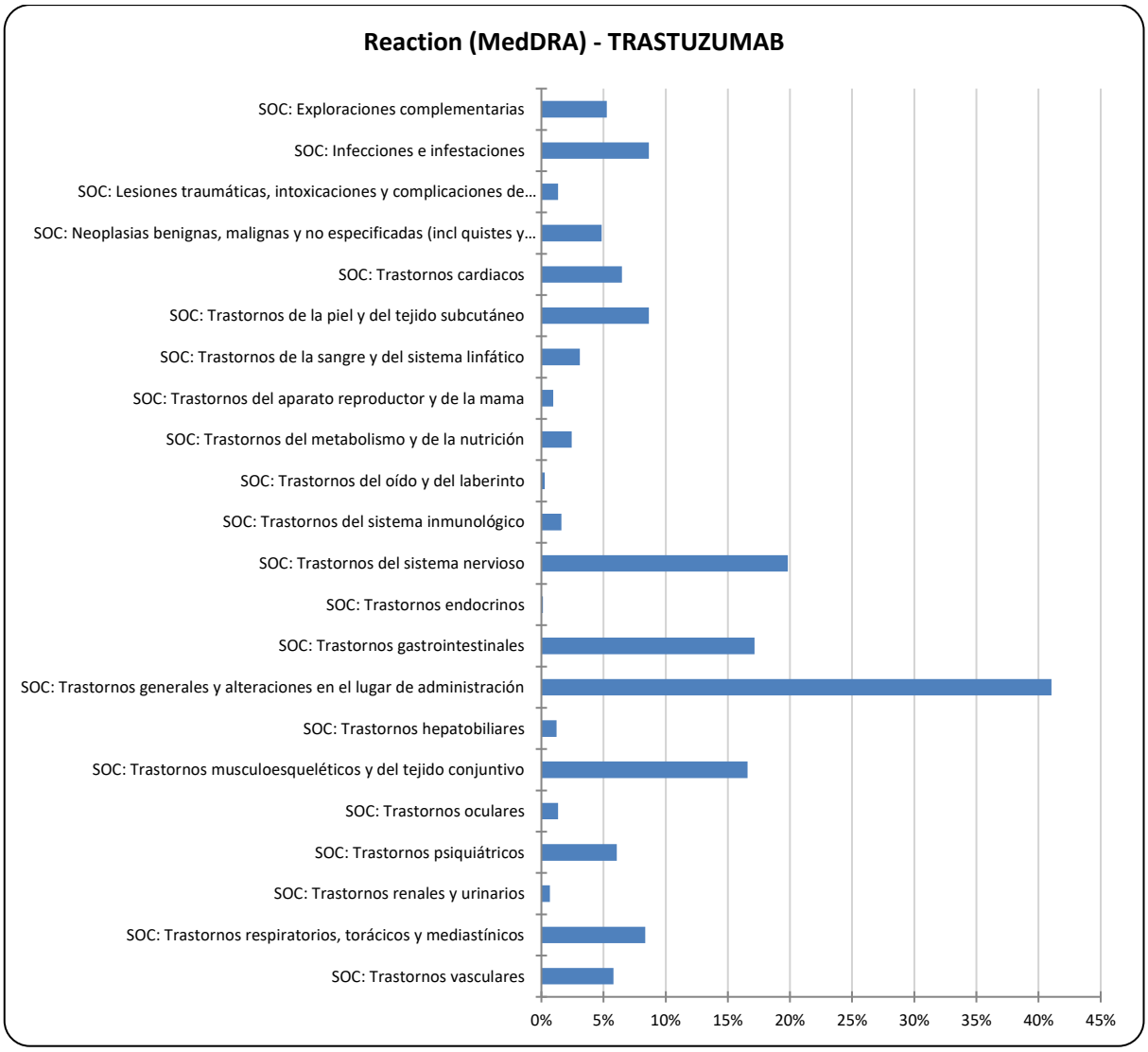
El CENAFyT, al 15 de junio de 2022, tiene registrado 741 casos de reacciones adversas asociadas al principio activo trastuzumab, que reportan 1,199 tipos de RAM, siendo más frecuente en el grupo de pacientes de sexo femenino (93%) y de 45 a 64 años (52%).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes fueron: escalofríos (7.4%), cefalea (6.6%), muerte (5.9%), náuseas (5.9%), vómitos (5.4%), dolor (5.3%), malestar (5.1%) y fatiga (5.0%). Se presentaron eventos adversos serios en el 20.9% de pacientes, 6.9% tuvieron desenlace fatal, en el 0.8% puso en riesgo la vida y en 6.2% causó o prolongó la hospitalización. Los reportes fueron registrados desde el año 2010.

La distribución de RAM según Sistema Órgano Clase (SOC) es la siguiente:

[37] ClinicalTrials.gov. ToGA Study - A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. NCT01041404. [Internet] [actualizado 05 Nov 14, citado 17 Jun 22]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/

[38] MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 15 Jun 22, citado 20 Jun 22]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/



7.4 VigiAccess[39]

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que, desde 2000 hasta el 2022, se recuperaron un total de 42,469 registros que reportaron 80,023 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento trastuzumab, divididos de la siguiente forma:

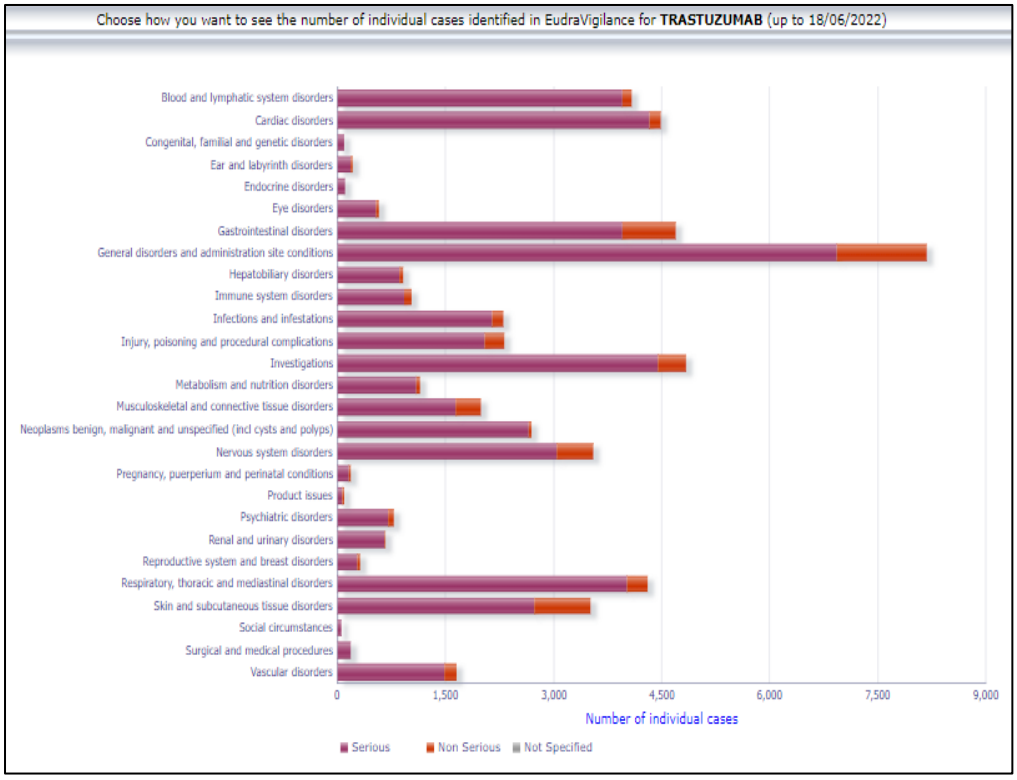
[39] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [citado 20 Jun 22]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

Reported potential side effects

- Blood and lymphatic system disorders (6%, 4925 ADRs)
- Cardiac disorders (7%, 5403 ADRs)
- Congenital, familial and genetic disorders (0%, 90 ADRs)
- Ear and labyrinth disorders (0%, 301 ADRs)
- Endocrine disorders (0%, 128 ADRs)
- Eye disorders (1%, 888 ADRs)
- Gastrointestinal disorders (10%, 7841 ADRs)
- General disorders and administration site conditions (18%, 14178 ADRs)
- Hepatobiliary disorders (1%, 793 ADRs)
- Immune system disorders (1%, 1163 ADRs)
- Infections and infestations (5%, 3795 ADRs)
- Injury, poisoning and procedural complications (4%, 3229 ADRs)
- Investigations (8%, 6245 ADRs)
- Metabolism and nutrition disorders (2%, 1848 ADRs)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders (5%, 3819 ADRs)
- Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (3%, 2516 ADRs)
- Nervous system disorders (7%, 5817 ADRs)
- Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (0%, 241 ADRs)
- Product issues (0%, 123 ADRs)
- Psychiatric disorders (2%, 1345 ADRs)
- Renal and urinary disorders (1%, 835 ADRs)
- Reproductive system and breast disorders (1%, 481 ADRs)
- Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (7%, 5230 ADRs)
- Skin and subcutaneous tissue disorders (8%, 6005 ADRs)
- Social circumstances (0%, 98 ADRs)
- Surgical and medical procedures (0%, 278 ADRs)
- Vascular disorders (3%, 2408 ADRs)

7.5 EudraVigilance[40]

La base de datos EudraVigilance de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, hasta el 18 de junio de 2022, se reportaron 28,598 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a trastuzumab, divididos de la siguiente forma:



8. DATOS DE CONSUMO

[40] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [citado 20 Jun 22]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/es/index.html

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED[41], se encuentra disponibilidad de Trastuzumab 420 mg Polvo para perfusión intravenosa en el MINSA. El consumo en los últimos 5 años es el siguiente:

Año	MINSA	INEN	IREN*
2018	3,565	2,441	232
2019	4,107	2,156	311
2020	4,512	2,156	347
2021	6,428	2,912	917
2022 (Ene-May)	3,293	1,667	423

*corresponde al consumo conjunto de IREN Norte, Centro y Sur

9. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

El equipo técnico de Evaluaciones Económicas de la DIGEMID[42] realizó el análisis de costo efectividad para Trastuzumab, en combinación con Capecitabina y Cisplatino, dirigido al tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER 2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis, empleando los resultados de SG recogidos del ensayo clínico TOGA y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa.

El análisis mostró que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 28,424.08 soles y se ubica por encima del límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG); sin embargo, se aprecia que el costo de utilizar el tratamiento con el producto farmacéutico de interés asciende a S/ 6,570.22; así mismo, la Ratio Incremental de Costo Efectividad Medio (RICEM) obtenida para el tratamiento en cuestión fue igual a S/ 5,713.23 por AVG, monto muy por debajo del límite superior y medio del umbral de costo efectividad (2.2 UIT o S/ 10,120 por AVG). Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se observa que en el escenario optimista el medicamento presenta una probabilidad de costo efectividad igual al 37%.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que Trastuzumab podrá ser considerado un medicamento costo efectivo con certeza absoluta siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 31%. Por otro lado, de la búsqueda y revisión de evidencia comparada de evaluaciones económicas realizada a Trastuzumab junto a la quimioterapia en otros países, se registraron pocas investigaciones desarrolladas en esta línea y sin una conclusión única, pues la recomendación respecto a la costo efectividad de este medicamento no fue generalizada en los estudios revisados.
Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad (RICE y RICEM); al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios

[41] MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [citado 20 Jun 22]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/
[42] MINSA-DIGEMID. Análisis de costo efectividad de Trastuzumab (420 mg - 440 mg polvo) para perfusión intravenosa en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER 2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. Evaluación Económica se Tecnología Sanitaria N.º 010-2022-LC-Medicamentos Oncológicos. Lima, Perú. Julio de 2022.

máximos para la costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, concluyeron que existen condiciones favorables para considerar a Trastuzumab, en combinación con Capecitabina y Cisplatino, dirigido al tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER 2-positivo, como una alternativa costo efectiva.

10. RESUMEN

- Los cánceres del tracto gastrointestinal superior son neoplasias malignas altamente letales. Juntos, el cáncer de células escamosas y el adenocarcinoma representan el 93% de todos los carcinomas de esófago, el 86% de los cánceres de esófago surgen en el tercio distal del esófago torácico. Por otro lado, más del 90% de los cánceres de estómago son adenocarcinomas; la incidencia de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) y del estómago proximal ha aumentado a un ritmo superior al de cualquier otro cáncer. El aumento de la incidencia ha sido paralelo al aumento de la incidencia de adenocarcinoma esofágico; por lo que, el término "tumor de la UGE" refleja la dificultad frecuente de separar las localizaciones primarias de los cánceres gástricos proximales y esofágicos distales; además, su evolución natural, respuesta al tratamiento y pronóstico general parecen ser similares. La positividad de HER2, el estado de MSI-H y la expresión de PD-L1 son actualmente los únicos biomarcadores establecidos que se asocian a la eficacia de determinadas terapias en pacientes con cánceres G/UGE en estadio avanzado. El reporte de GLOBOCAN estima que el año 2020 en el Perú hubo 6,300 nuevos casos de cáncer de estómago y 348 nuevos casos de cáncer de esófago, con una tasa de incidencia de 19.1 y 1.1 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 15.1 y 0.98 defunciones/100 mil habitantes, respectivamente; siendo el cáncer de estómago la primera causa de muerte por cáncer a nivel nacional, con 4,979 defunciones reportadas.

- Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado recombinante que se relaciona selectivamente al dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2); se une al dominio de unión al ligando extracelular y bloquea la escisión del dominio extracelular de HER-2 para inducir la modulación negativa del receptor, y posteriormente inhibe las cascadas de señalización intracelular mediadas por HER-2, conduciendo a un aumento en la detención del ciclo celular ya la supresión del crecimiento y la proliferación celular. Su farmacocinética sigue un modelo bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central; alcanza el estado de equilibrio en la novena semana de tratamiento; el metabolismo es similar a las inmunoglobulinas endógenas; y su tiempo de vida media es de 28 días.

- Trastuzumab se encuentra aprobado por la FDA y EMA en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico con sobreexpresión HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

- Trastuzumab se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, en la lista complementaria de terapias dirigidas, en el grupo de medicamentos antineoplásicos y de soporte (grupo 8.2). Trastuzumab y sus biosimilares de 60 mg, 150 mg y 420 mg están restringidos para el cáncer de mama metastásico o de etapa temprana HER2 positivo. Así mismo, se encuentra incluido en el PNUME, en el grupo de citotóxicos y medicamentos adyuvantes (grupo 8.2); trastuzumab de 420 mg y 600 mg está restringido para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en adyuvancia.

- En los sumarios y guías de práctica clínica se recomienda trastuzumab, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, como primera línea de tratamiento sistémico para pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado, metastásico, con sobreexpresión de HER2, buen estado funcional (ECOG ≤ 2 o Karnofsky ≥ 60%) y sin comorbilidades significativas. Los regímenes terapéuticos sistémicos recomendados para el adenocarcinoma avanzado de esófago, UGE y el adenocarcinoma gástrico pueden utilizarse indistintamente

- En el informe de ETS de **NICE (Reino Unido, 2010)** respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad de trastuzumab en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de estómago o de la UGE, metastásico, HER2 positivo, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-FU; se concluye que trastuzumab más QT debe recomendarse como opción para el tratamiento de personas con adenocarcinoma metastásico de estómago o de la UGE HER2-positivo que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica y cuyos tumores expresen niveles elevados de HER2, definidos por una puntuación inmunohistoquímica positiva de 3 (IHC3+); además, la estimación más plausible de la rentabilidad de trastuzumab más cisplatino y capecitabina fue costo-efectiva para su sistema de salud. El **NIHR (Inglaterra, 2011)** comparó el tratamiento de trastuzumab + cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo (HCX/F) con la terapia estándar del sistema nacional de salud (ECX/EOX/ECF); el comité llevó a cabo una serie de análisis alternativos del caso base, EOX sustituyó a ECX como el comparador apropiado, y los ICER para la comparación de HCX frente a EOX aumentó entre 66,982 y 71.636 libras/AVAC ganados; en consecuencia, la opinión del comité fue que no hay pruebas suficientes sobre la eficacia de HCX/F en comparación con la terapia estándar actual para determinar un ICER con algún grado de certeza. El **IETSI (Perú, 2021)** evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab más quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE metastásico, cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 y no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica; incluyeron 2 GPC, 2 ETS y 01 ECA. Los autores mencionan que, si se aprobase trastuzumab, tendría un impacto presupuestario importante en el contexto de EsSalud, ya que, además del costo del medicamento, tendría que agregarse el costo de las pruebas HER2 como parte del diagnóstico; remarcan la falta de un claro beneficio clínico, y que la población de interés tiene una alternativa de tratamiento que actualmente viene siendo utilizada en EsSalud, que es la QT basada en platino más fluoropirimidina, la cual ha demostrado prolongar la SG de los pacientes con CGM, en comparación con la mejor terapia de soporte. En conclusión, el IETSI no aprobó el uso de trastuzumab + QT en la condición clínica evaluada.

- El ensayo clínico ToGA **(Bang, 2010)** evaluó la eficacia y seguridad de de trastuzumab en combinación con quimioterapia (cisplatino + capecitabina o 5-fluorouracilo) en la primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado, con sobreexpresión de HER2. ToGA fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, que enroló 594 participantes, 584 fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con trastuzumab + QT (n=294) o el grupo con QT sola (n=290). A la fecha de corte del análisis interino, con una mediana de tiempo de seguimiento de 18.6 meses en el grupo de Tra+QT y 17.1 meses en el grupo de QT, las medianas de SG fueron 13.8 meses (IC95% 12-16) con Tra+QT vs 11.1 meses (IC95% 10-13) con QT (HR 0.74, IC95% 0.60-0.91, p=0.0046). En el análisis por subgrupos, se observa que el beneficio de Tra+QT en la SG fue significativamente mayor en pacientes con sobreexpresión de HER2 (ICH 2+/FISH+ o ICH 3+) en comparación a los otros grupos, evidenciándose unas medianas de SG de 16.0 meses (IC95% 15-19) con Tra+QT vs 11.8 meses (IC95% 10-13) con QT, con una reducción del riesgo de muerte del 35% a favor de Tra+QT (HR 0.65, IC95% 0.51-0.83). Al considerar la agrupación por

características demográficas y clínicas, se observa que el beneficio de Tra+QT pierde contundencia estadística en determinados subgrupos: cáncer de la UGE, ECOG 2, QT con 5-FU y cisplatino, edad<60 años, sexo femenino y QT previa; limitando su validez externa. Las limitaciones del ensayo clínico yacen en el modesto beneficio, con significancia estadística, a favor de Tra+QT en comparación con QT, al prolongar la mediana de SG en 2.7 meses (13.8 vs 11.1 meses), que fue un poco mayor al considerar el subgrupo con sobreexpresión HER2 (+4.2 meses, 16.0 vs 11.8 meses); además hubo una alta tasa de tratamiento de segunda línea posterior a la progresión de la enfermedad (Tra+QT 38%, QT 45%), en la publicación no se detalla las terapias posteriores, estas pueden ser confusoras en la estimación de la supervivencia.

- **Satoh y col. (2014)** evaluaron la calidad de vida en la población de ToGA con los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-STO22; se observó que Tra+QT prolongó el tiempo hasta 10% de deterioro definitivo en todas las puntuaciones de ambos cuestionarios, incluyendo el estado general de salud del QLQ-C30, de 6.4 meses a 10.2 meses en comparación con QT sola (p<0.001). Además, al aplicar la metodología Q-TWiST se observó que Tra+QT prolongó el tiempo ajustado a la calidad sin síntomas de enfermedad o toxicidad (Q-TWiST) en 2.42 meses en comparación con QT sola (p<0.001). Se observa un aparente beneficio en la calidad de vida, pero ya que el ensayo fue de etiqueta abierta, hay riesgo de sesgo en la recopilación de la información subjetiva; adicionalmente, la ganancia de tiempo de SG ajustada por calidad de vida es modesta (+2.42 meses). Respecto a la seguridad, La frecuencia de EA fue similar entre los grupos, sin diferencias en la tasa global de EA de todos los grados; las náuseas, neutropenia, vómitos y anorexia fueron los EA más frecuentes; los pacientes que recibieron Tra+QT presentaron tasas ligeramente superiores de diarrea, estomatitis, anemia, trombocitopenia, fatiga, escalofríos, pérdida de peso, pirexia, inflamación de las mucosas y nasofaringitis que los pacientes que recibieron QT sola. Los datos de seguridad actualizados al 31 Oct 2014 en ClinicalTrials.gov muestran que la incidencia de EA serios con Tra+QT fue 36.05% vs 27.93% con QT sola, siendo más frecuente la diarrea (6.12% vs 2.07%), neutropenia febril (3.74% vs 2.76%), disfagia (3.06% vs 0.00%), neumonía (2.04% vs 0.00%), ACV (1.02% vs 0.34%) y AKI (1.02% vs 0.34%) con Tra+QT vs QT sola, respectivamente.

- **Merchant y col. (2021)** realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los resultados de trastuzumab en una gran cohorte poblacional de pacientes con cáncer de esófago, gastroesofágico y gástrico en Ontario-Canadá, entre 2012 y 2017. Se incluyeron 476 pacientes de 47 centros médicos, la mediana de la edad fue 62 años y 78% fueron varones; 65% tuvo cáncer gástrico y 24% tuvo un intento de cirugía curativa previa. La mediana de ciclos de trastuzumab administrados fue 06 ciclos (1-74 ciclos), la mediana de SG fue 9.3 meses, la mediana de supervivencia por causa específica fue 9.6 meses, la tasa de re-hospitalización a los 30 días fue 17%, y la tasa de mortalidad a los 30 días fue de 4%. Se observa que la mediana de SG en esta población de mundo real fue menor que en el ensayo clínico ToGA (9.3 meses vs 13.8 meses); y mucho menor que el subgrupo con sobreexpresión HER2 (9.3 meses vs 16.0 meses). **Kim y col. (2021)** realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la efectividad de trastuzumab en el tratamiento de primera línea en una cohorte de pacientes con cáncer gástrico metastásico de un centro en Corea, entre jun-2011 y dic-2019. Se incluyeron 47 pacientes, la mediana de la edad fue 59 años y 81% fueron varones; 85% presentaron

status HER2 IHC 3+, y 15% ICH 2+/SISH+; la mediana de ciclos de trastuzumab administrados fue 08 ciclos (1-56 ciclos) y con cisplatino fue 06 ciclos (1-15 ciclos); 22 pacientes recibieron terapia de segunda línea, y 13 pacientes recibieron tratamiento de tercera línea o posterior. Nueve pacientes estaban vivos en el último tiempo de seguimiento con una mediana de tiempo de seguimiento de 18.8 meses (9.3-82.9 meses), la mediana de SG fue 12.8 meses, la mediana de SLP fue 6.9 meses. Se observa que la mediana de SG en esta población de mundo real fue similar al ensayo clínico ToGA (12.8 meses vs 13.8 meses); pero menor que el subgrupo con sobreexpresión HER2 (12.8 meses vs 16.0 meses) que tiene las mismas características que la presente cohorte.

- El CENAFyT, al 15 de junio de 2022, tiene registrado 741 casos de reacciones adversas asociadas al principio activo trastuzumab, que reportan 1,199 tipos de RAM, siendo más frecuente en el grupo de pacientes de sexo femenino (93%) y de 45 a 64 años (52%). Las reacciones adversas reportadas más frecuentes fueron: escalofríos (7.4%), cefalea (6.6%), muerte (5.9%), náuseas (5.9%), vómitos (5.4%), dolor (5.3%), malestar (5.1%) y fatiga (5.0%). Se presentaron eventos adversos serios en el 20.9% de pacientes, 6.9% tuvieron desenlace fatal, en el 0.8% puso en riesgo la vida y en 6.2% causó o prolongó la hospitalización. Los reportes fueron registrados desde el año 2010.

- En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Trastuzumab 420 mg Polvo para perfusión intravenosa en el MINSA. El consumo de este producto farmacéutico en MINSA fue de 6,428 unidades en el 2021, de las cuales, 2,912 fueron usadas en INEN y 917 por los IREN.

- El equipo técnico de Evaluaciones Económicas de DIGEMID realizó el análisis de costo-efectividad para Trastuzumab 420mg Iny en la indicación solicitada; el análisis mostró que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 28,424.08 soles y se ubica por encima del límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240 por AVG); sin embargo, se aprecia que el costo de utilizar el tratamiento con el producto farmacéutico de interés asciende a S/ 6,570.22; así mismo, la Ratio Incremental de Costo Efectividad Medio (RICEM) obtenida para el tratamiento en cuestión fue igual a S/ 5,713.23 por AVG, monto muy por debajo del límite superior y medio del umbral de costo efectividad (2.2 UIT o S/ 10,120 por AVG). Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se observa que en el escenario optimista el medicamento presenta una probabilidad de costo efectividad igual al 37%. Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad (RICE y RICEM); al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para la costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, concluyeron que existen condiciones favorables para considerar a Trastuzumab, en combinación con Capecitabina y Cisplatino, dirigido al tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER 2-positivo, como una alternativa costo efectiva.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión, análisis de la evidencia científica y la evaluación económica respecto al producto farmacéutico Trastuzumab 420mg Polvo para perfusión intravenosa, que se encuentra en el PNUME, solicitado para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, en combinación con quimioterapia, que no hayan recibido un tratamiento previo en set metastásico; el Equipo Técnico acuerda **incluir** la indicación en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda** **Resultados** (gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer) AND trastuzumab AND (capecitabine OR 5-FU OR 5-fluorouracil OR cisplatin OR chemotherapy) AND (overall survival OR progression free survival OR quality of life OR adverse event OR safety) ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields] OR (("esophagogastric junction"[MeSH Terms] OR ("esophagogastric"[All Fields] AND "junction"[All Fields]) OR "esophagogastric junction"[All Fields] OR ("gastro"[All Fields] AND "oesophageal"[All Fields] AND "junction"[All Fields]) OR "gastro oesophageal junction"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])) OR (("oesophagogastric junction"[All Fields] OR "esophagogastric junction"[MeSH Terms] OR ("esophagogastric"[All Fields] AND "junction"[All Fields]) OR "esophagogastric junction"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]))) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab s"[All Fields]) AND ("capecitabine"[MeSH Terms] OR "capecitabine"[All Fields] OR "capecitabin"[All Fields] OR ("fluorouracil"[MeSH Terms] OR "fluorouracil"[All Fields] OR "5 fu"[All Fields]) OR ("fluorouracil"[MeSH Terms] OR "fluorouracil"[All Fields] OR "5 fluorouracil"[All Fields]) OR ("cisplatin"[MeSH Terms] OR "cisplatin"[All Fields] OR "cisplatin s"[All Fields] OR "cisplatine"[All Fields] OR "cisplatins"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields] OR ("progression free survival"[MeSH Terms] OR ("progression free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields] OR ("progression"[All Fields] AND "free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields]) OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]) OR (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields])) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones **Resultados**: 653 *Meta-Analysis, Systematic Review: 14* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 36* *Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 120*	**2 RS** Yan, 2022 Catenacci, 2021 **2 ECA** Bang, 2010 Satoh, 2014 **2 OBS** Kim, 2021 Merchant, 2021

	(gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer) AND trastuzumab AND (capecitabine OR 5-FU OR 5-fluorouracil OR cisplatin OR chemotherapy) AND (overall survival) AND (real world OR observational OR retrospective) **Resultados**: 99	
COCHRANE LIBRARY	(gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer) AND trastuzumab **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones Cochrane Review: 1	No responde la pregunta clínica
TRIPDATABASE	(gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer) AND trastuzumab **Resultados:** 797 Revisiones sistemáticas: 22 Guías de práctica clínica: 71	**02 GPC** ESMO, 2021 NICE, 2018
DYNAMED	gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer **Resultados:** 16 monografías	**02**
UPTODATE	gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer	**01**
BEST PRACTICE	gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer	**02**
INAHTA	Trastuzumab **Resultados:** 64	**01 ETS** NIHR, 2011
CADTH	Trastuzumab **Resultados:** 38	**-----**
REDETSA	Trastuzumab **Resultados:** 29	**01 ETS** IETSI, 2021
NICE	Trastuzumab **Resultados:** 47	**01 ETS** NICE, 2010
NCCN	gastric cancer OR gastro-oesophageal junction cancer OR esophagogastric junction cancer	**02 GPC** NCCN, 2022 NCCN, 2022