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

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 06-2022

TRASTUZUMAB 420 MG

Inyectable

EN NEOADYUVANCIA PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO.

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

Lima, enero 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 Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís 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 Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), 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: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección 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 mg en neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 06-2022. Lima, Perú. Enero 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
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES de 3

I. DATOS DE LA SOLICITUD 4

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. Epidemiología 5

b. Características generales 6

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 8

VI. TRATAMIENTO 9

a. SUMARIOS 9

DYNAMED 9

UPTODATE 11

BESTPRACTICE 12

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 13

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 16

a) EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 16

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS 16

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 18

c. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO 22

b) EVIDENCIA EN SEGURIDAD 22

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS 22

b. SUMARIOS 24

LEXICOMP (UPTODATE) 24

MICROMEDEX 25

c. CENAFyT 28

VII. ESTATUS REGULATORIO 30

VIII. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ 33

IX. COSTOS 34

X. RESUMEN.....34

XI. CONCLUSIÓN.....37

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.

I. ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) y la Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), solicitan la inclusión de TRASTUZUMAB 420 mg Inyectable a la Lista complementaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) en neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	TRASTUZUMAB 420 mg Inyectable
Indicación específica:	En neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
Institución que lo solicita:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) y la Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	TRASTUZUMAB
Formulación propuesta para revisión	TRASTUZUMAB Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	Trastuzumab 440 mg Inyectable: 01 RS vigente[1] Trastuzumab 420 mg Inyectable: 05 RS vigente Trastuzumab 150 mg Inyectable: 02 RS vigente
Alternativas de PNUME	

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será trastuzumab inyectable más quimioterapia más eficaz, efectivo y seguro que sólo quimioterapia, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en escenario de neoadyuvancia?

P	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en escenario de neoadyuvancia
I	Trastuzumab + Quimioterapia
C	Quimioterapia
O	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida Seguridad: eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

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[2] y se consideró los siguientes estudios:

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, 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, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta diciembre de 2021.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticó cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo en comparación a cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970. Las mejoras en la supervivencia comenzaron en la década de 1980 en países con programas de detección temprana combinados con diferentes modos de tratamiento para erradicar la enfermedad invasiva. [3]

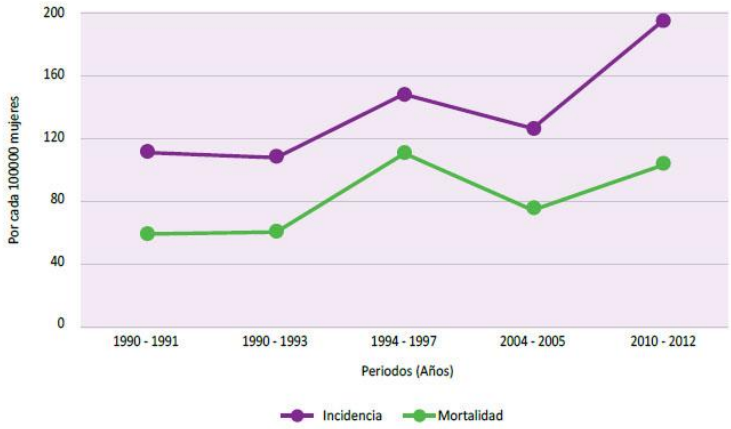
Según Global Cancer Statistics 2018, el cáncer de mama es la forma más frecuente de cáncer entre las mujeres en todo el mundo, con más de 2 millones de mujeres diagnosticadas anualmente, de las cuales se estima que, aproximadamente, entre el 20% y el 30% sobreexpresan el EGFR2 humano (denominado tumores HER2 positivo). HER2 es parte de la familia de EGFR de tirosina quinasas (ErbB), un regulador clave de la proliferación y supervivencia celular, cuyo gen se amplifica con frecuencia en este subconjunto de cánceres de mama. En el pasado reciente, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo podían esperar un pronóstico desalentador. Hoy en día, este

[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[3] Luna-Abanto J. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores: análisis del Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana. Acta Médica Peru [Internet]. 2019;36:72–3. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000100012&nrm=iso

paradigma ha cambiado drásticamente debido a la llegada de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos a HER2. Sin embargo, hasta el 31% de los pacientes todavía experimentan recurrencia, por lo que se necesitan más investigaciones para mejorar los resultados de los pacientes. [4]

En Estados Unidos, se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres (~13%) desarrollará cáncer de mama invasiva a lo largo de su vida. En 2021, se estima que se diagnosticarán 281 550 nuevos casos de cáncer de mama invasiva en mujeres, junto con 49 290 nuevos casos de cáncer de mama no invasiva (in situ). Además, se espera que se diagnostiquen alrededor de 2 650 casos nuevos de cáncer de mama invasivo en hombres en el 2021. El riesgo de un hombre de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida es de, aproximadamente, 1 en 833. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama se ha convertido en el cáncer más común a nivel mundial a partir de 2021, y representa el 12% de todos los nuevos casos anuales de cáncer en todo el mundo. Es más común en mujeres de raza negra que en mujeres blancas menores de 45 años. En general, las mujeres de raza negra tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama. Para las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas, el riesgo de desarrollar cáncer de mama y morir a causa de ella es menor. [5]

La carga de enfermedad por cáncer de mama en mujeres peruanas >75 años en base al Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana (1990-2012), donde se encontró que la incidencia de cáncer de mama en este grupo poblacional se incrementó hasta un 76% de su valor inicial a inicios de la década de los 90; durante esos años, la incidencia estandarizada fue de 111 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. En contraste, para el periodo 2010-2012, esta incidencia alcanzó los 196 casos por cada 100 000 mujeres (Figura 1). [6]



Fuente: Elaboración propia con base a los Registros de cáncer de Lima Metropolitana.

Figura 1. Incidencia y mortalidad, ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres mayores de 75 años entre los períodos 1990-2012.

b. Características generales

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control. Existen distintos tipos de cáncer de mama. El tipo de cáncer de mama depende de

[4] Eiger D, Pondé NF, de Azambuja E. Pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: current use and perspectives. Future Oncol. 2019 Jun;15(16):1823-1843.
[5] U.S. Breast Cancer Statistics [Internet]. Breastcancer.org. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics
[6] Breast cancer [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

qué células de la mama se vuelven cancerosas. El cáncer de mama puede comenzar en distintas partes de la mama. Las mamas constan de tres partes principales: lobulillos, conductos y tejido conectivo. Los lobulillos son las glándulas que producen leche. Los conductos son los tubos que transportan la leche al pezón. El tejido conectivo (formado por tejido fibroso y adiposo) rodea y sostiene todas las partes de la mama. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en los conductos o en los lobulillos.

Se desconoce el mecanismo exacto, por el cual se inicia el cáncer de mama; sin embargo, se ha intentado caracterizar molecularmente el cáncer de mama y delinear su formación y progresión. Las diferencias en los patrones epidemiológicos del cáncer de mama entre países se ven agravadas por factores culturales, factores de estilo de vida y campañas nacionales de concienciación. Se han ofrecido varias explicaciones sobre por qué el embarazo temprano y los altos niveles de estrógeno durante el embarazo reducen el riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos propuestos incluyen la alteración de la sensibilidad de la glándula mamaria a exposiciones hormonales posteriores; reducción del número de células madre o progenitoras y, en consecuencia, eliminación de dianas de transformación maligna; y cambios en los patrones de expresión génica que dan como resultado una menor proliferación y una mayor diferenciación. Otros factores de riesgo del cáncer de mama incluyen la menarquia temprana, la falta de lactancia materna y la menopausia de aparición tardía. Se ha estimado que ~20% de los cánceres de mama en todo el mundo pueden atribuirse a factores de riesgo modificables, como la obesidad, la inactividad física y el consumo de alcohol, lo que ofrece la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad al promover un estilo de vida saludable.[7]

A diferencia del cáncer de mama temprano, el cáncer de mama metastásico se considera incurable con las terapias disponibles actualmente. Según datos de 1996, existen supervivientes a largo plazo, pero son muy raros, es decir, menos del 5%. Aún se desconoce si este porcentaje cambiará y cómo cambiará con las terapias actuales que han mostrado una ventaja de supervivencia general. Hoy en día, las pacientes con cáncer de mama metastásico difieren, sustancialmente, de las de hace 10-20 años y son mucho más difíciles de tratar porque por lo general han recibido terapias adyuvantes muy potentes. En consecuencia, es posible que los resultados de los ensayos de terapia iniciados hace varios años no sean completamente transferibles a los pacientes actuales. Sin embargo, los ensayos publicados desde 2012, particularmente, en la enfermedad HER2 positiva, han demostrado no solo una prolongación de la supervivencia libre de progresión, sino también la supervivencia general. Estos resultados indican que el concepto de cáncer de mama metastásico como una enfermedad crónica controlada por terapias secuenciales durante un largo período es realista, al menos para ciertos subgrupos. [8]

La clasificación intrínseca influye en el perfil (tiempo, sitios) de la enfermedad metastásica. Desde la era de la terapia dirigida anti-HER2, los cánceres de mama positivos para HER2 muestran un mejor pronóstico, pero escapan a la terapia a través de metástasis cerebrales. Los cánceres de mama que se diagnostican como metastásicos en la primera presentación (de novo) representan el 25 al 28% de los cánceres de mama metastásicos. Su proporción varía con la edad en el momento del diagnóstico desde el 5,1% para las mujeres <40 años hasta el 34,3% si tienen >75 años. El número real de cánceres de mama metastásicos x años después de la presentación inicial, en sitios y/u órganos fuera del área del tumor de mama inicial local y los ganglios regionales (incluidos los ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares y supraclaviculares), depende de varios factores, incluida la edad,

[7] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.
[8] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.

presencia de detección masiva, calidad del tratamiento local inicial y acceso a medicamentos e innovaciones (como radioterapia de precisión para metástasis cerebrales o acceso a ensayos clínicos). En los países occidentales, la proporción de pacientes que experimentan recidiva metastásica es probablemente de 20 a 30%. Las características tumorales que conducen a metástasis en el cáncer de mama no se conocen bien. Se ha demostrado que varios síndromes relacionados con mutaciones de la línea germinal de genes implicados en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica están relacionados, en menor grado, con el riesgo de cáncer de mama hereditario.[9]

La pérdida de regulación del factor de crecimiento epidérmico de la familia de receptores de tirosina quinasas (ErbB) es responsable de muchas neoplasias malignas en humanos, como cánceres de pulmón de células no pequeñas, carcinomas gástricos y de mama, debido al papel esencial que desempeña en la regulación de la proliferación celular, supervivencia, diferenciación y migración. Hay cuatro receptores miembros de esta familia: HER1 (ErbB1 o EGFR), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). La sobreexpresión de HER2 se usa a menudo como un mecanismo de crecimiento del cáncer de mama al promover la heterodimerización con otras proteínas HER. Aparte de este efecto tumorigénico en estado sobre-expresado, HER2 tiene una amplia variedad de efectos embrionarios y fisiológicos, que van desde la formación del miocardio, la resistencia de los cardiomiocitos al estrés oxidativo y el mantenimiento del desarrollo de la cresta neural. Esto ayuda a explicar parte del perfil de efectos secundarios, en particular la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab, que se manifiesta con mayor frecuencia como una disminución asintomática reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). [10]

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

Trastuzumab se administra por perfusión intravenosa semanalmente o cada 3 semanas, en dosis ajustadas al peso corporal, se han reportado concentraciones medias en estado estacionario de 60 mg/ml para el régimen de una vez a la semana y de 65,47 mg/ml para el régimen de 3 semanas. Las concentraciones medias mínimas (Cmin) fueron alrededor de un 20% más bajas y las concentraciones medias máximas (Cmáx) fueron alrededor de un 70% más altas para las últimas, lo que indica un mayor índice de fluctuación de las concentraciones del fármaco en sangre. La distribución de trastuzumab es limitada (bajo volumen de distribución) y solo cantidades mínimas del fármaco penetran en el líquido cefalorraquídeo. Se desconocen las vías de eliminación de trastuzumab. Sin embargo, su aclaramiento no parece ocurrir por excreción y metabolismo hepático como en los fármacos convencionales, sino por un mecanismo análogo relacionado con la regulación homeostática de la inmunoglobulina G endógena. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones de trastuzumab disminuirán a ~3% (~97% de aclaramiento) a los 7 meses de la suspensión. El aclaramiento con la dosificación semanal es de 0.201 a 0.244 L/día; mientras que con la dosificación cada 3 semanas es de 0.173 a 0.337 L/día. Las propiedades farmacocinéticas de trastuzumab se resumen en la Table 1. [11, 12]

[9] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.
[10] Eiger D, Pondé NF, de Azambuja E. Pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: current use and perspectives. Future Oncol. 2019 Jun;15(16):1823-1843.
[11] Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. BioDrugs. 2016 Apr;30(2):75-86.
[12] Lexicomp. Trastuzumab (intravenous) including biosimilars: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 28 ene 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de trastuzumab

Pharmacokinetic parameter	Value
Subcutaneous absorption	84 %[a]
Distribution volume	3.02 and 2.68 L (central and peripheral compartment)
Steady state	6–37 weeks
Half-life	28–38 days
Clearance	0.241 L/day
Washout period	>27 weeks

Age, body weight and renal impairment do not seem to affect the pharmacokinetics of trastuzumab

[a] The subcutaneous formulation includes human recombinant hyaluronidase, an enzyme that is able to release hyaluronic acid within the administration area, which produces facilitating channels for the absorption of macromolecules

MECANISMOS DE ACCIÓN

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva y con propiedades farmacológicas de alta afinidad al dominio extracelular de HER2; media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos al inhibir la proliferación de células que sobreexpresan la proteína HER-2. Se ha propuesto tres mecanismos moleculares de acción de trastuzumab. La primera, trastuzumab desencadenaría la internalización y degradación de HER2, promoviendo la actividad de la tirosina quinasa - ubiquitina ligasa c-Cbl. Segundo, como anticuerpo, uno de los principales mecanismos de trastuzumab es atraer células inmunitarias a los sitios tumorales que sobreexpresan HER2, mediante un mecanismo denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Tercero, el efecto más conocido de trastuzumab es la inhibición de las vías MAPK y PI3K/Akt, lo que conduce a un aumento en la detención del ciclo celular y a la supresión del crecimiento y la proliferación celular. Está ampliamente aceptado que al interferir con la dimerización de HER2, trastuzumab inhibe la activación de HER2 y suprime la fosforilación de Akt. En general, trastuzumab, al unirse al dominio extracelular de HER2, puede suprimir de forma potente el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas, tanto de manera directa como indirecta. [13, 14]

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED

Cáncer de mama en mujeres[15]

Manejo de cáncer de mama operable o temprano

[13] Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol. 2012 Jun 18;2:62.
[14] Plosker GL, Keam SJ. Trastuzumab: a review of its use in the management of HER2-positive metastatic and early-stage breast cancer. Drugs. 2006;66(4):449-75.
[15] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T113654, Breast Cancer in women; [actualizado 03 Dic 2018, citado 23 ene 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654

- Terapia sistémica neoadyuvante
  - La terapia sistémica neoadyuvante está indicada para pacientes con cáncer de mama operable y
    - Que desean una cirugía conservadora de la mama, sin embargo, se requiere una mastectomía debido al tamaño del tumor **(Categoría NCCN 2A; ESMO Grado A, Nivel I).**
    - Tienen ganglios linfáticos clínicamente positivos, que probablemente se vuelvan negativos con la terapia sistémica neoadyuvante **(Categoría NCCN 2A).**
  - La quimioterapia y la terapia endocrina se pueden usar solas o en combinación con la terapia dirigida al HER2 en el entorno neoadyuvante; el uso de cada modalidad se basa en el subtipo de tumor, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad.
    - Quimioterapia neoadyuvante
      - Es una opción para pacientes con cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo.
      - Puede beneficiar a algunas pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo, especialmente si existe una enfermedad luminal de alto riesgo.
    - Terapia endocrina neoadyuvante
      - Es una opción para pacientes con cáncer de mama HR positivo **(Categoría NCCN 2A).**
      - Puede considerarse como la única terapia neoadyuvante para pacientes con enfermedad positiva al receptor de estrógeno (RE) según el estado de comorbilidad o la biología luminal de bajo riesgo **(Categoría NCCN 2A).**
    - La terapia dirigida neoadyuvante HER2 es una opción para los pacientes con tumores HER2 positivos, particularmente si el RH es negativo, debido a una mayor probabilidad de respuesta patológica completa **(Categoría NCCN 2A).**

Manejo del cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado inoperable

- Terapia sistémica neoadyuvante
  - Ofrecer terapia sistémica neoadyuvante a todas las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado inoperable **(Categoría NCCN 2A)**; Se debe ofrecer terapia sistémica, no cirugía o radioterapia, como tratamiento inicial en estos pacientes **(ESO/ESMO Opinión de expertos, 100% de consenso).**
    - La quimioterapia o la terapia endocrina pueden usarse solas o en combinación con la terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en el entorno neoadyuvante; el uso de cada modalidad se basa en el subtipo de tumor, las comorbilidades y la extensión de la enfermedad.
      - Se prefiere la quimioterapia neoadyuvante.
      - Terapia endocrina neoadyuvante
      - Se debe agregar terapia neoadyuvante dirigida contra HER2 para pacientes con tumores HER2 positivos **(Categoría NCCN 2A).**
    - Todos los regímenes de quimioterapia generalmente utilizados en el entorno adyuvante pueden utilizarse en el entorno neoadyuvante **(categoría NCCN 2A).**

Manejo del cáncer de mama inflamatorio

- El manejo consiste en terapia trimodal que comienza con terapia sistémica neoadyuvante seguida de mastectomía con disección axilar y radioterapia posmastectomía; la terapia trimodal no debe comenzar con la cirugía.
- Terapia sistémica neoadyuvante **(categoría NCCN 2A)**
  - Se prefiere una antraciclina más taxano como combinación de quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama inflamatorio, las opciones incluyen:

  - Dosis densa de doxorrubicina más ciclofosfamida (ddAC) seguida de paclitaxel cada 2 semanas **(opción preferida para el cáncer de mama inflamatorio).**
  - ddAC seguido de paclitaxel cada semana **(opción preferida para el cáncer de mama inflamatorio).**
- Si el tumor es HER2, se agrega terapia dirigida contra HER2 (trastuzumab con o sin pertuzumab) a la quimioterapia neoadyuvante junto con el taxano y se continúa durante un año.

UPTODATE

Terapia neoadyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2 [16]

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es apropiada para muchas pacientes con cáncer de mama localmente avanzado independientemente del subtipo, porque una respuesta puede permitir una cirugía menos extensa y mejores resultados quirúrgicos. Por lo general, se define los cánceres localmente avanzados como en estadio III, así como el subconjunto de cánceres IIB con enfermedad T3. Además, los pacientes con enfermedad positiva para HER2 en estadio más temprano (estadio I o II) también pueden ser candidatos para la terapia neoadyuvante.

Para los pacientes con enfermedad positiva para HER2 que proceden directamente a la cirugía sin recibir tratamiento neoadyuvante, es apropiada la quimioterapia adyuvante con terapia dirigida a HER2.

- **Regímenes estándar:** tanto el TCHP como el wPCbHP son los regímenes preferidos dado que evitan los riesgos y las toxicidades asociadas con las antraciclinas. Otros, sin embargo, pueden optar razonablemente por ofrecer regímenes basados en antraciclinas a pacientes que carecen de factores de riesgo cardíaco. Por lo general, también se incorpora pertuzumab en estos regímenes, en particular para aquellos con enfermedad de ganglios positivos o tumores >2 cm, dada la evidencia disponible de que pertuzumab mejora las respuestas locorregionales.
  - **TCH(P):** docetaxel y carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab.
  - **wPCbH(P):** paclitaxel semanal con carboplatino, administrado cada tres semanas o semanalmente, con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab, durante 18 semanas. Esta es una variación del régimen utilizado en el estudio TRAIN-2, que reduce la duración general del tratamiento al eliminar las semanas de descanso planificadas.
  - AC-TC(P), TH(P)-AC, FEC/EC-TH(P) o TH(P)-FEC/EC

- **Terapia biológica:** se recomienda la adición de trastuzumab a la QTNA en pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, cuando se emplean cualquiera de los regímenes de quimioterapia descritos anteriormente. Se desconoce el efecto de pertuzumab sobre el riesgo de recurrencia del tumor después de la terapia neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab. Sin embargo, al administrar QTNA más trastuzumab, también se incorpora de forma rutinaria pertuzumab al régimen, dada la evidencia de que pertuzumab mejora las respuestas locorregionales.
  - **Trastuzumab:** el beneficio de trastuzumab como componente de la terapia neoadyuvante para tumores HER2 positivos está bien fundamentada, con estudios

[16] Sikov WM. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 28 ene 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer

aleatorizados y metaanálisis que demuestran mejoras en la tasa de RPC, la sobrevida sin complicaciones (SSC) y la SG, como se detalla a continuación:
  - En un metaanálisis de 2012, entre casi 2000 pacientes con enfermedad HER2 positiva tratada con neoadyuvancia, la adición de trastuzumab a QTNA aumentó la tasa de RPC del 23 al 40%. La RPC se asoció con resultados a largo plazo entre pacientes con enfermedad HER2 positiva, independientemente del estado del receptor hormonal (SSC: HR: 0.39, IC 95%: 0.31 – 0.50; GS: 0.34, 0.24 a 0.47).
  - En el ensayo NOAH de fase II (n=235), la adición de trastuzumab cada tres semanas a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos se asoció con una tasa de RPC del 38% en comparación con el 19% con quimioterapia sola; los pacientes asignados a trastuzumab reanudaron este tratamiento después de la cirugía para completar un año completo de tratamiento. El seguimiento a largo plazo (5.4 años) reveló una SSC mejorada con la adición de trastuzumab (43 % versus 58 %; HR: 0.64; IC 95%: 0.544-0.930).
- De los pacientes que lograron una RPC, los tratados con trastuzumab tuvieron una SSC significativamente mejor que los que no lo hicieron (HR: 0.29, 0.11-0.78), lo que demuestra la superioridad de la combinación de terapia QTNA más HER2 para erradicar la enfermedad metastásica oculta incluso entre pacientes con una excelente respuesta locorregional.

<u>BESTPRACTICE</u>

Cáncer de mama invasivo primario[17]
En esta base de datos en lo que respecta al manejo de este tipo de cáncer señala lo siguiente:

- **Quimioterapia neoadyuvante**
  - Ampliamente utilizado para reducir el tamaño de tumores grandes y/o inoperables, para hacerlos operables o para permitir la tumorectomía, y también para disminuir la necesidad de disección de ganglios linfáticos axilares (ALND).
  - También se puede considerar la terapia sistémica neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que tienen enfermedad triple negativa o enfermedad HER2 positiva con ganglios positivos y/o tumores >2 cm.
  - Regímenes comúnmente quimioterápicos:
    - Doxorrubicina más ciclofosfamida seguido de paclitaxel (ACT)
    - Doxorrubicina más ciclofosfamida seguida de carboplatino más paclitaxel (en pacientes con enfermedad triple negativa)
    - Docetaxel más ciclofosfamida (TC)
    - Epirrubicina más ciclofosfamida (EC)
    - Ciclofosfamida más metotrexato más fluorouracilo (CMF)
    - Docetaxel más doxorrubicina más ciclofosfamida (TAC)
    - Docetaxel más carboplatino (en pacientes HER2 positivos, combinado con trastuzumab).

- **Terapia dirigida a HER2 neoadyuvante**
  - Trastuzumab neoadyuvante más pertuzumab (es decir, bloqueo dual anti-HER2) combinado con quimioterapia neoadyuvante (generalmente ACT, TC o docetaxel más carboplatino) es el estándar de atención en pacientes con cáncer de mama

[17] BMJ BestPractice [Internet]. Primary invasive breast cancer: management; [citado 06 oct 2021]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/716/management-approach

localmente avanzado HER2 positivo. También se considera para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2 de alto riesgo (p. Ej., Ganglios positivos o tumores >2 cm).

- Trastuzumab y pertuzumab no se administran al simultáneamente con una antraciclina debido al mayor riesgo de cardiotoxicidad. Si trastuzumab y pertuzumab se combinan con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas (p. Ej., ACT), deben administrarse después de la antraciclina (p. Ej., al mismo tiempo que un taxano si se usa ACT). Trastuzumab y pertuzumab se pueden administrar al mismo tiempo que regímenes de quimioterapia sin antraciclinas (p. Ej., Docetaxel más carboplatino).
- Se ha demostrado que el trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante mejora la sobrevida sin complicaciones (HR: 0.59; IC 95%: 0.38 a 0.90) y la tasa de respuesta, en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo.
- El bloqueo dual anti-HER2 combinado con quimioterapia neoadyuvante mejora las tasas de respuesta en comparación con:
  - Bloqueo anti-HER2 único (con trastuzumab) combinado con quimioterapia neoadyuvante; y
  - Trastuzumab emtansina (un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 y un conjugado inhibidor de microtúbulos) más pertuzumab sin quimioterapia neoadyuvante.

  El riesgo de efectos adversos cardiovasculares (p. Ej., Disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo) no parece aumentar con el bloqueo dual anti-HER2 en comparación con trastuzumab solo (es decir, bloqueo único anti-HER2), incluso cuando se usa con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas.
- Los resultados de un estudio de fase 3 indican que el bloqueo dual anti-HER2 puede evitar el uso de antraciclina en el contexto neoadyuvante. La respuesta patológica completa fue similar para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con o sin antraciclinas en presencia de bloqueo doble de HER2, pero el uso de antraciclinas se relacionó con un riesgo más alto de neutropenia febril. Este enfoque requiere una mayor investigación.
- Después de una respuesta patológica completa, se debe continuar con trastuzumab y pertuzumab en el contexto adyuvante hasta completar 1 año de tratamiento. Para aquellos con enfermedad residual después del bloqueo de HER2 dual neoadyuvante, se puede usar trastuzumab emtansina como tratamiento adyuvante.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

KORDE (ESTADOS UNIDOS, 2021)[18]

En la guía "Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline", ante la pregunta clínica ¿Qué tratamiento neoadyuvante

[18] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485-1505.

se recomienda para pacientes con enfermedad HER2 positiva?, se plantean las siguientes recomendaciones:

- Recomendación 5.1. A los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo, HER2 positivo se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclinas y taxanos o sin antraciclinas en combinación con trastuzumab. El pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el contexto neoadyuvante **(Tipo de recomendación: basada en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).**

- Recomendación 5.2. Los pacientes con enfermedad T1a N0 y T1b N0, HER2 positivo no deben recibir quimioterapia neoadyuvante o agentes anti-HER2 de forma rutinaria fuera de un ensayo clínico **(Tipo de recomendación: consenso informal; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).**

  - **Revisión de la literatura:** Meta-análisis y ECA de terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios positivos o ganglios negativos de alto riesgo respaldan el uso de un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas y trastuzumab, con o sin pertuzumab para el bloqueo dual anti-HER2 (ACTH ± P); o el uso de quimioterapia sin antraciclinas y trastuzumab, con o sin pertuzumab (TCH±P). Los meta-análisis de los estudios de trastuzumab como agente único han demostrado una ventaja de agregar este agente a la quimioterapia neoadyuvante. En un análisis agrupado de los datos de dos ECA de fase III, se reportó que, agregar trastuzumab a la quimioterapia con antraciclinas y taxanos resultó en un aumento en las tasas de RPC, entre el 20% y el 43% (RR: 2.07; IC 95 %, 1.41 – 3.03; P=0.0002), y una disminución en la tasa de recaídas, que va del 20% al 12% (RR: 0,67; IC del 95 %, 0,48 a 0,94). En un análisis combinado que incluyó trastuzumab en cuatro grupos (un total de 614 pacientes con HER2 positivo), se encontró que las probabilidades de RPC aumentaron 3.2 veces en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab durante la quimioterapia neoadyuvante (p<0.001). Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre el número de ciclos de trastuzumab y las tasas de RPC (OR: 1.20; IC 95 %, 0.79 a 1.81; P=0.39).

  - **Interpretación clínica:** independientemente de la columna vertebral de la quimioterapia citotóxica, la adición de trastuzumab solo a la quimioterapia neoadyuvante aumenta las tasas de RPC de 2 a 3 veces y es la base de la terapia dirigida a HER2. La adición de una segunda terapia dirigida a HER2 aumenta aún más las tasas de PCR, pero el beneficio absoluto es variado, y los pacientes que tienen enfermedad con RH negativo y enfermedad con ganglios positivos parecen ser los más beneficiados.

<u>COLOMER</u> (ESPAÑA, 2019)[19]

En la guía "Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement", la sociedad española de oncología médica (SEOM) plantea las siguientes recomendaciones en lo que respecta al manejo neoadyuvante del cáncer de mama temprano:

[19] Colomer R, Saura C, Sánchez-Rovira P, Pascual T, Rubio IT, Burgués O, Marcos L, Rodríguez CA, Martín M, Lluch A. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. Oncologist. 2019 May;24(5):603-611.

- La terapia sistémica neoadyuvante que incluye quimioterapia, terapia dirigida y, a veces, la terapia hormonal es una opción terapéutica preferida en el cáncer de mama temprano antes de la cirugía de mama definitiva y tiene las mismas indicaciones que el tratamiento adyuvante.
- En cuanto a la quimioterapia, el régimen de tratamiento recomendado consiste en antraciclinas seguidas de taxanos. Se puede usar un régimen de dosis de antraciclina densa en pacientes con tumores de alto grado o con receptores hormonales negativos.
- En pacientes con tumores HER2 positivos, la administración neoadyuvante de terapia dual anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) está indicada junto con quimioterapia.
- La respuesta completa patológica (pCR, pathological complete response) se puede utilizar como criterio de valoración para la aprobación temprana de medicamentos.

CARDOSO (EUROPA, 2020)[20]

En la guía "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", se plantean las siguientes recomendaciones:

Terapia sistémica primaria (neoadyuvante):

- La terapia sistémica primaria (TSP) debe usarse para reducir la extensión de la cirugía en cánceres operables grandes y localmente avanzados, en particular cuando se requiere una mastectomía debido al tamaño del tumor **[I, A].** También se debe considerar en todos los pacientes con tumores >2 cm en los que se considere necesaria la QT, en particular en los subtipos triple negativo y HER2 positivo **[I, B]**.
- Los medicamentos y los regímenes farmacológicos utilizados en el entorno preoperatorio deben seleccionarse de acuerdo con reglas idénticas a las del entorno posoperatorio **[I, A].** Se recomienda un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos para la gran mayoría de los pacientes **[I, B]**.
- La adición de un compuesto de platino se puede considerar en tumores triple negativos y/o en pacientes con mutaciones deletéreas BRCA1/2 **[I, C]**.
- Si se usa TSP, todas las QT deben administrarse antes de la operación **[I, B]**.

Terapia Anti-HER2

- Trastuzumab (Neo)adyuvante es efectivo y debe administrarse a todas las pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo que no tengan contraindicaciones para su uso, con la posible excepción de casos seleccionados con muy bajo riesgo, como los tumores T1aN0 **[I, A]**.
- Si finalmente se considera que el resultado de una prueba de HER2 es equívoco, incluso después de una prueba refleja con un ensayo alternativo, también se puede considerar la terapia dirigida a HER2 **[V, B]**.
- Un año de trastuzumab (neo)adyuvante sigue siendo el estándar para la gran mayoría de pacientes con HER2 positivo **[I, A]**.
- En pacientes muy seleccionados y de bajo riesgo que reciben QT a base de antraciclinas/taxanos, se puede discutir el acortamiento de la duración de trastuzumab a 6 meses **[I, A]**.
- Por lo general, trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con QT basada en antraciclinas **[I, D]**; se puede combinar de forma segura con QT no basada en antraciclinas (es decir, taxanos) y su uso concomitante es más eficaz que el tratamiento secuencial **[I, A]**.

[20] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220.

NCCN (ESTADOS UNIDOS, 2021)[21]

En la guía "Breast Cancer, Version 2.2022", de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)", en lo que respecta a los regímenes de terapia sistémica (preoperatoria y adyuvante), se plantean las siguientes recomendaciones (Tabla 1):

Terapia dirigida HER2

- Para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que son candidatas a terapia sistémica preoperatoria, se recomienda quimioterapia y terapia basada en trastuzumab. La quimioterapia y el bloqueo dual anti-HER2 asociados con trastuzumab más pertuzumab han mostrado mejoras significativas en la tasa de RPC en comparación con la quimioterapia y un agente anti-HER2 en los entornos preoperatorios.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)[22]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias; en las que se evalúe trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el entorno de neoadyuvancia.

CADTH (CANADÁ) [23]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evalúe trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el entorno de neoadyuvancia.

a) EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

PATHAK (2020) [24]

- El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia relativa de las antraciclinas, los taxanos y las terapias dirigidas añadidas al entorno neoadyuvante con un enfoque en la respuesta tumoral y la cirugía conservadora de la mama en pacientes con cáncer de mama, a través de un modelo de metaanálisis en red.
- Se evaluaron ensayos controlados aleatorios que comparaban la eficacia de al menos dos regímenes (de tres: terapia basada en antraciclinas, basada en taxanos y dirigida) en un entorno neoadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no metastásico y que reportaron al menos uno de los tres resultados: se consideró la respuesta patológica completa (RPC), la respuesta global y la proporción de casos con cirugía conservadora de mama. La respuesta clínica completa se consideró como un resultado secundario.

[21] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, Version 2.2022 [December 20, 2021], Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
[22] International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 29 feb 2022]. Disponible en: https://database.inahta.org/about
[23] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 29 ene 2022]. Disponible en: https://www.cadth.ca/search?s=TRASTUZUMAB
[24] Pathak M, Deo SV, Dwivedi SN, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK. Regimens of neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer: A systematic review & network meta-analysis with PRISMA-NMA compliance. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Sep;153:103015.

- Se analizaron 34 estudios que aleatorizaron a 12 630 pacientes con cáncer de mama que cumplieron con los criterios de elegibilidad y reportaron al menos uno de los resultados considerados.
- El riesgo de sesgo fue evaluado por la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo Cochrane para estudios individuales. Alrededor del 30% de los estudios no tenían un cegamiento adecuado, lo que puede no afectar el resultado medible objetivamente de la PCR, pero puede afectar las evaluaciones clínicas de la respuesta.
- La respuesta patológica completa se reportó bajo tres definiciones: RPC en la mama y la axila (pCR1), RPC en la mama independientemente de la axila (RPC2) y RPC en la mama que permite el carcinoma ductal in situ (DCIS) (pCR3). Para mantener la similitud, los 3 tipos de RPC se extrajeron y analizaron por separado.
- El metaanálisis en red para la RPC reveló un efecto significativo de agregar terapias dirigidas basadas en Trastuzumab (RR: 3.34, IC 95%, 2.15 – 5.17) y Bevacizumab [RR: 1.33, IC 95, 1.15 -1.54) a la QTNA basado en antraciclinas y taxanos en comparación con solo QTNA en el aumento de RPC1. En consecuencia, las terapias dirigidas basadas en trastuzumab y bevacizumab se clasificaron como mejor, 96.8 y 77.6, respectivamente, en el tratamiento del cáncer de mama según SUCRA, mientras que la quimioterapia basada en antraciclinas se clasificó como la peor (8.4) utilizando SUCRA.
- El metaanálisis en red mostró un aumento significativo en la respuesta clínica completa agregando trastuzumab en comparación con las antraciclinas solas (RR: 2.39, IC 95%, 1.28 – 4.46) o en combinación con taxanos (RR: 2.05, IC 95%, 1.18 - 3.55). Las terapias dirigidas que incluyen Trastuzumab o Bevacizumab se clasificaron como mejores.
- En base a estos resultados, los autores concluyeron que la adición de taxanos a la quimioterapia basada en antraciclinas no podría mostrar resultados prometedores para mejorar la respuesta a la QTNA. Mientras que la adición de terapias dirigidas, especialmente Trastuzumab para el cáncer de mama HER2-neu positivo y Bevacizumab para el cáncer de mama HER2-neu negativo junto con quimioterapia basada en antraciclinas y/o taxanos mejora, significativamente, la respuesta patológica completa, pero con una mayor toxicidad hematológica. Todos los regímenes bajo terapia neoadyuvante tienen tasas similares de cirugía conservadora de mama. El presente estudio sugiere administrar Trastuzumab para el cáncer de mama HER2-neu positivo y Bevacizumab para el cáncer de mama HER2-neu negativo, teniendo debidamente en cuenta el manejo de la toxicidad hematológica.

VALACHIS (2011) [25]

- En esta publicación se evaluó el papel de trastuzumab en el entorno neoadyuvante, a través de un metaanálisis de ensayos aleatorios que evaluaron la eficacia de incorporar trastuzumab en la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER-2 positivo.
- El resultado primario fue la tasa de RPC lograda. Los objetivos secundarios fueron la tasa de cirugía conservadora de la mama y la tasa de toxicidades, incluida la neutropenia de grado III-IV, la neutropenia febril, eventos adversos cardíacos generales, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y las muertes relacionadas con el tratamiento. Resultados como la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad no se analizaron porque solo 2 ensayos presentaron esos datos, y presentaban una enorme diferencia entre los eventos observados (muertes y recurrencias).
- En la población total (515 pacientes; 5 ECA), la tasa de RPC absoluta fue del 38% (99 de 259 pacientes) en el brazo de trastuzumab en comparación con 21% (53 de 256

[25] Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2011 Dec;20(6):485-90.

pacientes). Como resultado, la probabilidad de lograr RPC fue mayor para el brazo de trastuzumab más quimioterapia (RR: 1.85; IC 95%: 1.39-2.46; p<0,001) (Figura 2).

Study or Subgroup	Trastuzumab Events	Trastuzumab Total	No trastuzumab Events	No trastuzumab Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Buzdar AU	15	23	5	19	10.3%	2.48 [1.10, 5.57]	2005
H2269s	6	15	1	14	2.0%	5.60 [0.77, 40.88]	2006
ABCSG-24	17	42	13	47	23.1%	1.46 [0.81, 2.64]	2009
NOAH	45	117	23	118	43.2%	1.97 [1.28, 3.04]	2010
Pierga JY	16	62	11	58	21.4%	1.36 [0.69, 2.68]	2010
Total (95% CI)		**259**		**256**	**100.0%**	**1.85 [1.39, 2.46]**	
Total events	99		53				

Heterogeneity: Chi² = 3.17, df = 4 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.21 (P < 0.0001)

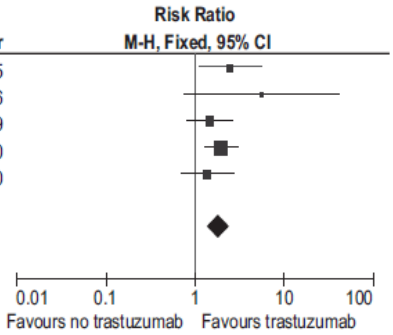


Figura 2. Metaanálisis evaluando la respuesta patológica completa (RPC)

- No se observaron diferencias significativas en cuanto a la cirugía conservadora de la mama entre los dos brazos de tratamiento (OR: 0,98, IC del 95 %: 0,80-1,19, valor de p=0,82).
- En cuanto a la toxicidad, la adición de trastuzumab no aumentó la incidencia de neutropenia, fiebre neutropénica y eventos adversos cardíacos (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis de eventos adversos

	No of studies	Total no of pts	Events/Total no of pts in trastuzumab arm	Events/Total no of pts in no trastuzumab arm	Pooled RR	95% CI	*P*-value	I-square (%)
Neutropenia gr III-IV	3	397	40/202	37/195	0.95	0.45–2.03	0.12	0
Febrile neutropenia	3	397	15/202	13/195	1.02	0.53–1.94	0.96	0
Cardiac adverse events	4	486	22/240	18/246	1.16	0.66–2.06	0.61	0
CHF	4	426	2/217	0/209	NC	NC	NC	NC
Treatment-related deaths	3	191	0/100	0/91	NC	NC	NC	NC

Abbreviations. No, number; pts, patients; RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval; gr, grade; CHF, Congestive Heart Failure; NC, Not-Calculated.

- Los autores concluyeron que la adición de trastuzumab en el cáncer de mama HER2 positivo en el entorno neoadyuvante parece mejorar la probabilidad de lograr una PCR más alta sin toxicidad adicional. Según la evidencia disponible, el uso de trastuzumab combinado con quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo parece ofrecer beneficio en términos de pCR.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

GIANNI (2010) [26]

[26] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.

- NOAH (neoadjuvant Herceptin) fue un ensayo abierto, de fase 3, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab seguida de trastuzumab adyuvante versus quimioterapia neoadyuvante sola en pacientes con cáncer de mama inflamatorio o localmente avanzado HER2 positivo.
- Se asignó al azar a pacientes con enfermedad HER2 positiva para recibir trastuzumab neoadyuvante más quimioterapia seguida de trastuzumab adyuvante (117 pacientes) o quimioterapia neoadyuvante sola (118 pacientes). Sin embargo, después de que estuvieron disponibles los resultados positivos de los ensayos de trastuzumab adyuvante, a las pacientes HER2 positivas asignadas a quimioterapia sola se les ofreció 1 año de trastuzumab adyuvante después de la cirugía.
- Se incluyó una cohorte paralela de 99 pacientes con enfermedad HER2 negativa y se trató con el mismo régimen de quimioterapia.
- El objetivo principal fue comparar la sobrevida libre de eventos, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad (local, regional, a distancia o contralateral) o la muerte por cualquier causa, en pacientes con enfermedad HER2 positiva tratada con y sin trastuzumab.
- Los criterios de valoración secundarios fueron la respuesta patológica completa en el tejido mamario, la respuesta patológica completa total (en la mama y la axila), las tasas de respuesta clínica general, la seguridad cardíaca y la sobrevida en los tres grupos de pacientes, y la sobrevida libre de eventos (medida a partir del registro del estudio) en pacientes con enfermedad HER2 negativa.
- Después de una mediana de seguimiento de 3.2 años, se reportaron 87 eventos de resultados primarios en los grupos HER2 positivos (35 en el grupo HER2 negativo). La sobrevida libre de eventos a los 3 años fue del 71% (IC 95%: 61–78) en el grupo de trastuzumab y del 56% (46–65) en el grupo sin trastuzumab. El HR no ajustado para el riesgo de un evento de resultado primario en el grupo de trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola HER2 positiva fue de 0.59 (IC 95%: 0.38–0.90; p=0,013) (Figura 2A).

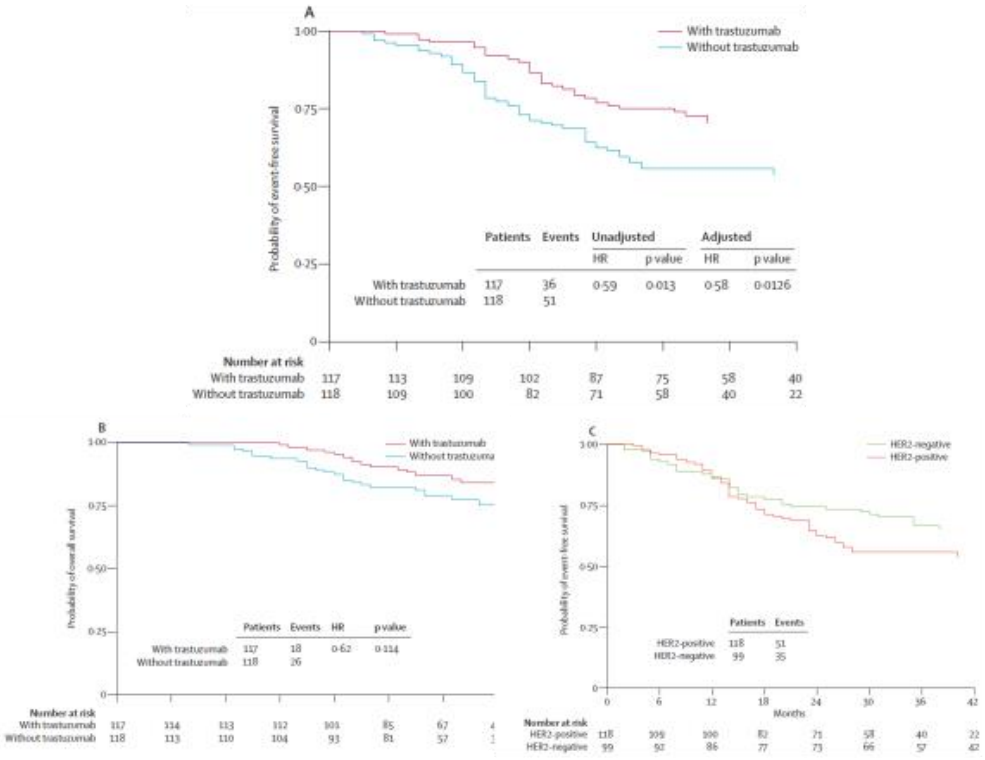


Figura 3: Sobrevida global y sobrevida libre de eventos

(A) Sobrevida libre de eventos en la población HER2 positiva (intención de tratar). (B) Sobrevida global en la población HER2 positiva (intención de tratar). (C) Sobrevida libre de eventos en poblaciones HER2 positivas (sin trastuzumab) y HER2 negativas (por intención de tratar) (el HR y el valor de p no se calcularon porque los pacientes no se asignaron al azar). Los cocientes de riesgos instantáneos se obtuvieron del modelo de Cox no ajustado, a menos que se indique lo contrario. HR=razón de riesgo.

- En el caso de las pacientes con HER2 positivo, el número de muertes no difirió, significativamente, entre el grupo de trastuzumab y el grupo de quimioterapia sola en el momento del reporte (figura 3B). La sobrevida global a los 3 años fue del 87% (IC 95%: 79–92) y del 79 % (70–86), respectivamente. Las recurrencias locales, regionales y a distancia fueron menos frecuentes en las pacientes tratadas con trastuzumab que en aquellas con cáncer HER2 positivo tratadas con quimioterapia sola. La sobrevida libre de eventos de los pacientes con enfermedad HER2 positiva que no recibieron tratamiento con trastuzumab no difirió de la de aquellos con cáncer HER2 negativo que recibieron el mismo régimen (Figura 3C)
- Trastuzumab fue bien tolerado y, a pesar de la administración concomitante con doxorrubicina, solo dos pacientes (2%) desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática. Ambos respondieron a las drogas cardíacas.
- Los resultados sugieren que se debería ofrecer trastuzumab neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama inflamatorio o localmente avanzado positivo para HER2 junto con quimioterapia neoadyuvante.

BUZDAR (2010) [27]

- El objetivo de este estudio prospectivo aleatorizado de fase III era demostrar que la adición de trastuzumab a un régimen completo de quimioterapia preoperatoria de 6 meses aumentaría la tasa de RPC en comparación con la quimioterapia sola.

[27] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3676-85.

- Se seleccionó epirrubicina como parte del régimen de combinación con la finalidad de reducir las toxicidades cardíacas en comparación con las atribuidas a la combinación de trastuzumab y doxorrubicina.
- El objetivo principal del estudio fue comparar las tasas de PCR entre los dos brazos. La tasa de RPC proyectada con el brazo estándar se estimó en un 21% según la experiencia previa con quimioterapia similar. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de respuesta y toxicidad.
- Cada paciente debía recibir cuatro ciclos de paclitaxel seguidos de cuatro ciclos de FEC. Paclitaxel se administró a 225 mg/m2 como una infusión intravenosa (IV) continua de 24 horas; los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante cuatro ciclos. Los pacientes asignados al azar al brazo de trastuzumab, lo recibieron en una dosis de 4 mg/kg IV el día 1 del primer ciclo de tratamiento, administrado durante 90 minutos. Se administraron dosis posteriores de trastuzumab semanal a una dosis de 2 mg/kg durante 30 minutos.
- En el primer ciclo, se administró trastuzumab 1 día antes que paclitaxel para monitorear cualquier posible reacción a la infusión; en cursos posteriores, las terapias se administraron el mismo día si no hubo ningún evento adverso con el primer ciclo.
- Entre junio de 2001 y el 20 de octubre de 2003, 42 pacientes aleatorizados, de los cuales, 19 pacientes fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia sola y 23 pacientes fueron asignados a quimioterapia con trastuzumab.
- Entre el total de pacientes, el 26.3% de los pacientes en el brazo de quimioterapia sola logró PCR en comparación con el 65.2% de los pacientes tratados con trastuzumab más quimioterapia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.016). El IC 95% para la tasa de PCR del 65.2% observada en el brazo de trastuzumab más quimioterapia osciló entre el 43% y el 84%.
- La respuesta clínica se evaluó mediante evaluación física de la mama y los ganglios. Nueve pacientes (47.4 %) en el brazo de quimioterapia sola y 20 pacientes (86.9 %) en el brazo de trastuzumab más quimioterapia tuvieron una respuesta clínica completa. La mayoría de las RPC se observaron en pacientes que tenían respuestas clínicas completas. Un pequeño número de pacientes que se consideró clínicamente que tenían una respuesta parcial o ningún cambio en el estado de su enfermedad tenían RPC.
- Los datos de toxicidad se muestran en la Tabla 3. Una fracción mayor de pacientes tratados con trastuzumab más quimioterapia experimentó neutropenia de grado 4 durante la fase de paclitaxel de la terapia. Un pequeño número de pacientes presentó fiebre neutropénica, que requirió hospitalización para recibir antibióticos por vía intravenosa. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. La dosis de quimioterapia se redujo debido a la neutropenia en cinco pacientes del brazo de quimioterapia sola y en 10 pacientes del brazo de trastuzumab más quimioterapia.
- Los autores mencionan, que, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, estos datos indican que agregar trastuzumab a la quimioterapia, aumenta la RPC sin incrementar las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva clínica.

Tabla 3. Reacciones adversas

Event	No. of Patients	
	P → FEC Alone (n = 19)	P → FEC + H (n = 23)
Grade 4 neutropenia*	11	21
Neutropenic fever	8	8
Neutropenic infections	3	5
Hospitalization	1	3
Nonneutropenic infections	4	7
Chemotherapy dose reduction as a result of neutropenia	5	10
Allergic reactions, no therapy modification	4	4
Cardiac safety data		
CHF	0	0
> 10% decrease in ejection fraction	5	7
Decrease on P	0	4
Decrease on FEC	5	3
Improvement in ejection fraction on follow-up evaluation	2	3
Abnormal troponin-T	0	1

Abbreviations: P, paclitaxel; FEC, fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; H, trastuzumab; CHF, congestive heart failure.
*P = .03.

c. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

CLINICAL TRIALS

En la base de datos de ClinicalTrial.gov,[28] se recuperaron 85 ensayos clínicos, en fase de reclutamiento, en enrolamiento por invitación, activos sin reclutamiento, terminados y completados, entre fase II, III y IV; en los cuales se evalúa trastuzumab en cáncer de mama, en el contexto neoadyuvante.

b) EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

DU (2014) [29]

- En este metaanálisis se evaluó la seguridad cardíaca del uso simultáneo de antraciclinas y trastuzumab en el cáncer de mama HER2 positivo tanto en el contexto neoadyuvante como metastásico. Además, se evaluó la eficacia del tratamiento concomitante como quimioterapia neoadyuvante para confirmar si esta estrategia induce un mejor resultado clínico.
- La administración simultánea de antraciclinas y trastuzumab se asoció moderadamente con un mayor riesgo de eventos relacionados con el corazón (RR = 1.97, IC 95%: 1.49–2.60, p<0.0001).
- En el análisis de subgrupos, de los seis estudios que examinaron el efecto del uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas en entornos neoadyuvantes, según el

[28] ClinicalTrials.gov. Search of: trastuzumab emtansine [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 03 Ene 2022]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
[29] Du F, Yuan P, Zhu W, Wang J, Ma F, Fan Y, Xu B. Is it safe to give anthracyclines concurrently with trastuzumab in neo-adjuvant or metastatic settings for HER2-positive breast cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials. Med Oncol. 2014 Dec;31(12):340. doi: 10.1007/s12032-014-0340-x. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25416049.

modelo de efectos fijos, el RR agrupado para eventos relacionados con el corazón fue 1.51 (IC 95%: 1.10 – 2.07, p=0.011), lo que sugiere que la combinación de antraciclina y trastuzumab se correlacionó con un mayor riesgo de eventos cardiacos. En cuanto a los dos estudios dirigidos al cáncer de mama metastásico, resultó que la combinación de antraciclinas y trastuzumab también aumentó significativamente el riesgo de eventos relacionados con el corazón, con un RR combinado de 3.92 (IC 95%: 2.11–7.27, p<0,0001) (Figura 4)

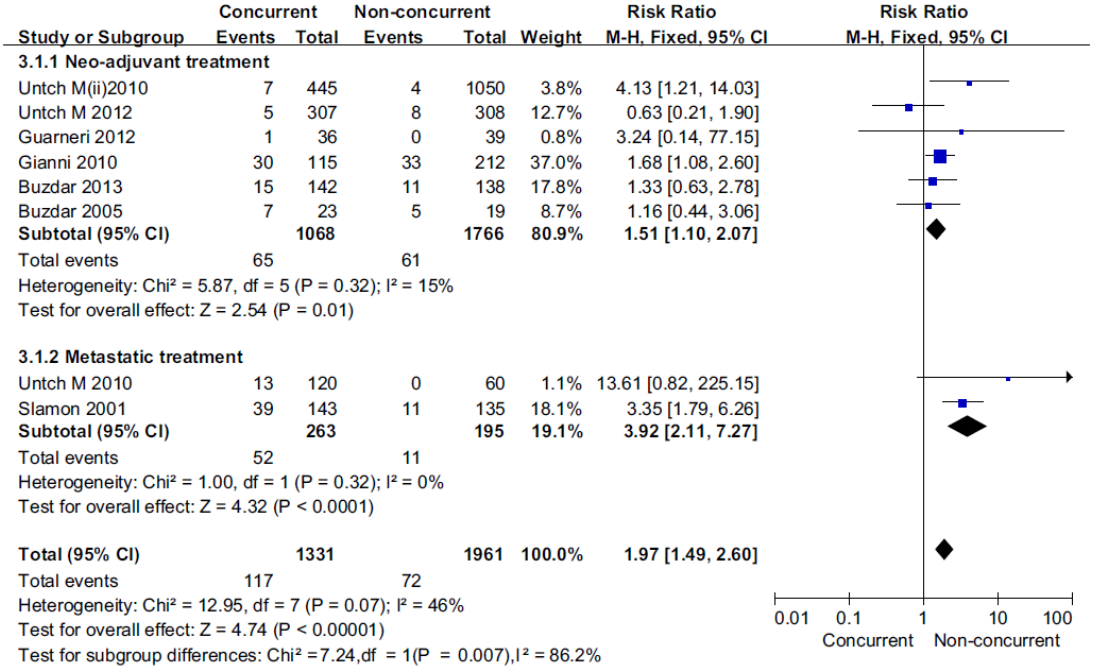


Figura 4. Forest plot de los análisis de subgrupos para el uso concurrente de antraciclinas y trastuzumab.

- En los resultados del análisis de seis estudios sobre la tasa de PCR, se detectó heterogeneidad entre los siete estudios (I2=86%, P<0.0001). El RR combinado fue 1.52 (IC 95 %: 1.05 – 2.20, p=0.027) mediante el modelo aleatorio, lo que indica que el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab se asoció con un aumento de la tasa de PCR como tratamiento neoadyuvante (Figura 5).

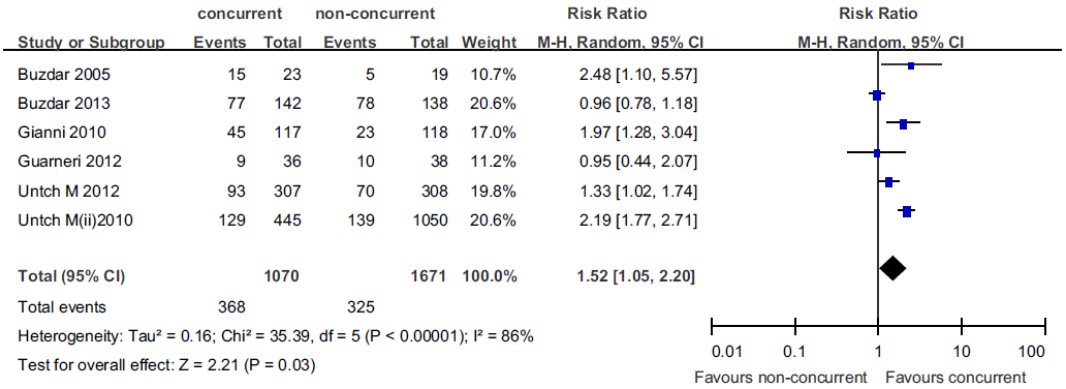


Figura 5. Forest plot de los análisis sobre el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab, así como la tasa de PCR en el tratamiento neoadyuvante.

- Los resultados muestran que el uso simultáneo de antraciclinas y trastuzumab aumentó el riesgo de toxicidad cardíaca tanto en entornos neoadyuvantes como metastásicos, aunque aumentó moderadamente la tasa de PCR como tratamiento neoadyuvante.

b. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [30]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a trastuzumab (Tabla 4).

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas a trastuzumab según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	**Cardiovascular:** disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (4% a 22%) **Dermatológico:** erupción cutánea (4% a 18%) **Gastrointestinales:** dolor abdominal (22%; dolor abdominal superior: 2%), anorexia (14%), diarrea (7% a 25%), náuseas (6% a 33%), vómitos (4% a 23%) **Infección:** Infección (20%) **Sistema nervioso**: escalofríos (5% a 32%), mareos (4% a 13%), dolor de cabeza (10 % a 26%), insomnio (14%), dolor (47%) **Neuromuscular y esquelético**: astenia (5% a 42%), dolor de espalda (5% a 22%) **Respiratorio:** tos (5% a 26%), disnea (3% a 22%), faringitis (12%), rinitis (2% a 14%) **Varios:** fiebre (6% a 36%), reacción relacionada con la perfusión (21% a 40%; reacción grave relacionada con la perfusión: 1%)
1% a 10%:	**Cardiovascular:** arritmia cardíaca (3%), insuficiencia cardíaca (≤7%), edema (8%), hipertensión (4%), palpitaciones (3%), edema periférico (5% a 10%), taquicardia (5%) **Dermatológico:** acné vulgar (2%), enfermedad de las uñas (2%), prurito (2%) **Gastrointestinales:** estreñimiento (2%), dispepsia (2%) **Genitourinario:** infección del tracto urinario (3% a 5%) **Hematológicos y oncológicos:** anemia (4%; grado 3: <1%), leucopenia (3%) **Hipersensibilidad:** reacción de hipersensibilidad (≤3%) **Infección:** influenza (4%), infección por herpes simple (2%) **Sistema nervioso:** depresión (6%), neuropatía (1%), parestesia (2% a 9%), neuritis periférica (2%) **Neuromuscular y esquelético**: artralgia (6% a 8%), espasmo muscular (3%), mialgia (4%), ostealgia (3% a 7%) **Respiratorio:** Epistaxis (2%), síntomas gripales (2% a 10%), nasofaringitis (8%), dolor faringolaríngeo (2%), sinusitis (2% a 9%), infección del tracto respiratorio superior (3%) **Varios:** lesión accidental (6%)
<1%	**Cardiovascular:** trastorno cardíaco, disfunción ventricular **Endocrino y metabólico:** tiroiditis (autoinmune) **Inmunológico:** desarrollo de anticuerpos **Respiratorio:** neumonitis intersticial, neumonitis, hipertensión pulmonar, infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria

[30] Lexicomp. Trastuzumab (intravenous) including biosimilars: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 28 ene 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

Frecuencia no definida	**Cardiovascular:** Miocardiopatía **Hematológicos y oncológicos:** Neutropenia **Respiratorio:** fibrosis pulmonar
Postcomercialización*	**Dermatológico:** madarosis de ceja **Genitourinario:** glomerulopatía, síndrome nefrótico, oligohidramnios Hematológicos y oncológicos: trombocitopenia inmunitaria, síndrome de lisis tumoral **Hipersensibilidad:** anafilaxia, angioedema **Oftálmica:** visión borrosa, conjuntivitis, enfermedad de la córnea (inhibición de la neovascularización), síndrome del ojo seco, lagrimeo (relacionado con la irritación), maculopatía (isquémica bilateral), pérdida de la visión **Renales:** Glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis (membranosa, focal y fibrilar) **Respiratorio:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, broncoespasmo, hipoxia, edema pulmonar no cardiogénico, derrame pleural

MICROMEDEX [31]

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con trastuzumab, como principio activo (Tabla 5)

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a trastuzumab

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Dermatológico	Enrojecimiento	17.1%
	Cambios en las uñas	11.5%
	Descamación de la piel	Basado en ensayos clínicos
	Erupción	Cáncer de mama (adyuvante): 4%; cáncer de mama metastásico: 18 - 38%
	Foliculitis del cuero cabelludo	Basado en reportes de casos
	Tiña de la cabeza	Basado en reportes de casos
Gastrointestinal	Dolor abdominal	22 - 34%
	Diarrea	7 - 51%
	Pérdida de apetito	14 - 31%
	Náusea	Cáncer de mama (adyuvante): 6%; cáncer de mama metastásico: 33 - 76%
	Estomatitis	24%
	Sentido del gusto alterado	10%
	Vómitos	Cáncer de mama (adyuvante): 3.5%; cáncer de mama metastásico: 23 - 53%
Endocrinológico/ metabólico	Hipopotasemia	28%
	Disminución de peso	23%
Hepático	Hepatotoxicidad	Basado en reportes de casos
Inmunológicos	Enfermedades infecciosas	20 - 47%
	Reacción de hipersensibilidad	0.6 - 8%
Musculoesquelético	Artralgia	Cáncer de mama (adyuvante): 8 - 12.2%; cáncer de mama metastásico: 6 - 37%
	Dolor de espalda	Cáncer de mama (adyuvante): 5%; cáncer de mama metastásico: 22 - 34%
	Dolor de huesos	3 - 24%
	Mialgia	4%

[31] IBM Micromedex. Drug Result Page: Trastuzumab [Internet]. IBM Watson Health. [citado 29 feb 2022]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/

	Espasmo	3%
Cardiovascular	Arritmia cardíaca	3%
	Edema	4.7%
	Insuficiencia cardiaca	0.4 - 3.2%
	Hipertensión	4%
	Disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo	5 - 18.5%
	Isquemia miocárdica	Grado 3 o 4: Basado en ensayos clínicos
	Palpitaciones	3%
	Edema periférico	5 - 22%
Hematológico	Anemia	Todos los grados: 4 - 36%; grados 3/4: 12.2%
	Neutropenia febril	23%
	Trombocitopenia inmune	Basado en reportes postcomercialización
	Leucopenia	Todos los grados: 3 - 52%
	Neutropenia	Todos los grados: cáncer de mama: 6.4%; cáncer gástrico: 78%; grados 3/4: 32 - 34%
	Trombocitopenia	Todos los grados: 16%; grados 3/4: 5%
	Trombosis	2.1 - 3.7%
Neurológico	Astenia	Cáncer de mama (adyuvante): 4.5%; cáncer de mama metastásico: 42 - 62%
	Mareo	Cáncer de mama (adyuvante): 4%; cáncer de mama metastásico: 13 - 24%
	Dolor de cabeza	Cáncer de mama (adyuvante): 6.2 - 10%; cáncer de mama metastásico: 26 - 44%
	Insomnio	Cáncer de mama (adyuvante): 4.3%; cáncer de mama metastásico: 14 - 29%
	Parestesia	9 – 48%
	Neuritis periférica	2 – 23%
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Basado en reportes de casos
	Neoplasia maligna secundaria de cerebro	Basado en ensayos clínicos
Oftalmológico	Erosión corneal	Basado en reportes de casos
	Lesión corneal	Basado en reportes de casos
	Lesión focal de conjuntiva limbal	Basado en reportes de casos
Renal	Falla renal	Cáncer de mama metastásico: 2%
	Insuficiencia renal	18%
	Enfermedad infecciosa del tracto urinario	3%
Respiratorio	Tos	Cáncer de mama (adyuvante): 5%; cáncer de mama metastásico: 26 - 43%
	Disnea	Cáncer de mama (adyuvante): 2.4 - 11.8; cáncer de mama metastásico: 22 - 42%
	Neumonía intersticial, aguda	0.2 - 0.6%
	Nasofaringitis	8 - 13%
	Faringitis	12 - 30%
	Hipertensión pulmonar	0.2%
	Toxicidad pulmonar	14.3%
	Rinitis	14 - 22%
	Infección de las vías respiratorias altas	3 - 19%
Otros	Complicación de la infusión	21 - 40%
	Síndrome de liberación de	Basado en reportes de casos

	citoquinas	
	Fatiga	29.5 - 35%
	Fiebre	Cáncer de mama (adyuvante): 6%; cáncer de mama metastásico: 36 - 56%; cáncer gástrico: 18%
	Enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa	13%
	Enfermedad similar a la influenza	4 - 47%
	Dolor	47 – 61%
	Temblores	Cáncer de mama (adyuvante): 5%; cáncer de mama metastásico: 32 - 41%
	Síndrome de lisis tumoral	Basado en reportes de casos y en reportes postcomercialización

En la sección Black Box Warning se señala lo siguiente:

- **Miocardiopatía:** la administración de trastuzumab puede provocar insuficiencia cardíaca clínica y subclínica. La incidencia y la gravedad fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab con regímenes de quimioterapia que contenían antraciclinas. Evaluar la función ventricular izquierda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con trastuzumab. Suspender el tratamiento con trastuzumab en pacientes que reciben terapia adyuvante y en pacientes con enfermedad metastásica, si hay disminución clínicamente significativa de la función ventricular izquierda.

- **Reacciones a la infusión, toxicidad pulmonar:** la administración de trastuzumab puede provocar reacciones a la infusión graves y mortales, y toxicidad pulmonar. Los síntomas, generalmente, ocurren durante o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de trastuzumab. Interrumpir la infusión de trastuzumab por disnea o hipotensión, clínicamente, significativa. Supervisar a los pacientes hasta que los síntomas desaparezcan por completo. Suspender trastuzumab en caso de anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

- **Toxicidad embriofetal**: la exposición a trastuzumab durante el embarazo puede provocar oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Informar a los pacientes sobre estos riesgos y la necesidad de usar métodos anticonceptivos eficaces

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- **Administración:** confirmar la sobreexpresión de HER2 utilizando pruebas aprobadas por la FDA que son específicas para el tipo de tumor; un ensayo inadecuado puede dar lugar a resultados cuestionables.
- **Administración:** no sustituir trastuzumab por ado-trastuzumab emtansina.
- **Cardiovascular:** se han informado disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; se recomienda la monitorización y es posible que se requiera la interrupción o suspensión.
- **Cardiovascular:** se ha notificado disfunción miocárdica sintomática; se recomienda la monitorización y es posible que se requiera la interrupción o suspensión.
- **Cardiovascular:** la terapia basada en antraciclinas después de la suspensión de trastuzumab puede aumentar el riesgo de disfunción cardíaca.
- **Uso concomitante:** evitar el tratamiento con antraciclinas hasta 7 meses después de la suspensión de trastuzumab.

- **Hematológicas:** se ha notificado una exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia, incluidas la neutropenia de grado 3 o 4 y la neutropenia febril.
- **Inmunológico:** se ha informado de muerte séptica.
- **Reproductivo:** se han informado daños fetales, incluidos oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal; verifique el estado del embarazo antes del inicio, evite el embarazo y aconseje a las pacientes que usen métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis.
- **Respiratorio:** se ha reportado toxicidad pulmonar grave, a veces mortal; mayor riesgo con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o compromiso tumoral extenso que causa disnea en reposo; se recomienda la monitorización y es posible que se requiera la interrupción o suspensión.
- **Poblaciones especiales:** los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Contraindicaciones:
- No se han determinado contraindicaciones específicas.

c. CENAFyT[32]

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2017 al 12 de setiembre 2021, tiene registrado 718 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo trastuzumab, con 1152 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción	Cantidad	Porcentaje
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	293	25.4%
Trastornos del sistema nervioso	141	12.2%
Trastornos gastrointestinales	120	10.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	120	10.4%
Infecciones e infestaciones	64	5.6%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	60	5.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	58	5.0%
Trastornos cardiacos	47	4.1%
Trastornos psiquiátricos	45	3.9%
Trastornos vasculares	41	3.6%
Exploraciones complementarias	35	3.0%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	34	3.0%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	23	2.0%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	18	1.6%
Trastornos del sistema inmunológico	11	1.0%
Trastornos oculares	10	0.9%
Trastornos hepatobiliares	9	0.8%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	8	0.7%
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	7	0.6%
Trastornos renales y urinarios	5	0.4%
Trastornos del oído y del laberinto	2	0.2%

[32] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jun 2021

Trastornos endocrinos	1	0.1%

* Incluidos quistes y pólipos

Tabla 7. Reacciones adversas registradas como término preferido (MedDRA)

Frecuencia	Reacción (MedDRA)
1 – 10%	Escalofríos (6.7%), cefalea (6.5%), muerte (6.1%), náuseas (5.7%), dolor (5.3%), malestar (5.0%), vómitos (5.0%), fatiga (4.9%), artralgia (4.2%), pirexia (4.2%), diarrea (3.9%), taquicardia (3.9%), mialgia (3.6%), dolor óseo (3.2%), parestesia (3.1%), disnea (2.9%), faringitis (2.9%), dolor en una extremidad (2.4%), prurito (2.4%), mareo (2.2%), hipertensión (2.2%), erupción (2.2%), dolor abdominal (2.1%), enfermedad de tipo gripal (2.1%), estreñimiento (1.9%), neoplasia (1.9%), autoanticuerpo positivo (1.9%),astenia (1.8%), ataxia (1.8%), fármaco ineficaz (1.8%), somnolencia (1.8%), dolor torácico (1.7%), debilidad muscular (1.7%), empeoramiento de la enfermedad (1.7%), tos (1.7%), trastorno de estrés agudo (1.5%), ansiedad (1.5%), hipotensión (1.4%), anemia (1.3%), depresión (1.3%), rubefacción (1.3%), edema periférico (1.3%), derrame pleural (1.3%), apetito disminuido (1.3%), dolor de espalda (1.1%), dispepsia (1.1%), infección (1.1%).

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos VigiAccess™,[33] del principio activo trastuzumab. Desde 1999 hasta el 15 de octubre de 2021 se recuperó un total de 39243 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 73558 sospechas de RAM (Tabla 8); del total de notificaciones, la mayoría de los reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (Tabla 9).

Tabla 8. Reacciones adversas registradas en VigiAccess™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	13069	17.77%
Trastornos gastrointestinales	7050	9.58%
En investigaciones	5840	7.94%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5403	7.35%
Trastornos del sistema nervioso	5283	7.18%
Trastornos cardíacos	5086	6.91%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4924	6.69%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4659	6.33%
Infecciones e infestaciones	3506	4.77%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3498	4.76%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en procedimientos terapéuticos	2806	3.81%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	2316	3.15%
Trastornos vasculares	2245	3.05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1685	2.29%
Trastornos psiquiátricos	1246	1.69%
Trastornos del sistema inmunológico	1083	1.47%
Trastornos oculares	786	1.07%
Trastornos renales y urinarios	778	1.06%
Trastornos hepatobiliares	735	1.00%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	427	0.58%
Trastornos del oído y del laberinto	285	0.39%

[33] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 15 oct 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

Procedimientos médicos y quirúrgicos	229	0.31%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	227	0.31%
Trastornos endocrinos	119	0.16%

* Incluidos quistes y pólipos

Tabla 9. Reacciones adversas por grupo etario registradas en VigiAccess™

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	16	0.04%
28 días - 23 meses	27	0.07%
2 - 11 años	10	0.03%
12 – 17 años	6	0.02%
18 - 44 años	4906	12.50%
45 - 64 años	15158	38.63%
65 - 74 años	4863	12.39%
≥ 75 años	1808	4.61%
Desconocido	12449	31.72%

VII. ESTATUS REGULATORIO

d. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [34]

De acuerdo con la base de datos de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), trastuzumab inyectable está autorizado e indicado:

- **Cáncer de mama adyuvante:** Trastuzumab está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglio positivo o negativo que sobreexpresa HER2 (cáncer de mama RE/RP negativo o con una característica de alto riesgo)
  - Como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
  - Como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino
  - Como agente único después de una terapia multimodal basada en antraciclinas.

- **Cáncer de mama metastásico:** Trastuzumab está indicado:
  - En combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
  - Como agente único para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica.

- **Cáncer gástrico metastásico:** Trastuzumab está indicado, 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 de HER2 que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

CANADÁ [35]

[34] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.Trastuzumab for injection, for intravenous use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 03 feb 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103792s5345lbl.pdf
[35] Health Canada. Drug Product Database: trastuzumab emtansine for injection 100 mg and 160 mg, sterile powder, intravenous infusion only [Internet]. Government of Canada. [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063426.PDF

En Health Canada, trastuzumab inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- **Cáncer de mama temprano (CMT):** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con estado ECOG 0-1, cuyos tumores sobreexpresan HER2,
  - Después de la cirugía y después de la quimioterapia
  - Después de quimioterapia adyuvante que consiste en doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel
  - En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

  Para obtener información detallada sobre los criterios de inclusión para los ensayos clínicos de trastuzumab en CMT según el sistema de clasificación TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis).

  Según el análisis del ensayo HERA, se desconoce el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab para pacientes de bajo riesgo que no reciben quimioterapia adyuvante. La eficacia y seguridad comparativa entre diferentes regímenes de quimioterapia (es decir, versus secuencial, con antraciclina versus sin antraciclina) no se estudió.

- **Cáncer de mama metastásico (CMM):** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresan HER2.

  Los beneficios del tratamiento con trastuzumab en pacientes que no sobreexpresan HER2 o que muestran un nivel de sobreexpresión más bajo, no están claros.

  Trastuzumab se puede utilizar en combinación con pertuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Para obtener información sobre el uso de trastuzumab en combinación con pertuzumab y docetaxel.

- **Cáncer gástrico metastásico (CGM):** Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo intravenoso y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica metastásico HER2 positivo que no han recibido tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastásica.

  Trastuzumab solo debe administrarse a pacientes con CGM cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 según lo definido por IHC2+ confirmado por FISH+, o IHC 3+ según lo determinado por un ensayo preciso y validado.

Geriatría

- La experiencia clínica informada no es adecuada para determinar si los pacientes mayores responden de manera diferente al tratamiento con trastuzumab que los pacientes más jóvenes.

Pediatría

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de trastuzumab en pacientes pediátricos (<18 años).

EUROPA [36]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, Trastuzumab emtansina, polvo para concentrado para solución para perfusión, cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, European public assessment report) en la cual, las indicaciones aprobadas son las siguientes:

- **Cáncer de mama metastásico:** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.
  - En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
  - En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
  - En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
  - En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

- **Cáncer de mama precoz:** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:
  - Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)
  - Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
  - En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino
  - En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con

  Trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

  Trastuzumab debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresan HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

- **Cáncer gástrico metastásico:** Trastuzumab 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.

  Trastuzumab debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresan HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

[36] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: Trastuzumab powder for concentrate for solution for infusion [Internet]; 2021 [citado 04 feb 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en.pdf

ESPAÑA [37]

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), trastuzumab polvo para concentrado para solución para perfusión, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

ITALIA [38]

En la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), trastuzumab emtansina polvo para concentrado para solución para perfusión, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

FRANCIA [39]

En la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, a través de su Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, trastuzumab solución para perfusión se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

PERÚ [40, 41]

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). trastuzumab, cuenta con 08 registro sanitario. La ficha técnica del producto no está disponible en la plataforma de consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas.

OMS

Trastuzumab (incluyendo biosimilares de calidad garantizada), polvo para inyección (60 mg, 150 mg 440 mg) está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos, para las siguientes indicaciones: cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana, y cáncer de mama metastásico HER2 positivo. [42]

Trastuzumab, no está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para pediatría. [43]

VIII. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 08 registros sanitarios (RS) vigentes de trastuzumab (Tabla 13).

[37] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Trastuzumab polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 04 feb 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00145001/FT_00145001.html

[38] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | Trastuzumab polvere per concentrato per soluzione per infusione [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 04 feb 2022]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=034949

[39] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Trastuzumab emtansine, poudre pour solution à diluer pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 04 feb 2022]. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61193788

[40] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 ago 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

[41] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 ago 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx

[42] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[43] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Tabla 13. Registros sanitarios de trastuzumab

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
BE00991	Herceptin® 440 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01119	Ogivri 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Pharmaris Peru S.A.C.
BE01129	Bisintex 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Farmindustria S.A.
BE01169	Kanjinti 150 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Varifarma Peru S.A.C.
BE01170	Kanjinti 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Varifarma Peru S.A.C.
BE01181	Herzuma 150mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Celltrion Healthcare Peru S.A.C.
BE01186	Herzuma 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Celltrion Healthcare Peru S.A.C.
BE01224	Trazimera® 420 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Pfizer S.A.

IX. COSTOS

En la Tabla 14 se muestran los costos de trastuzumab, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud.

Tabla 14. Costos de trastuzumab

Nombre	Trastuzumab 420 mg/440 mg
Adultos - Dosis [44]	8 mg/kg (dosis de carga) y luego 6 mg/kg c/3 semanas (10 ciclos)
- Costo (soles)*	5674***
- Costo de tratamiento/dosis (soles)	480 mg/dosis carga**: 11348 480 mg/dosis mantenimiento**: 5674
Total	68088.00

* Costo reportado por IREN
** Asumiendo un peso de 60 Kg
*** Costo reportado por el INEN

X. RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control. Existen distintos tipos de cáncer de mama. El tipo de cáncer de mama depende de qué células de la mama se vuelven cancerosas. El cáncer de mama puede comenzar en distintas partes de la mama. Las mamas constan de tres partes principales: lobulillos, conductos y tejido conectivo. Los lobulillos son las glándulas que producen leche. Los

[44] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T906063, Management of Metastatic Breast Cancer; [actualizado 30 Nov 2018, citado 18 ago 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906063

conductos son los tubos que transportan la leche al pezón. El tejido conectivo (formado por tejido fibroso y adiposo) rodea y sostiene todas las partes de la mama. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en los conductos o en los lobulillos.

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticó cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo en comparación a cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva al dominio extracelular de HER2; media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos al inhibir la proliferación de células que sobreexpresan la proteína HER-2. Trastuzumab, al unirse al dominio extracelular de HER2, puede suprimir de forma potente el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas, tanto de manera directa como indirecta. Trastuzumab se administra por perfusión intravenosa semanalmente o cada 3 semanas, en dosis ajustadas al peso corporal, se han reportado concentraciones medias en estado estacionario de 60 mg/ml para el régimen de una vez a la semana y de 65.47 mg/ml para el régimen de 3 semanas, su distribución es limitada (3.02 L y 2.68 L, en el compartimento central y periférico, respectivamente) y solo cantidades mínimas del fármaco penetran en el líquido cefalorraquídeo; posee un tiempo de vida media de 28 - 38 días. Su aclaramiento no parece ocurrir por excreción y metabolismo hepático como en los fármacos convencionales, sino por un mecanismo análogo relacionado con la regulación homeostática de la inmunoglobulina G endógena.

En sumarios como Dynamed, no se incluye una recomendación específica para trastuzumab en el manejo de cáncer de mama operable o temprano, y del cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado inoperable, en el contexto neoadyuvante. Sin embargo, en el manejo del cáncer de mama inflamatorio, se recomienda una antraciclina más taxano como combinación de quimioterapia neoadyuvante, y si el tumor es HER2, agregar terapia dirigida contra HER2 (trastuzumab con o sin pertuzumab) a la quimioterapia neoadyuvante junto con el taxano y continuarla durante un año. En UpToDate, como terapia neoadyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2, recomienda tanto el régimen TCH(P) (docetaxel y carboplatino cada tres semanas durante seis ciclos con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab) como el wPCbHP (paclitaxel semanal con carboplatino, administrado cada tres semanas o semanalmente, con trastuzumab concurrente, con o sin pertuzumab) dado que evitan los riesgos y las toxicidades asociadas con las antraciclinas. Además, recomienda la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, cuando se emplean cualquiera de los regímenes de quimioterapia mencionados anteriormente. Se desconoce el efecto de pertuzumab sobre el riesgo de recurrencia del tumor después de la terapia neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab. En BestPractice, en el manejo del cáncer de mama invasivo primario, como terapia dirigida a HER2 neoadyuvante, incluye a trastuzumab neoadyuvante más pertuzumab (es decir, bloqueo dual anti-HER2) combinado con quimioterapia neoadyuvante (generalmente ACT, TC o docetaxel más carboplatino) como el estándar de atención en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo. También se considera para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2 de alto riesgo (p. Ej., Ganglios positivos o tumores >2 cm).

En la guía "Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline", a los pacientes con enfermedad con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo HER2 positivo, recomienda que se les debe ofrecer terapia neoadyuvante con un régimen basado en antraciclinas y taxanos o sin antraciclinas en combinación con trastuzumab. El pertuzumab se puede usar con trastuzumab en el contexto neoadyuvante (Tipo de recomendación: basada en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte). En la guía "Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement", de la sociedad española de oncología médica (SEOM), en cuanto a la quimioterapia, el régimen de tratamiento recomendado debe consistir en antraciclinas seguidas de taxanos; y en pacientes con tumores HER2 positivos, la administración neoadyuvante de terapia dual anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) está indicada junto con quimioterapia. En la guía "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", en lo que respecta a la terapia sistémica primaria (neoadyuvante) se recomienda un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos para la gran mayoría de los pacientes [I, B]. Como terapia Anti-HER2, trastuzumab (neo)adyuvante debe administrarse a todas las pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo que no tengan contraindicaciones para su uso, con la posible excepción de casos seleccionados con muy bajo riesgo, como los tumores T1aN0 [I, A]. Además, agrega que un año de trastuzumab (neo) adyuvante sigue siendo el estándar para la gran mayoría de pacientes con HER2 positivo [I, A]. En la guía "Breast Cancer, Version 2.2022", de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)", en lo que respecta a los regímenes de terapia sistémica (preoperatoria y adyuvante), para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que son candidatas a terapia sistémica preoperatoria, se recomienda quimioterapia y terapia basada en trastuzumab. La quimioterapia y el bloqueo dual anti-HER2 asociados con trastuzumab más pertuzumab han mostrado mejoras significativas en la tasa de RPC en comparación con la quimioterapia y un agente anti-HER2 en los entornos preoperatorios.

En las bases de datos de las agencias de tecnologías sanitarias consultadas (INAHTA, Medline, CADTH) no se recuperaron evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evalúe trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el entorno de neoadyuvancia.

En la búsqueda realizada, se identificó un metaanálisis en red en el que se evaluó la eficacia relativa de las antraciclinas, los taxanos y las terapias dirigidas añadidas al entorno neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, donde se mostró un aumento significativo en la respuesta clínica completa agregando trastuzumab en comparación con las antraciclinas solas (RR: 2.39, IC 95%, 1.28-4.46) o en combinación con taxanos (RR: 2.05, IC 95%, 1.18-3.55). En otro metaanálisis de ensayos aleatorios en que se evaluó la eficacia de incorporar trastuzumab en la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER-2 positivo, se observó que en la población total (515 pacientes; 5 ECA), la tasa de RPC absoluta fue del 38% (99 de 259 pacientes) en el brazo de trastuzumab en comparación con 21% (53 de 256 pacientes) en el brazo que no incluyó trastuzumab. La probabilidad de lograr una RPC fue mayor para el brazo de trastuzumab más quimioterapia (RR: 1.85; IC 95%: 1.39-2.46; p<0,001), no se observó diferencias significativas en cuanto a la cirugía conservadora de la mama entre los dos brazos de tratamiento (OR: 0.98, IC 95 %: 0,80-1,19, valor de p=0,82).

El estudio NOAH (neoadjuvant Herceptin), un ensayo abierto, de fase 3, que evaluó la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab, seguida de trastuzumab adyuvante versus quimioterapia neoadyuvante sola en pacientes con cáncer de mama inflamatorio o localmente avanzado HER2 positivo. Después de una mediana de seguimiento de 3.2 años, se reportaron 87 eventos de resultados primarios (sobrevida libre

de eventos) en los grupos HER2 positivos (35 en el grupo HER2 negativo). La sobrevida libre de eventos a los 3 años fue del 71% (IC 95%: 61–78) en el grupo de trastuzumab y del 56% (46–65) en el grupo sin trastuzumab. El HR no ajustado para el riesgo de un evento de resultado primario en el grupo de trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola HER2 positiva fue de 0.59 (IC 95%: 0.38–0.90; p=0,013). En el caso de las pacientes con HER2 positivo, el número de muertes no difirió significativamente entre el grupo de trastuzumab y el grupo de quimioterapia sola en el momento del reporte. La sobrevida global a los 3 años fue del 87% (IC 95%: 79–92) y del 79 % (70–86), respectivamente. Trastuzumab fue bien tolerado y, a pesar de la administración concomitante con doxorrubicina, solo dos pacientes (2%) desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática. Ambos respondieron a las drogas cardíacas. En otro ensayo clínico prospectivo aleatorizado de fase III en el que se evaluó la adición de trastuzumab a un régimen completo de quimioterapia preoperatoria sobre la tasa de RPC en comparación con la quimioterapia sola. Entre un total de 42 pacientes, el 26.3% de los pacientes en el brazo de quimioterapia sola logró PCR en comparación con el 65.2% de los pacientes tratados con trastuzumab más quimioterapia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.016). El IC 95% para la tasa de PCR del 65.2% observada en el brazo de trastuzumab más quimioterapia osciló entre el 43% y el 84%. La respuesta clínica se evaluó mediante evaluación física de la mama y los ganglios. Nueve pacientes (47.4 %) en el brazo de quimioterapia sola y 20 pacientes (86.9 %) en el brazo de trastuzumab más quimioterapia tuvieron una respuesta clínica completa. Una fracción mayor de pacientes tratados con trastuzumab más quimioterapia experimentó neutropenia de grado 4 durante la fase de paclitaxel de la terapia. Un pequeño número de pacientes presentó fiebre neutropénica, que requirió hospitalización para recibir antibióticos por vía intravenosa. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.

En un metaanálisis se evaluó la seguridad cardíaca del uso simultáneo de antraciclinas y trastuzumab en el cáncer de mama HER2 positivo tanto en el contexto neoadyuvante como metastásico. La administración simultánea de antraciclinas y trastuzumab se asoció moderadamente con un mayor riesgo de eventos relacionados con el corazón (RR = 1.97, IC 95%: 1.49–2.60, p<0.0001). En el análisis de subgrupos, de los seis estudios que examinaron el efecto del uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas en entornos neoadyuvantes, según el modelo de efectos fijos, el RR agrupado para eventos relacionados con el corazón fue 1.51 (IC 95%: 1.10 – 2.07, p=0.011), lo que sugiere que la combinación se correlacionó con un mayor riesgo de eventos cardiacos. En cuanto a los dos estudios dirigidos al cáncer de mama metastásico, resultó que la combinación de antraciclinas y trastuzumab también aumentó significativamente el riesgo de eventos cardiacos, con un RR combinado de 3.92 (IC 95%: 2.11–7.27, p<0,0001). En los resultados del análisis de seis estudios sobre la tasa de PCR, se detectó heterogeneidad entre los siete estudios (I2=86%, P<0.0001). El RR combinado fue 1.52 (IC 95 %: 1.05 – 2.20, p=0.027) mediante el modelo aleatorio, lo que indica que el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab se asoció con un aumento de la tasa de PCR como tratamiento neoadyuvante.
Trastuzumab cuenta con la autorización de la FDA (Estados Unidos) para cáncer de mama adyuvante, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico; En Health Canada, trastuzumab inyectable se encuentra autorizado y aprobado para cáncer de mama temprano (CMT), cáncer de mama metastásico (CMM), y cáncer gástrico metastásico (CGM). En la base de datos de medicamentos de la EMA, está aprobado en cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz, y cáncer gástrico metastásico. En Perú, se cuenta con 08 registro sanitario. Cabe mencionar que, esta formulación está incluido en la lista (2019) de medicamentos esenciales de la OMS en adultos, más no, en la de pediatría (2019).

XI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Trastuzumab Inyectable intravenoso, en neoadyuvancia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo; el Equipo Técnico acuerda **incluirlo** en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.