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

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 11-2021

PERTUZUMAB

420 mg/14 mL Inyectable

EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y/O QUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE 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, Agosto de 2021

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

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

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

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

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

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

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

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable en combinación con trastuzumab y/o quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 11-2021. Lima, Perú. Agosto de 2021.

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 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

a. FARMACOCINÉTICA 8

b. MECANISMOS DE ACCIÓN 8

VI. TRATAMIENTO 9

a. SUMARIOS 9

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 14

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 18

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS 20

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 21

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 22

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS 22

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 23

c. BASES DE DATOS DE MEDICAMENTOS 24

d. AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS 26

e. CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA 27

f. VIGIACCESS 29

IX. ESTATUS REGULATORIO 30

a. AGENCIAS REGULADORAS 30

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS 32

X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ 32

XI. CONSUMOS 32

XII. COSTOS 32

XIII. RESUMEN 33

XIV. CONCLUSIÓN 35

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

El Equipo Técnico Decisor solicitó la evaluación de Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, en combinación con trastuzumab y/o quimioterapia.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional	Pertuzumab
Formulación propuesta para revisión	Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable
Registro Sanitario (RS)	01 RS vigente[1]
Alternativas de PNUME	Trastuzumab y quimioterapia

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será el Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable en combinación con trastuzumab +/- quimioterapia más eficaz, efectivo y seguro que el tratamiento con trastuzumab +/- quimioterapia, para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo?

P	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en el escenario adyuvante.
I	Pertuzumab + trastuzumab +/- quimioterapia
C	Trastuzumab +/- 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:
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.

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmaceúticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado Ago 21]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

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 agosto 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 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

[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

[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.

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]

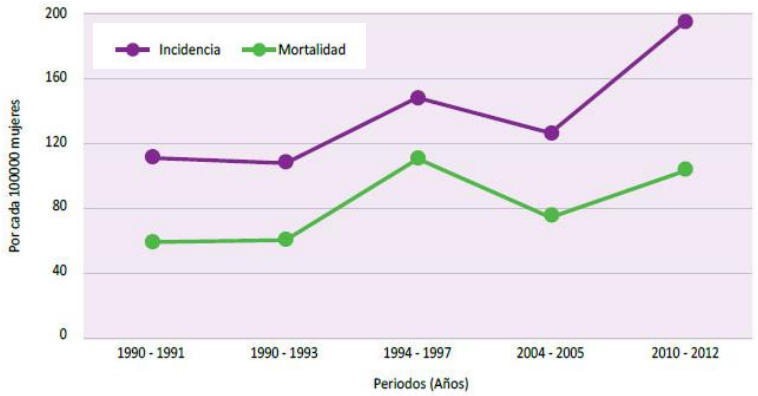

Figura 1. Incidencia y mortalidad, ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres mayores de 75 años entre los períodos 1990-2012

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES

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]

[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
[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.

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 sobrevida libre de progresión, sino también la sobrevida global. 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 por 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 ipsolaterales infraclaviculares y supraclaviculares), depende de varios factores, incluida la edad, 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 sobreexpresado, 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]

[8] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
[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.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

a. FARMACOCINÉTICA

En un estudio de fase I de pertuzumab, a 21 pacientes con tumores sólidos avanzados se les administró pertuzumab en dosis de 0,5 - 15 mg/kg) cada 3 semanas. La vida media terminal promedio de pertuzumab de 2 a 15 mg/kg osciló entre 14.9 y 22.3 días. Esto fue consistente con otros anticuerpos de inmunoglobulina G humanizados, apoyando un régimen de dosificación de 3 semanas. A dosis de 2 a 15 mg/kg, la dosificación no modificó el aclaramiento sistémico (2.69 – 3.74 mL/d/Kg), el volumen de distribución del compartimento central (35.5 – 42.8 mL/Kg), el volumen de distribución en estado estacionario y la vida media de eliminación (14.9 – 22.3 días). A la dosis de 0,5 mg/kg, el pertuzumab se eliminó más rápido en comparación con la dosis de 2 a 15 mg/kg, en la que las concentraciones séricas disminuyeron más rápidamente a los primeros 2 a 3 días y luego más lentamente. De manera similar, se observó un tiempo medio de eliminación promedio más corto: 2.6 +/- 0.9 días. No se alcanzó la dosis máxima tolerada. El régimen recomendado se definió como una dosis fija de 420 mg cada 3 semanas con una dosis de carga de 840 mg (dosis equivalente de 6 mg/kg para un paciente de 70 kg). En un estudio farmacocinético de 421 pacientes, aunque el peso corporal y el ASC fueron covariables importantes que afectaron el aclaramiento y el volumen de distribución, solo explicaron un pequeño porcentaje de la variabilidad entre pacientes. Esto apoyó el uso de una dosis fija de pertuzumab para todos los pacientes.[11]

En un análisis farmacocinético poblacional de pertuzumab para recopilar datos sobre diferentes ensayos de fase I y II, y también en fase III CLEOPATRA, que iban desde estudios de tumores sólidos hasta sólo de cáncer de mama; desde pertuzumab como agente único hasta terapias de combinación. El modelo final estimó los siguientes parámetros PK: el volumen de distribución central (Vc) y periférico (Vp) fueron 3.11 y 2.46 L; el aclaramiento de distribución (Q) fue de 0.534 L/día; el aclaramiento de eliminación (CL) fue de 0.235 L/día; y la vida media promedio fue de 18 días. Después de la primera dosis intravenosa fija de mantenimiento, se alcanzarían las concentraciones mínimas en estado estacionario objetivo en suero de 20 µg/ml independientemente del peso corporal, el sexo, la raza y otros factores demográficos y de laboratorio iniciales. Debido al hecho de que el metabolismo de pertuzumab nunca se ha estudiado, formalmente, se plantea la hipótesis de que se cataboliza principalmente en el sistema reticuloendotelial del hígado y el bazo y, en menor medida, en los riñones y el tracto gastrointestinal, como otros anticuerpos IgG.[12]

b. MECANISMOS DE ACCIÓN

Pertuzumab (rhuMAb 2C4) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado formado por dos cadenas pesadas (449 residuos) y dos cadenas ligeras (214 residuos) en un marco kappa de inmunoglobulina G1. Se produce en células de ovario de hámster chino.[11]

Pertuzumab es un mAb IgG1 dirigido contra el dominio extracelular ECD de HER2, pero con una región de unión diferente, más específicamente su epítopo de dimerización (dominio II). Al hacerlo, evita la formación de heterodímeros de HER2 con HER1, HER3 y HER4. Esta es una función complementaria de trastuzumab con efectos sinérgicos ya que los heterodímeros son igual o quizás más importantes que los homodímeros para mantener las vías de señalización intracelulares de PI3K y MAPK. Además, más efecto antitumoral se deriva de la inducción de Pertuzumab de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

[11] Robert M, Frenel JS, Bourbouloux E, Berton Rigaud D, Patsouris A, Augereau P, Gourmelon C, Campone M. Pertuzumab for the treatment of breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Feb;20(2):85-95.
[12] 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.

(ADCC) adicional. La Figura 2 ejemplifica los mecanismos de acción de pertuzumab. Pertuzumab puede eludir varios mecanismos de resistencia al trastuzumab mediante múltiples métodos, lo que proporciona un beneficio clínico adicional.[13]

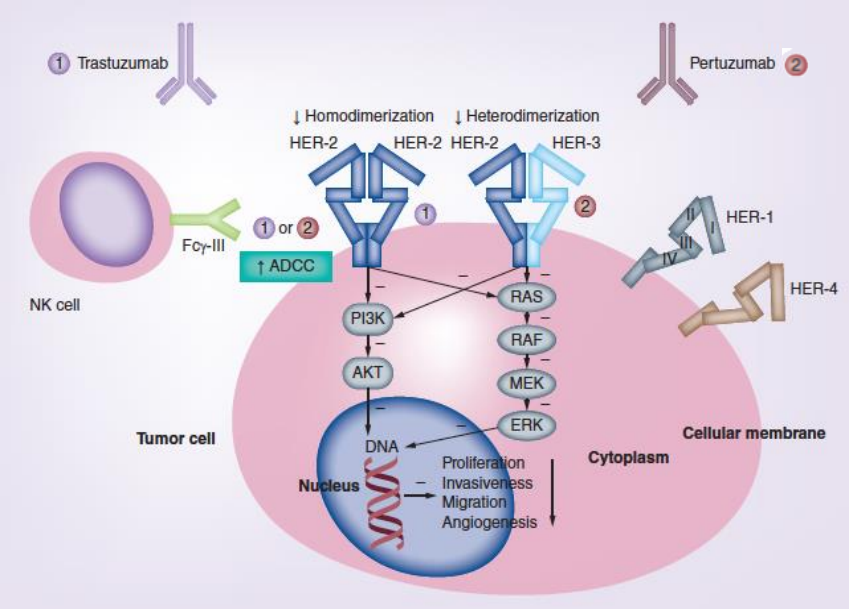

Figura 2. Mecanismos de acción de pertuzumab.
ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; mAb: anticuerpo monoclonal; NK: *Natural killer*

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

<u>DYNAMED</u>

Cáncer de mama en mujeres[14]

Manejo de cáncer de mama operable o temprano

- Antes del tratamiento para el cáncer de mama temprano, realizar una evaluación para planificar del tratamiento
- El manejo requiere un equipo multidisciplinario que se especialice y se dedique al tratamiento del cáncer de mama, y que incluya (como mínimo) ≥1 cirujano, oncólogo radioterapeuta, oncólogo médico, radiólogo, patólogo y enfermero especializado en mama ***(ESMO Grado A, Nivel IV)***
- Terapia sistémica adyuvante
  - Las recomendaciones para el uso de la terapia sistémica adyuvante se basan en el tamaño del tumor, el estado de los ganglios, la histología del tumor, el estado del estado hormonal (RH), el estado del receptor HER2 y los ensayos multigénicos.
  - Recomendaciones de la NCCN para el tratamiento adyuvante sistémico
    - Para cáncer de mama temprano RH positivo y HER2 positivo
      - Con enfermedad pT1-T3 y pN0 o pN1mi (metástasis en los ganglios linfáticos axilares ≤2 mm)
        - Si el tumor es ≤0.5 cm, incluyendo microinvasivo
          - Si pN0, considerar la terapia endocrina adyuvante con o sin quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 2B)***

[13] 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.
[14] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T113654, Breast Cancer in women; [actualizado 03 Dic 2018, citado 30 set 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654

- Si es pN1mi, considerar la terapia endocrina adyuvante sola ***(Categoría NCCN 2A)*** o la quimioterapia adyuvante más trastuzumab más terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)***
- Si el tumor es de 0.6-1 cm, considere la terapia endocrina adyuvante sola ***(Categoría NCCN 2A)*** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)***
- Si el tumor es >1 cm, ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)*** más terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)***

▪ Con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (cualquier metástasis >2 mm a cualquier ganglio linfático axilar ipsolateral), las opciones incluyen:
- Ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)*** y terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)*** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más pertuzumab más terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)***
- Si hay alto riesgo de recurrencia, considere la posibilidad de una terapia prolongada con neratinib después de completar trastuzumab adyuvante con o sin pertuzumab

○ Para cáncer de mama temprano RH negativo y HER2 positivo
▪ Con enfermedad pT1-T3 y pN0 o pN1mi (metástasis en los ganglios linfáticos axilares ≤2 mm)
- Si el tumor es ≤0.5 cm, incluyendo microinvasivo
  - Si pN0, considerar la quimioterapia adyuvante más trastuzumab o sólo observación ***(Categoría NCCN 2B)***
  - Si pN1mi, considerar la quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 2A)***
- Si el tumor es de 0.6-1 cm, considerar la quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 2A)***
- Si el tumor >1 cm, ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)***

▪ Con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (cualquier metástasis >2 mm a cualquier ganglio linfático axilar ipsolateral), ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)*** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más pertuzumab ***(Categoría NCCN 2A)***

Manejo de cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado inoperable

- Antes del tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado, realizar una evaluación para la planificación del tratamiento
- El manejo requiere de un equipo multidisciplinario que se especialice y se dedique al tratamiento del cáncer de mama, y que incluya (como mínimo) ≥1 cirujano, oncólogo radioterapeuta, oncólogo médico, radiólogo, patólogo y enfermero especializado en mamas (***ESMO Grado A, Nivel IV)***
- La mayoría de los casos de cáncer de mama localmente avanzado requieren un enfoque de tratamiento combinado que incluye terapia sistémica, cirugía y radioterapia ***(ESO/ESMO Grado 1A)***
- La terapia adyuvante para mujeres con cáncer de mama localmente avanzado incluye lo siguiente:
  - Quimioterapia adyuvante
    - Para todos los pacientes, completar cualquier quimioterapia planificada si no se completó en el entorno neoadyuvante ***(Categoría NCCN 2A)***
    - Para pacientes con tumor triple negativo y cáncer invasivo residual después de la terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en taxanos, alquilantes y antraciclinas, considerar la capecitabina como adyuvante ***(Categoría NCCN 2A)***

- Radioterapia adyuvante a la mama/pared torácica, región infraclavicular, área supraclavicular, ganglios mamarios internos y cualquier parte del lecho axilar en riesgo ***(Categoría NCCN 2A)***
- Terapia endocrina adyuvante para pacientes con cáncer de mama RH positivo (RE y/o receptor de progesterona positivo) ***(Categoría NCCN 1)***
  - La radioterapia se puede administrar de manera segura durante el tratamiento de la terapia endocrina ***(ESMO Grado B, Nivel III)***
  - La quimioterapia y la terapia endocrina no deben administrarse al mismo tiempo; administrar secuencialmente con quimioterapia seguida de terapia endocrina ***(ESMO Grado D, Nivel II)***
- La terapia adyuvante dirigida a HER2 para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo
  - Completar hasta 1 año de terapia dirigida HER2 con trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)*** con o sin pertuzumab ***(Categoría NCCN 2A)***
  - La terapia dirigida a HER2 se puede administrar al mismo tiempo que la radioterapia y/o la terapia endocrina, según corresponda ***(Categoría NCCN 2A)***
  - Si el cáncer de mama es RH positivo y con alto riesgo de recurrencia, considerar la posibilidad de una terapia prolongada con neratinib después de completar el trastuzumab adyuvante con o sin pertuzumab; se desconocen los beneficios o las toxicidades del tratamiento adyuvante prolongado con neratinib después de la terapia con pertuzumab.

UPTODATE

Terapia sistémica adyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2[15]

Consideraciones generales:

- Los pacientes con cáncer de mama no metastásico HER2 positivo generalmente requieren tratamiento adyuvante o neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab, aunque otros agentes dirigidos a HER2 también pueden desempeñar un papel en el tratamiento (Figura 3).

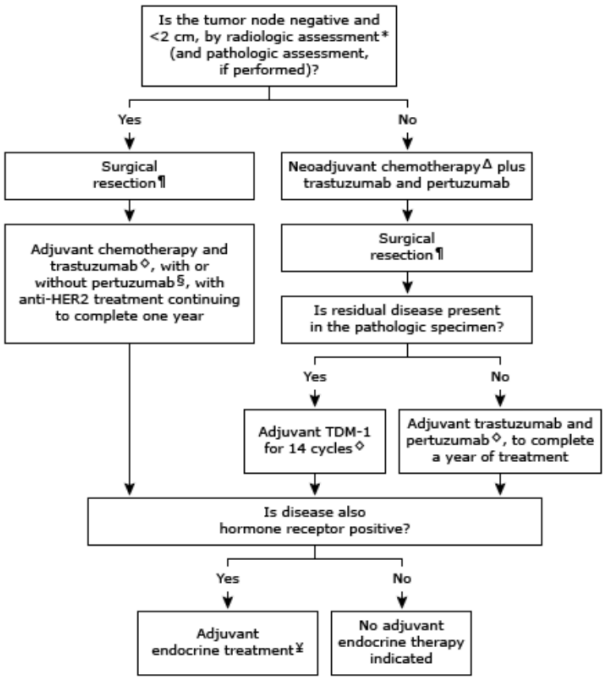

Figura 3. Tratamiento sistémico para cáncer de mama temprano HER2 positivo

[15] Burstein HJ. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 18 ago 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer

- Los pacientes con cánceres positivos para HER2 en estadio II o III recibirán terapia neoadyuvante. La cirugía como tratamiento inicial es apropiada para aquellos con tumores más pequeños con ganglios negativos.
- Todos los ensayos que establecieron el beneficio de trastuzumab limitaron la elegibilidad para mujeres con cáncer de mama de alto riesgo con ganglios positivos o negativos (generalmente definido como tamaño del tumor >1 cm o >2 cm). Se recomienda quimioterapia más trastuzumab para todas las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo y con ganglios positivos y para las mujeres con tumores HER2 positivos y con ganglios negativos >5 mm. A veces se puede ofrecer quimioterapia y trastuzumab para tumores aún más pequeños (3 a 4 mm), especialmente si son receptores de hormonas negativos. Por lo general, no se ofrece quimioterapia o terapia dirigida por HER2 para tumores con ganglios negativos que tienen un tamaño de 1 a 2 mm.
- Trastuzumab debe administrarse concomitantemente con componentes no antraciclinicos de quimioterapia, en lugar de forma secuencial después de la quimioterapia. Aunque la administración de trastuzumab secuencialmente después de completar toda la quimioterapia ha demostrado actividad, parece ser menos eficaz que cuando se administra al mismo tiempo.
- Se están investigando otros agentes dirigidos a HER2. El inhibidor de la cinasa dual lapatinib se estudió como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo, ya sea como sustituto del trastuzumab o además del trastuzumab. Lapatinib fue inferior al trastuzumab como agente único; la adición de lapatinib a trastuzumab no mejoró la sobrevida libre de enfermedad (SSE). Por lo tanto, el lapatinib no desempeña ningún papel como terapia adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

Tratamientos basados en trastuzumab:

- Para los pacientes que son tratados con quimioterapia adyuvante, se tratan simultáneamente con trastuzumab y se continúa el tratamiento para completar un año de terapia. El trastuzumab adyuvante también se usa para aquellos que fueron tratados de forma neoadyuvante con quimioterapia y terapia dirigida por HER2, y experimentan una respuesta patológica completa.
- Existen beneficios clínicos sustanciales para incluir la terapia anti-HER2 en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Los beneficios de agregar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores positivos para HER2 se confirmaron en un metaanálisis del 2012 de ocho ensayos de quimioterapia más trastuzumab versus quimioterapia sola que incluyó a casi 12,000 pacientes:
  - Mejora en la sobrevida libre de enfermedad (SLE; HR para la recidiva: 0.60, IC 95%: 0.50-0.71), independientemente de la duración del tratamiento con trastuzumab o del programa de administración (es decir, concomitante con quimioterapia o secuencialmente después de la quimioterapia).
  - Mejora en la sobrevida global (SG; HR de mortalidad 0.66; IC 95%: 0,57 a 0,77).
    - Trastuzumab administrado durante 12 meses como adyuvante se asoció con una mejoría en la SG (HR 0.67; IC 95%: 0.57-0.80). Si bien el tratamiento con trastuzumab durante ≤6 meses también mostró una tendencia hacia una mejora en la SG, no alcanzó significación estadística (HR 0.55, IC 95%: 0.27-1.11).
    - El beneficio en la SG se asoció con la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia (HR 0.64, IC 95%: 0.53 a 0.76), pero no con el tratamiento secuencial de quimioterapia seguido de trastuzumab como agente único (HR 0.85, IC 95%: 0.43 a 1.67).
- Los datos posteriores muestran que la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante produce beneficios de sobrevida duraderos para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Esto se demostró en el análisis combinado del ensayo *North Central Cancer Treatment Group N9831* y el ensayo clínico *National Adjuvant Breast and Bowel Project B-31*. Con una mediana de tiempo en estudio de 8.4 años, la adición de

trastuzumab dio como resultado una mejora del 37% en la SG (HR 0.63, IC 95%: 0,54 a 0,73) y una mejora del 40% en la SLE (HR 0.60, IC 95%: 0.53 a 0.68).

- Cabe señalar que el uso adyuvante de trastuzumab también parece aumentar los riesgos de toxicidad cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

BEST PRACTICE

Cáncer de mama invasivo primario[16]

En esta base de datos en lo que respecta al manejo de la terapia sistémica adyuvante del cáncer de mama invasivo primario señala lo siguiente:

- **Terapia adyuvante dirigido a HER2**
  - Trastuzumab adyuvante (combinado con quimioterapia adyuvante) se recomienda para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo que tienen ganglios negativos con tumores >1 cm a ≤2 cm.
  - Trastuzumab adyuvante (combinado con quimioterapia adyuvante) se puede considerar para aquellas con cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo que tienen ganglios negativos con tumores ≤1 cm. Trastuzumab adyuvante no tiene ningún beneficio en mujeres con cáncer de mama HER2 negativo.
  - La secuenciación y el momento de la terapia adyuvante dirigida a HER2 en combinación con quimioterapia en el entorno adyuvante sigue los mismos principios que en el entorno neoadyuvante. Si trastuzumab se combina con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas (p. ej., paclitaxel [ACT]), debe administrarse después de la antraciclina (p. ej., al mismo tiempo que un taxano si se usa ACT) para evitar aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. El trastuzumab se puede administrar al mismo tiempo que regímenes de quimioterapia sin antraciclinas (p. ej., Docetaxel más carboplatino).
  - La sobrevida libre de enfermedad y las tasas de sobrevida global son similares cuando se agrega trastuzumab a un régimen basado en antraciclinas o un régimen no basado en antraciclinas, pero el riesgo de cardiotoxicidad y leucemia es menor cuando se agrega a un régimen no basado en antraciclinas. El trastuzumab administrado al mismo tiempo que un taxano (p. ej., paclitaxel, docetaxel) parece ser seguro y más eficaz que si se administra de forma secuencial.
  - Las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2 de alto riesgo (p. ej., ganglios positivos y/o tumores >2 cm) pueden considerarse para el bloqueo dual anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab (combinado con quimioterapia adyuvante). Se ha descubierto que el bloqueo dual anti-HER2 mejora la tasa de respuesta y la tasa de sobrevida libre de enfermedad con una toxicidad adicional mínima en comparación con trastuzumab solo.
  - Las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo de bajo riesgo (p. ej., tumores pequeños y con ganglios negativos) pueden ser consideradas para trastuzumab más paclitaxel adyuvante (es decir, sin una antraciclina), particularmente, si la tolerabilidad de la quimioterapia es una preocupación debido a la edad y/o comorbilidades. Con este enfoque, se notificó una tasa de sobrevida libre de enfermedad a 7 años de 93%.
  - La terapia dirigida a HER2 debe continuar durante 1 año. Esto proporciona beneficios óptimos a largo plazo en comparación con continuar durante un período más corto (≤6 meses) o más largo (2 años).
  - Se aprobaron biosimilares de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama, que ofrecen una eficacia similar, un perfil de seguridad similar y una inmunogenicidad equivalente al producto original, sin el costo adicional.

[16] BMJ Best Practice [Internet]. Primary invasive breast cancer: management; [citado 28 ago 2021]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/716/management-approach

- Una formulación de dosis fija de trastuzumab para uso subcutáneo (trastuzumab/hialuronidasa) no es inferior al trastuzumab intravenoso y ha sido aprobada por la FDA para su uso en el cáncer de mama que sobreexpresa HER2. La FDA también ha aprobado una combinación subcutánea de dosis fija de trastuzumab/pertuzumab/hialuronidasa.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

DENDULURI (ESTADOS UNIDOS, 2021)[17]

En la guía *"Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update",* se plantean las siguientes recomendaciones:

- Recomendación 1.1. A las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad residual invasiva patológica al momento de la cirugía después de la quimioterapia preoperatoria estándar y la terapia dirigida a HER2 se les debe ofrecer 14 ciclos de trastuzumab emtansina adyuvante, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad incontrolable ***(Tipo: basado en evidencia, los beneficios superan los riesgos; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).***
- Recomendación 2.1. Los médicos pueden ofrecer cualquiera de las formulaciones disponibles y aprobadas de trastuzumab, incluidos trastuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-oysk, y biosimilares disponibles (***Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los riesgos; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).***

Adicionalmente, en cuanto a las nuevas recomendaciones de la actualización de la guía centrada en 2020, incluye:

- Los médicos pueden agregar 1 año de pertuzumab adyuvante a la quimioterapia combinada basada en trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano.
- *Declaraciones de calificación.* El panel de expertos apoya preferentemente el pertuzumab en la población con ganglios positivos y HER2 positivo, en vista del beneficio absoluto clínicamente insignificante observado entre los pacientes con ganglios negativos. Después de una mediana de seguimiento de 3.8 años, se encontró que pertuzumab ofrece un beneficio modesto en la sobrevida libre enfermedad; el primer análisis intermedio planificado no mostró un beneficio de la sobrevida global.
- Los médicos pueden usar terapia adyuvante prolongada con neratinib en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano.
- Neratinib causa diarrea importante y se debe usar profilaxis de la diarrea.
- *Declaraciones de calificación.* El Panel de Expertos favorece preferentemente el uso de neratinib en pacientes con receptores hormonales positivos y con ganglios positivos. A los 5.2 años de seguimiento, no se ha observado ningún beneficio de supervivencia global. Los pacientes que comenzaron con neratinib en el plazo de 1 año después de completar el tratamiento con trastuzumab parecieron obtener el mayor beneficio. No hay datos sobre el beneficio adicional de neratinib en pacientes que también recibieron pertuzumab en el contexto neoadyuvante o adyuvante.

[17] Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):685-693.

NICE (REINO UNIDO, 2021)[18]

En la guía *"Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer",* en lo que respecta al tratamiento con pertuzumab indica lo siguientes:

- Pertuzumab, con trastuzumab intravenoso y quimioterapia, se recomienda para el tratamiento adyuvante en adultos con cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo, solo si:
  - Tienen una enfermedad con ganglios linfáticos positivos,
  - La institución la proporciona conforme al "acuerdo comercial".
- Esta guía no está destinada a afectar el tratamiento adyuvante con pertuzumab que se inició en el NHS antes de que se publicara esta guía. Las personas que reciben tratamiento fuera de esta recomendación pueden continuar sin cambios en los acuerdos de financiación vigentes antes de que se publicara esta guía, hasta que ellos y su médico del NHS consideren apropiado interrumpirlo.

CARDOSO (EUROPA, 2020)[19]

En la guía *"5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)",* se plantean las siguientes recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama avanzado (CMA), el cual comprende tanto el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) inoperable como el cáncer de mama metastásico (CMM) (Tabla 1):

Tabla 1. Recomendaciones en CMA HER2 positivo

Recomendaciones	NE/GR	Consenso
- La terapia anti-HER2 debe ofrecerse de forma temprana (como primera línea) a todos los pacientes con CMA HER2 positivo, excepto en presencia de contraindicaciones para el uso de dicha terapia.	I/A	98%
- A los pacientes que progresen en terapia anti-HER2 combinada con un agente citotóxico o endocrino se les debe ofrecer una terapia anti-HER2 adicional con tratamiento subsecuente, excepto en presencia de contraindicaciones, ya que es beneficioso continuar con la supresión de la vía HER2. La elección del agente anti-HER2 dependerá de la disponibilidad, la terapia anti-HER2 específica administrada previamente y el intervalo libre de recaídas. Actualmente se desconoce la secuencia óptima de todas las terapias anti-HER2 disponibles. Actualmente se desconoce la duración óptima de la terapia anti-HER2 para CMM (es decir, cuándo suspender estos agentes).	I/A	91%
- En los pacientes que logran una remisión completa, se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento anti-HER2 y debe equilibrarse con la toxicidad del tratamiento y el costo. En algunos pacientes se puede considerar suspender la terapia anti-HER2 después de varios años de remisión completa sostenida, en particular si se dispone de una reposición al tratamiento en caso de progresión.	OE/C	93%
- Los pacientes que hayan recibido cualquier tipo de terapia (neo) adyuvante anti-HER2 no deben ser excluidos de los ensayos	I/B	100%

[18] National Institute for Health and Care Excellence. Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer. NICE Pathway last updated: 30 July 2021.
[19] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.

clínicos para CMA HER2 positivo. Estos pacientes siguen siendo candidatos para las terapias anti-HER2.		
- Para pacientes seleccionados con CMA RE positivo/HER2 positivo, para quienes se eligió la terapia TE + anti-HER2 como terapia de primera línea, se puede usar un bloqueo dual anti-HER2 (con pertuzumab + trastuzumab o lapatinib + trastuzumab) ya que proporciona un beneficio en la SLP. Esta decisión debe equilibrarse con mayores efectos secundarios, mayores costos y la falta de beneficio en la SG hasta ese momento, en comparación con TE + monoterapia anti-HER2.	I/B	80%
- Para los pacientes con CMA RE positivo/HER2 positivo, para quienes se eligió la terapia con QT + anti-HER2 como terapia de primera línea y proporcionó un beneficio, es razonable utilizar la terapia con TE + anti-HER2 como terapia de mantenimiento después de interrumpir la QT, aunque esta estrategia no se ha estudiado en ensayos aleatorizados. La duración de la terapia de mantenimiento debe ser hasta la progresión, toxicidad inaceptable o la solicitud del paciente, y debe evaluarse en ensayos clínicos. No hay datos para decidir entre un agente único anti-HER2 o bloqueo dual para combinarlo con TE de mantenimiento después de suspender la QT en CMA RE positivo/HER2 positivo.	n/a/B	80%
- En primera línea, para CMA HER2 positivo previamente tratado (en el entorno adyuvante con ILE >12 meses) o sin tratamiento con trastuzumab, la combinación de QT + trastuzumab es superior a las combinaciones de QT + lapatinib en términos de SLP y SG.	I/A	95%
- La terapia estándar de primera línea para pacientes no tratados previamente con terapia anti-HER2 es la combinación de QT + trastuzumab y pertuzumab porque ha demostrado ser superior a QT + trastuzumab en términos de SG en esta población. *Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4*	I/A	86%
- Para los pacientes <u>tratados previamente</u> [en el entorno (neo)adyuvante] con terapia anti-HER2, la combinación de QT + trastuzumab y pertuzumab es una <u>opción importante</u> como <u>terapia de primera línea.</u> Pocos (88) pacientes fueron tratados en el ensayo CLEOPATRA y todos con un intervalo sin trastuzumab >12 meses.	I/A	76%
- Actualmente no hay datos que respalden el bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab y QT más allá de la progresión (es decir, bloqueo dual continuo más allá de la progresión), por lo tanto, no se debe administrar el bloqueo dual más allá de progresión fuera de ensayos clínicos.	I/E	86%
- En un paciente con CMA HER2 positivo no tratado previamente con la combinación de QT + trastuzumab + pertuzumab, es aceptable utilizar este tratamiento después de la primera línea.	II/B	76%
- Después de la terapia basada en trastuzumab como primera línea, T-DM1 proporciona una eficacia superior en comparación con otras terapias basadas en HER2 en <u>segunda línea</u> (frente a lapatinib + capecitabina) <u>y más allá</u> (frente al tratamiento de elección del médico). Se debe preferir T-DM1 en pacientes que han progresado a través de al menos una línea de terapia basada en trastuzumab, porque proporciona beneficio en la SG. *Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4*	I/A	88%

- En caso de progresión con la terapia basada en trastuzumab, la combinación trastuzumab + lapatinib es una opción de tratamiento razonable para algunos pacientes. *Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4* Sin embargo, no hay datos sobre el uso de esta combinación después de progresión con pertuzumab o T-DM1.	I/B	84%
- La combinación de neratinib + capecitabina se comparó con lapatinib + capecitabina como tercera línea o más allá del tratamiento para CMA HER2 positivo, mostrando un beneficio marginal en la SLP y sin diferencias significativas en el criterio de valoración coprimario de SG. No hubo un grupo de comparación con trastuzumab + capecitabina, que previamente se había demostrado que proporciona una SG superior a lapatinib + capecitabina. Por tanto, no se recomienda la combinación de neratinib + capecitabina para la práctica clínica habitual. *ESMO-MCBS: Sin publicación de manuscritos; excluye la puntuación.* Se necesitan estudios adicionales para establecer claramente el papel potencial de esta combinación en el tratamiento de metástasis cerebrales, así como el papel de neratinib para CMA.	I/D	90%
- Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) mostró una actividad importante en un estudio de fase II en pacientes con CMA HER2 positivo previamente tratados (mediana de líneas de terapia: 6), y es una opción de tratamiento en este entorno, donde se aprobó. La toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis) puede ser mortal y requiere una vigilancia activa y un tratamiento adecuado. *Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 2.*	II/B	98%
- El bloqueo dual con tucatinib + trastuzumab + capecitabina mostró un pequeño beneficio en la mediana de SLP (2 meses) y la mediana de SG (4 meses) sobre trastuzumab + capecitabina en pacientes tratados previamente con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales, a expensas de una mayor toxicidad (es decir, diarrea). Si se aprueba, se puede considerar una opción de tratamiento en este entorno. *Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3.*	II/B	98%
- Margetuximab + QT mostró solo un pequeño beneficio en la SLP (1 mes) en comparación con trastuzumab + QT para pacientes tratados previamente con pertuzumab y T-DM1 y, por lo tanto, no puede recomendarse para la práctica clínica habitual. *ESMO-MCBS: Sin publicación de manuscritos; excluye la puntuación.* El papel del genotipo CD16A como predictor de la eficacia del anticuerpo anti-HER2 y la selección del agente anti-HER2 debe explorarse más a fondo.	I/D	95%
- Con respecto al componente de la QT del tratamiento de CMA HER2 positivo: Cuando no se administra pertuzumab, los regímenes de primera línea para CMA HER2 positivo pueden incluir trastuzumab combinado con vinorelbina o un taxano. Las diferencias en la toxicidad entre estos regímenes deben considerarse y discutirse con el paciente al tomar una decisión final. Se pueden administrar otros agentes de QT con trastuzumab, pero no están tan bien estudiados y no son los preferidos.	I/A	88%
- Para líneas posteriores de terapia, trastuzumab se puede administrar con varios agentes de QT, incluidos, entre otros,	II/A	91%

vinorelbina (si no se administra en primera línea), taxanos (si no se administran en primera línea), capecitabina, eribulina, antraciclinas liposomales, platinos, gemcitabina o CM metronómica. La decisión debe individualizarse y tener en cuenta los diferentes perfiles de toxicidad, la exposición previa, las preferencias del paciente y la disponibilidad del país.		
- Los agentes de QT que se combinan con un bloqueo dual de trastuzumab + pertuzumab son docetaxel [I/A] o paclitaxel [I/B]. También son posibles vinorelbina [II/A], nab-paclitaxel [II/B], capecitabina [I/A] y QT metronómica para pacientes mayores [II/B].		86%

CMA: cáncer de mama avanzado; QT: quimioterapia; CM: ciclofosfamida y metotrexato; consenso: porcentaje de miembros del panel de acuerdo con la declaración; ILE, intervalo libre de enfermedad; ESMO-MCBS: Escala de magnitud de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica; TE, terapia endocrina; GR, grado de recomendación; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; NE: nivel de evidencia; CMM: cáncer de mama metastásico; n/a: no aplica; SG: sobrevida global; SLP: supervivencia libre de progresión; T-DM1: trastuzumab emtansina.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)[20]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, se rescató las siguientes evaluaciones de tecnologías sanitarias; en éstas que se evalúa pertuzumab en combinación con trastuzumab en el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo, como terapia adyuvante:

NIHR Horizon Scanning Centre (REINO UNIDO, 2016)[21]

En el informe "*Pertuzumab with chemotherapy and trastuzumab for HER2-positive early breast cancer – adjuvant therapy*", en lo concerniente a costo estimado e impacto en el contexto de Reino Unido, establece lo siguiente:

- El pertuzumab ya se comercializa en el Reino Unido; un vial de 420 mg (30 mg/mL) cuesta £ 2395 y el tratamiento con una dosis de carga de 840 mg, seguido de 420 mg cada 3 semanas durante 52 semanas costaría aproximadamente £ 45,505.
- En cuanto al impacto en pacientes y cuidadores, la tecnología evaluada muestra mortalidad reducida/mayor duración de la sobrevida.
- En cuanto al impacto en los servicios de salud y asistencia social, la tecnología evaluada muestra mayor uso de los servicios existentes: los centros oncológicos deberían proporcionar canulación e infusiones intravenosas cada tres semanas durante 15 tratamientos.
- En cuanto al impacto en los costos y el uso de otros recursos, la tecnología evaluada muestra aumento de los costos del tratamiento farmacológico; además, aumento en los costos de administrar una forma intravenosa de trastuzumab en lugar del trastuzumab subcutáneo habitual, y el costo de cálculo y preparación de la dosis de trastuzumab intravenoso (dependiente del peso) por parte de un farmacéutico.
- En cuanto a la incertidumbre clínica, la combinación de trastuzumab y pertuzumab no se tolera bien y la mayoría de los eventos adversos ocurren durante la quimioterapia.

[20] International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 ago 2021]. Disponible en: https://database.inahta.org/about
[21] NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Pertuzumab (Perjeta) with chemotherapy and trastuzumab for HER2-positive early breast cancer – adjuvant therapy. Reino Unido; [publicado mar 2016]. Disponible en: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Pertuzumab-with-chemo+trastuzumab-March-2016.pdf

NICE (REINO UNIDO, 2019)[22]

En el informe "*Technology appraisal guidance: Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer*", NICE establece las siguientes recomendaciones: "Pertuzumab, con trastuzumab intravenoso y quimioterapia, se recomienda para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo en adultos, solo si: a) Tienen enfermedad con ganglios linfáticos positivos, b) La compañía lo proporciona conforme al acuerdo comercial."

- Esta recomendación se realizó dado que existe la incertidumbre sobre la magnitud del beneficio clínico del pertuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia. La evidencia de ensayos clínicos que mide la sobrevida libre de enfermedad invasiva sugiere que un 1.7% menos de personas con este tipo de cáncer tienen enfermedad invasiva a los 4 años con pertuzumab adyuvante. La evidencia de personas con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (es decir, enfermedad que se ha diseminado a los ganglios linfáticos de la axila) sugiere un mayor beneficio en esta población, con un 3,2% menos de personas con enfermedad invasiva a los 4 años. Sin embargo, no se sabe si esto significa que el pertuzumab adyuvante aumenta la duración general de la vida de las personas.
- Debido a la incertidumbre en la evidencia de efectividad clínica, las estimaciones de costo-efectividad son muy inciertas. Dada esta incertidumbre, una estimación superior a £ 20 000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado no se considera un uso rentable de los recursos del NHS. El modelo final de la compañía incluye solo a personas con enfermedad con ganglios linfáticos positivos e incorpora las estimaciones conservadoras preferidas del comité sobre cuánto tiempo dura el beneficio del tratamiento con pertuzumab después de que se suspende el tratamiento. Si se tiene en cuenta el descuento comercial sobre el precio del pertuzumab, junto con un descuento ponderado para el trastuzumab intravenoso biosimilar, la estimación de la rentabilidad se sitúa cómodamente por debajo de las £ 20 000 por AVAC ganado. Por lo tanto, se recomienda pertuzumab adyuvante para el cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo en personas con enfermedad con ganglios linfáticos positivos.

La evidencia clínica evaluada en este informe sugiere que:

- Los resultados de un estudio sugieren que pertuzumab ofrece solo un pequeño beneficio incremental del tratamiento en comparación con el placebo en toda la población estudiada.
  - En la población por intención de tratar, la diferencia absoluta en las tasas de eventos de sobrevida libre de enfermedad invasiva entre los 2 grupos de tratamiento fue muy pequeña. Cuando se agregó pertuzumab a trastuzumab y quimioterapia, un 1,7% menos de personas presentaron enfermedad invasiva a los 4 años. A partir de esto, el comité llegó a la conclusión que es probable que el beneficio incremental del tratamiento con pertuzumab para toda la población sea pequeño.
- No está claro si el efecto relativo del tratamiento con pertuzumab es mayor para la enfermedad con ganglios linfáticos positivos que con ganglios linfáticos negativos, pero el beneficio absoluto parece ser mayor.

En lo que respecta a la estimación de la costo-efectividad, señala que:

- Existe una incertidumbre sustancial sobre el beneficio previsto del pertuzumab adyuvante en un horizonte de tiempo prolongado.
- El pertuzumab se puede recomendar para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo en personas con enfermedad con ganglios linfáticos positivos.

[22] The National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. Technology appraisal guidance [TA569]. Reino Unido; [publicado 20 mar 2019]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/pertuzumab-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-stage-breast-cancer-pdf-82607090737093

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

YU (2020)[23]

En este estudio se realizó un meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia dual anti-HER2 que contiene trastuzumab en comparación con trastuzumab solo. Para ello se realizó una búsqueda sistemática para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA). Los resultados principales incluyeron la sobrevida libre de eventos/sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLE/SLEi), la sobrevida global (SG) y seguridad.

Se incluyeron diez ECA (15,284 pacientes). Se observaron mejoras significativas tanto en la SLE/SLEi (HR: 0.86, IC 95% 0.79-0.93; p=0.0003) como en la SG (HR: 0.86, IC 95% 0.75-0.98; p=0.02) con la terapia dual anti-HER2 basada en trastuzumab, especialmente, en el tratamiento adyuvante, mientras que, en el entorno neoadyuvante, la terapia dirigida también logró un beneficio sustancial en la respuesta completa patológica (RCp) (HR: 1.34, p=0.0002). El análisis de subgrupos reveló que el beneficio en la SLE/SLEi fue ligeramente mayor con trastuzumab más pertuzumab o más neratinib que con trastuzumab más lapatinib, mientras que el beneficio en la SG fue significativo con trastuzumab más lapatinib (Figura 4), pero no hubo diferencias de subgrupo (prueba de interacción, p=0,80 y 0.24, respectivamente). Además, el beneficio de SLE/SLEi no estuvo relacionado con el estado del receptor hormonal, pero fue más alto en el subgrupo de ganglios linfáticos positivos (LN+), que debe interpretarse con cautela por falta de interacción (p=0.18). Además, los pacientes que recibieron terapia dual, especialmente con el régimen que contenía lapatinib, experimentaron más toxicidad, pero ningún aumento en la cardiotoxicidad.

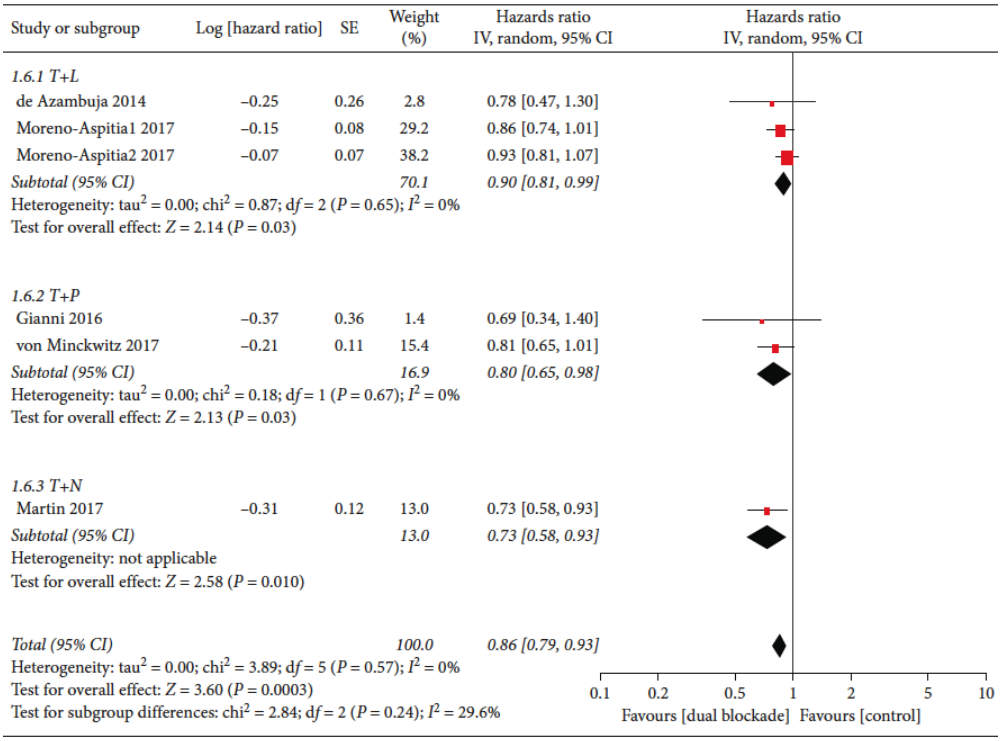

Figura 4: Sobrevida libre de eventos/sobrevida libre de enfermedad invasiva estratificada por tipo de régimen de bloqueo dual de HER2

T: trastuzumab; L: lapatinib; P: pertuzumab; N: neratinib; IV: método de la varianza inversa.

[23] Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, Mei Q, Lv J, Wang C. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Oncol. 2020;2020:5169278.

Los resultados parecen indicar que la terapia dual anti-HER2 que contiene trastuzumab, a pesar de estar asociado con más toxicidad, es superior a trastuzumab como agente único en el cáncer de mama temprano HER2 positivo independientemente del estado del receptor hormonal. La correlación entre la sobrevida y el estado de los ganglios linfáticos requiere más estudio. Trastuzumab más pertuzumab o más neratinib podría optarse como régimen preferido dados los datos de eficacia y perfil de seguridad.

Se observa que los intervalos de confianza de las medidas de SG y SLE son cercanos al valor nulo, limitando la generalización de la eficacia.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

VON MINCKWITZ (2015)[24]

El ensayo APHINITY de diseño aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo, evaluó si pertuzumab, cuando se agrega a trastuzumab y a la quimioterapia en adyuvancia, mejora los resultados entre las pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. Para ello, se asignó aleatoriamente a pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos o con ganglios negativos de alto riesgo HER2 positivo, a recibir pertuzumab o placebo agregado a la quimioterapia adyuvante estándar más 1 año de tratamiento con trastuzumab. Se asumió una tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva a 3 años de 89,2% para el grupo placebo, en base a los resultados de *Breast Cancer International Research Group 006 trial* y de 91,8% para el grupo pertuzumab, con ~379 eventos necesarios para el análisis primario.

En la población del ensayo, el 63% de los pacientes que fueron asignados al a recibir pertuzumab (n=2,400 pacientes) o placebo (n=2,405 pacientes) tenían enfermedad con ganglios positivos y 36% tenían enfermedad con receptores hormonales negativos. La recurrencia de la enfermedad ocurrió en 171 pacientes (7.1%) en el grupo de pertuzumab y 210 pacientes (8.7%) en el grupo de placebo (HR: 0.81; IC 95%, 0.66 a 1.00; p=0,045) (Figura 5). Las estimaciones de las tasas de sobrevida libre de enfermedad invasiva a 3 años fueron del 94,1% en el grupo de pertuzumab y del 93,2% en el grupo de placebo.

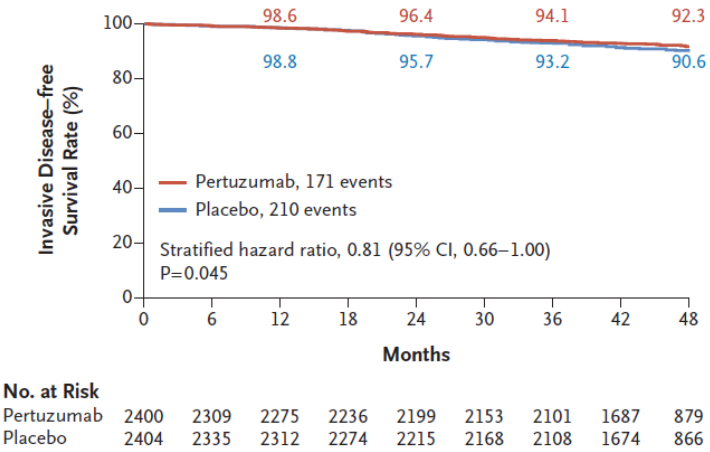

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida libre de enfermedades invasivas en población por intensión a tratar

En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios positivos, la tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva a 3 años fue del 92% en el grupo de pertuzumab, en comparación con el 90.2% en el grupo de placebo (HR para un evento de enfermedad invasiva, 0.77; IC

[24] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-131.

95%, 0.62 a 0.96; P=0.02). En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios negativos, la tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva a 3 años fue del 97.5% en el grupo de pertuzumab y del 98.4% en el grupo de placebo (HR para un evento de enfermedad invasiva: 1.13; IC 95, 0.68 a 1.86; P=0,64) (Figura 6).

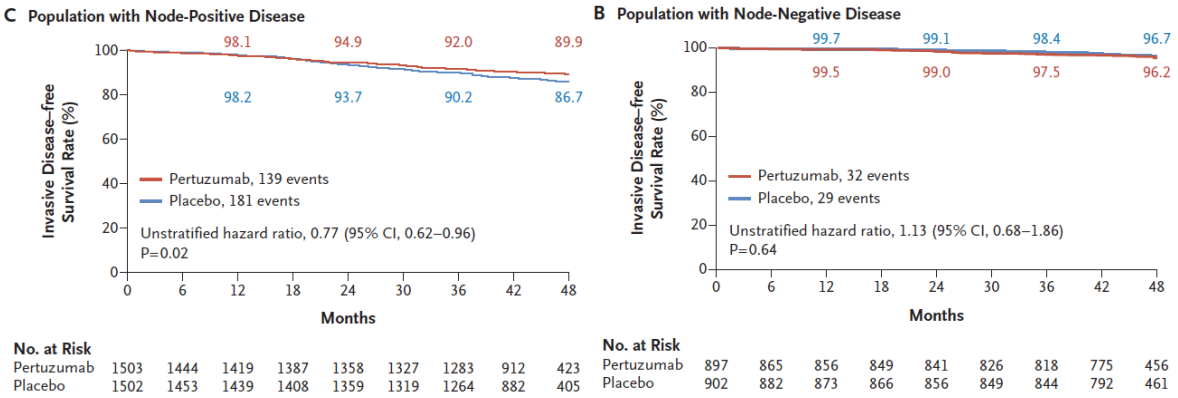

Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida libre de enfermedades invasivas en población con enfermedad con ganglios negativos (B), y con ganglios positivos (C)

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con pertuzumab tuvieron tasas de sobrevida libre de enfermedad invasiva estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer de mama operable HER2 positivo cuando se agregó a trastuzumab y quimioterapia. La diarrea fue más común con pertuzumab que con placebo.

La principal limitación del estudio es que no logra demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la sobrevida libre de enfermedad invasiva, además de no reportar resultados de la sobrevida global.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

WU (2019)[25]

El objetivo de este meta-análisis fue determinar la asociación entre los bloqueadores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el riesgo de eventos adversos fatales (EAF). Para este fin, se realizó búsquedas en *Medline*, *Embase* y el Registro *Cochrane Central* de Ensayos Controlados, para investigar los efectos de las terapias anti-HER2 en pacientes con cáncer. Sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios. Se utilizaron modelos meta-analíticos aleatorios o de efectos fijos para evaluar la razón de riesgo (RR) de los eventos adversos fatales (EAF) debido al uso de bloqueadores HER2.

Se incluyeron 22 ensayos. La incidencia de EAF relacionados con los bloqueadores HER2 fue del 0.34% y no hubo un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de EAF con los bloqueadores HER2 frente al control en la población general (RR=1.16, IC 95%: 0.78-1.73). Cuando se realizó el análisis de subgrupos según el tipo de fármaco (trastuzumab, lapatinib y pertuzumab), la estrategia de tratamiento (bloqueo dual HER2 frente a la monoterapia HER2) y el contexto del estudio (ensayos adyuvantes frente a

[25] Wu J, Qiu K, Zhu J, Li J, Lin Y, He Z, Li G. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade. Breast. 2015;24(6):699-704.

ensayos metastásicos), no se observó diferencia significativa entre los grupos (Tabla 2). No se observó evidencia de sesgo de publicación.

Los autores establecieron en base a los resultados obtenidos que, en comparación con el control, la adición de bloqueadores HER2 puede no aumentar el riesgo de EAF entre pacientes con cáncer de mama.

Tabla 2. Razón de riesgo de los EAF por subgrupos

Subgroup	HER2 arm			Control arm			RR (95% CI)	I^2 value (%)	P value	
	No. of events	No. of patients	Incidence (%)	No. of events	No. of patients	Incidence (%)			RR	Group difference
Overall	**44**	**9384**	**0.34**	**38**	**9754**	**0.26**	**1.16 (0.78, 1.73)**	**0**	**0.45**	**NA**
Drug type										0.31
Trastuzumab [14–24,27,34]	26	5470	0.41	15	5471	0.19	1.62 (0.88, 2.97)	0	0.12	
Pertuzumab [16,25]	9	515	1.81	12	503	1.69	0.72 (0.31, 1.69)	0	0.45	
Lapatinib [26–35]	11	3828	0.18	11	3780	0.12	1.08 (0.45, 2.59)	0	0.86	
Study setting										0.09
Adjuant studies [15–17,20,23,27,30,34]	21	6087	0.29	11	6545	0.09	1.98(0.99, 3.99)	0	0.06	
Metastasis studies [14,18,19,21,22,24–26,28,29,31–33,35]	23	3297	0.41	27	3209	0.57	0.86(0.49, 1.52)	0	0.61	
Treatment strategy										0.40
Dual HER2 blockade [14,16,25,27,34]	11	985	0.88	13	1395	0.27	0.92(0.42, 1.99)	0	0.83	
Mono HER2 blockade [15,17–24,26,28–33,35]	33	8399	0.27	25	8359	0.23	1.37(0.80, 2.35)	0	0.25	

NA, not applicable; RR, risk ratio.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

VON MINCKWITZ (2015) [26]

En el ensayo APHINITY se evaluó si pertuzumab, cuando se agrega al trastuzumab adyuvante y a la quimioterapia, mejora los resultados entre las pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. En la evaluación de seguridad se observó que la insuficiencia cardíaca, la muerte y la disfunción cardíacas fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento. La diarrea de grado ≥3 se produjo casi exclusivamente durante la quimioterapia y fue más frecuente con pertuzumab que con placebo (9,8% frente a 3,7%), en la tabla 3, se resume los eventos adversos identificados en la población del análisis de seguridad.

Tabla 3. Resumen de eventos adversos (población del análisis de seguridad)

Event	Pertuzumab Group (N = 2364)	Placebo Group (N = 2405)
	no. of patients (%)	
Grade ≥3 adverse event	1518 (64.2)	1379 (57.3)
Neutropenia	385 (16.3)	377 (15.7)
Febrile neutropenia	287 (12.1)	266 (11.1)
Neutrophil count decreased	228 (9.6)	230 (9.6)
Diarrhea†	232 (9.8)	90 (3.7)
Anemia	163 (6.9)	113 (4.7)
Fatal adverse event‡	18 (0.8)	20 (0.8)
Primary cardiac event§	17 (0.7)	8 (0.3)
NYHA class III or IV heart failure and substantial decrease in LVEF¶	15 (0.6)	6 (0.2)
Definite or probable cardiac death	2 (0.1)	2 (0.1)
Secondary cardiac event‖	64 (2.7)	67 (2.8)
Identified automatically from LVEF assessments	50 (2.1)	47 (2.0)
Identified by cardiac advisory board	14 (0.6)	20 (0.8)

[26] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-131.

c. BASES DE DATOS DE MEDICAMENTOS

LEXICOMP[27]

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

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas a pertuzumab según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Cardiovascular:** disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (8 - 16%) • **Sistema nervioso central:** fatiga (26 - 36%), dolor de cabeza (11 - 21%), insomnio (8 - 13%), mareos (3 - 13%) • **Dermatológico:** alopecia (52 - 65%), erupción cutánea (11 - 34%), prurito (4 - 14%), eritrodisestesia palmoplantar (11%), xerodermia (9 - 11%) • **Gastrointestinal:** Diarrea (46 - 67%), náuseas (39 - 53%), vómitos (13 - 36%), disminución del apetito (11 - 29%), mucositis (20 - 28%), estreñimiento (23%), estomatitis (17 - 19%; grados 3/4: <1%), disgeusia (13 - 18%) • **Hematológicos y oncológicos:** neutropenia (47 - 53%; grados 3/4: 43 - 49%), anemia (3 - 23%; grados 3/4: 2 - 4%), leucopenia (9 - 16%); grados 3/4: 5 - 12%), neutropenia febril (8 - 14%; grados 3/4: 9 - 13%) • **Hipersensibilidad:** hipersensibilidad (1 - 11%) • **Neuromuscular y esquelético:** astenia (15 - 26%), mialgia (11 - 22%), artralgia (10 - 12%) • **Respiratorio:** infección del tracto respiratorio superior (4 - 17%), epistaxis (11%) • **Varios:** fiebre (9 - 19%), reacciones a la infusión (13%)
1% a 10%:	• **Cardiovascular:** disfunción ventricular izquierda (3% a 4%), edema periférico (3% a 4%) • **Sistema nervioso central:** neuropatía sensorial periférica (8%; grados 3/4: <1%), neuropatía periférica (1%) • **Dermatológico:** enfermedad de las uñas (7%), paroniquia (1 - 7%) • **Gastrointestinal:** dispepsia (8%) • **Hematológico y oncológico:** trombocitopenia (1%) • **Hepático:** aumento de la alanina aminotransferasa sérica (3%) • **Oftálmico:** aumento del lagrimeo (4 - 5%) • **Respiratorio:** disnea (8%), nasofaringitis (7%), dolor orofaríngeo (7%), tos (5%)
<1%*	• Insuficiencia cardíaca sistólica izquierda, derrame pleural, sepsis, síndrome de lisis tumoral.

** Basado en reportes de casos y/o poscomercialización*

[27] Lexicomp. Pertuzumab: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 18 ago 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/

MICROMEDEX [28]

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

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a pertuzumab

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Dermatológico	Alopecia	49 - 67%
	Piel seca	6 - 14%
	Paroniquia	0.5 - 7%
	Prurito	3 - 15%
	Erupción cutánea	11 - 34%
Gastrointestinal	Estreñimiento	16 - 38%
	Disminución del apetito	7 - 29%
	Diarrea	18 - 72%
	Indigestión	8 - 25%
	Enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa	17 - 37%
	Náuseas	36 - 71%
	Estomatitis	10 - 28%
	Alteración del sentido del gusto	7 - 26%
	Vómitos	13 - 40%
Musculoesquelético	Artralgia	7 - 20%
	Mialgia	11 - 22%
Inmunológicos	Anafilaxia	*Basado en reportes de casos*
	Reacción de hipersensibilidad	5 - 11%
Cardiovascular	Insuficiencia cardiaca congestiva	0.9 - 4%
	Insuficiencia cardiaca	
	Disfución cardíaca ventricular izquierda	3 - 7%
Hematológico	Anemia	Todos los grados: 3 - 38%; grados 3/4: 1 - 17%
	Neutropenia febril	Todos los grados: 9 - 18%; grados 3/4: 7 - 18%
	Leucopenia	Todos los grados: 9 - 22%; grados 3/4: 5 - 19%
	Neutropenia	Todos los grados: 16 - 65%; grados 3/4: 9 - 57%
	Trombocitopenia	Todos los grados: 1 - 30%; grados 3/4: 12%
Neurológico	Astenia	2 - 41%
	Mareos	3 - 16%
	Cefaleas	11 - 30%
	Insomnio	8 - 19%
	Neupatía periférica	6 - 42%
Respiratorio	Sangrado nasal	11 - 25%
	Tos	5 - 20%
	Disnea	8 - 15%
	Efusión pleural	*Basado en reportes de casos*
	Infección de las vías respiratorias altas	2.6 - 17%
Otros	Angioedema	*Basado en reportes poscomercialización*
	Síndrome de liberación de citocinas	*Basado en reportes de casos*
	Fatiga	11 - 58%

[28] IBM Micromedex. Drug Result Page: Pertuzumab [Internet]. IBM Watson Health. [citado 19 ago 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/

	Fiebre	9 - 19%
	Reacción a la infusión	13 - 21%
	Síndrome de lisis tumoral	*Basado en reportes poscomercialización*

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- **Cardiovascular**: la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye y se han reportado insuficiencia cardíaca congestiva; el riesgo puede aumentar con quimioterapia que contenga antraciclina previa o radioterapia en el área del tórax; se recomienda monitorización y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento.
- **Inmunológico**: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema y eventos fatales; se recomienda un seguimiento.
- **Reacciones relacionadas con la infusión**: Se han notificado reacciones a la infusión, incluidas muertes; se recomienda monitorizar y puede ser necesario ralentizar, interrumpir o suspender la infusión. Puede ser necesaria la interrupción permanente en reacciones graves.
- **Reproductivo**: puede ocurrir daño fetal con el uso; verificar gestación antes de iniciar el tratamiento y recomendar un método anticonceptivo eficaz durante y por 7 meses después del tratamiento en combinación con trastuzumab.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a pertuzumab o a cualquiera de los componentes del producto.

d. AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS[29]

En la ficha técnica se señala que, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) son: neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga.

Las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen en ≥ 2% de los pacientes) son: neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyen: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de *Stevens-Johnson*.

En la tabla 6, se listan las reacciones dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órgano y sistema. Las RAMs más frecuentes (≥30%) en estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las RAMs más comunes NCI-CTCAE Grado 3-4 (≥10%) fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes tratados con pertuzumab

Sistema u órgano afectado	Frecuencia	Descripción
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis.
	Frecuentes	Paroniquia Infección del tracto respiratorio superior

[29] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: pertuzumab [Internet]; 2021 [citado 17 ago 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Reacción a la perfusión*, ##
	Frecuentes	Hipersensibilidad*, #, hipersensibilidad al fármaco*, #
	Poco frecuentes	Reacción anafiláctica*, #
	Raras	Síndrome de liberación de citoquina##
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Raras	Síndrome de lisis tumoral†
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica, cefalea, disgeusia, neuropatía sensorial periférica, mareos, parestesia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Lagrimeo aumentado
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo**
	Poco frecuentes	Falla cardíaca congestiva**
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos, epistaxis, disnea
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia Erupción Alteraciones de las uñas Prurito Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Inflamación de las mucosas, edema periférico, fiebre, fatiga, astenia
	Frecuentes	Escalofríos Dolor Edema

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.
** Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal.*
*** Para el periodo de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y la falla cardíaca congestiva refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales.*
 # Reacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones.
Reacción a la perfusión incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".
† RAMs notificadas durante la comercialización

e. CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[30] en el periodo 2015 al 12 de setiembre 2021, tiene registrado 29 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo pertuzumab, con 50 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 7 y 8).

[30] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 12 set 2021

Tabla 7. Reacciones adversas registradas por SOC (MedDRA)

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos del sistema nervioso	10	20.0%
Trastornos gastrointestinales	7	14.0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	6	12.0%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	4	8.0%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4	8.0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3	6.0%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	6.0%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3	6.0%
Exploraciones complementarias	2	4.0%
Infecciones e infestaciones	2	4.0%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	4.0%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	2.0%
Trastornos del sistema inmunológico	1	2.0%
Trastornos oculares	1	2.0%
Trastornos vasculares	1	2.0%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 8. Reacciones adversas registradas por término preferido (MedDRA)

Reacciones (MedDRA)	Cantidad	Frecuencia
Fármaco ineficaz	4	13.8%
Diarrea, cefalea, vómitos, metástasis en sistema nervioso central	3	10.3%
Artralgia, disnea, linfadenopatía, náuseas, pirexia, síncope, apetito disminuido	2	6.9%
Shock anafiláctico, astenia, dolor óseo, neoplasia de mama, accidente cerebrovascular, dolor torácico, estreñimiento, tos, diplopía, disquinesia, fracción de eyección anormal, encefalitis, eritema, hipotensión, labio seco, trastorno de pulmón, linfadenitis, metástasis en pulmón, mialgia, trastorno del sistema nervioso, dolor, neumonía, neumonitis, prurito, erupción, trastorno respiratorio, crisis, trastorno de la piel, somnolencia, trombocitopenia, peso disminuido, estado de rendimiento disminuido, incumplimiento del tratamiento, encefalomalacia, disfunción motora, sensación de cambio de la temperatura corporal, ausencia de acontecimiento adverso, complicación oncológica, lesión cerebral por radiación	1	3.4%

f. VIGIACCESS

Se realizó la búsqueda del principio activo pertuzumab en la base de datos *VigiAccess*[31], incluyendo todas las formulaciones, dado que la plataforma no permite filtrar por esa variable. Desde 2006 hasta el 29 de agosto del 2021, se recuperó un total de 11,285 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 22,351 sospechas de RAM (*Tabla 10*).

Tabla 10. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	3,574	15.99%
Trastornos gastrointestinales	3,166	14.16%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2,065	9.24%
Trastornos del sistema nervioso	1,560	6.98%
En investigaciones	1,429	6.39%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1,402	6.27%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	1,370	6.13%
Infecciones e infestaciones	1,335	5.97%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	1,037	4.64%
Trastornos cardíacos	939	4.20%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	879	3.93%
Trastornos vasculares	634	2.84%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	631	2.82%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	608	2.72%
Trastornos del sistema inmunológico	380	1.70%
Trastornos psiquiátricos	328	1.47%
Trastornos oculares	252	1.13%
Trastornos renales y urinarios	223	1.00%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	155	0.69%
Trastornos hepatobiliares	146	0.65%
Trastornos del oído y del laberinto	58	0.26%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	48	0.21%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	40	0.18%
Trastornos endocrinos	30	0.13%
Problemas relacionados al producto	24	0.11%
Circunstancias sociales	20	0.09%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	18	0.08%

** Incluidos quistes y pólipos*

[31] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 18 jun 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS[32]

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), pertuzumab inyectable está autorizado e indicado para:

- Su uso en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido terapia anti-HER2 previa o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

CANADÁ[33]

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

- Cáncer de mama en estadio temprano
  - Pertuzumab inyectable en combinación con trastuzumab y quimioterapia está indicado para:
    - Tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano (ya sea >2 cm de diámetro o con ganglios positivos).
    - Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con enfermedad en los ganglios linfáticos positivos y/o receptores hormonales negativos.
- Cáncer de mama metastásico
  - Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido terapia anti-HER2 previa o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- Selección de pacientes/pruebas diagnósticas:
  - Los pacientes tratados con pertuzumab deben tener un estado tumoral positivo para HER2, definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) o una proporción de >2.0 por hibridación *in situ* (ISH) evaluada mediante una prueba validada.

Pediatría

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de pertuzumab en niños y adolescentes menores de 18 años.

Geriatría

- No se observaron diferencias generales en la eficacia de pertuzumab entre pacientes adultos ≥65 y <65 años. La incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos un 5% mayor en pacientes ≥65 años, en comparación con pacientes <65 años: disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea. No se requiere ajuste de dosis en población de edad avanzada (≥65 años de edad).

[32] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Pertuzumab injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 18 agosto 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409lbl.pdf
[33] Health Canada. Drug Product Database: Pertuzumab Injection [Internet]. Government of Canada. [citado 16 ago 2021]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00060125.PDF

EUROPA[34]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, pertuzumab inyectable 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 precoz
  - Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:
    - El tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída.
    - El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.
- Cáncer de mama metastásico
  - Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

ESPAÑA[35]

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), pertuzumab 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[36]

En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), pertuzumab 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[37]

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

REINO UNIDO[38]

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), pertuzumab solución para perfusión se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

[34] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: pertuzumab [Internet]; 2021 [citado 17 ago 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
[35] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: pertuzumab inyectable [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 16 ago 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113813001/FT_113813001.pdf
[36] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | pertuzumab soluzione per infusione [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 16 ago 2021]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_042682_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
[37] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Pertuzumab, solution à diluer pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 16 ago 2021]. Disponible en: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60912227
[38] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Pertuzumab solution for injection [Internet]. gov.uk. [citado 16 ago 2021]. Disponible en: https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/46ef84949aae13d77786e1f5aff58d30c2b412bd

PERÚ[39]

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Pertuzumab, cuenta con 01 registro sanitario. La ficha técnica del producto no está disponible en la plataforma de consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

Pertuzumab 420 mg/14 mL Solución para perfusión no se encuentra incluido en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos ni en pediatría.[40,41]

X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En el Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos[42], de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se identificó 01 registro sanitario (RS) vigente de Pertuzumab (Tabla 12).

En esta plataforma se indica que la vigencia del Registro Sanitario de este producto estará prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA).

Tabla 12. Registros sanitarios de Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable

RS	Nombre	Forma farmaceútica	Titular del registro
BE00938	Perjeta 420 mg/14 mL	Concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.

XI. CONSUMOS

De acuerdo a la información proporcionada por la Oficina de Acceso y Uso de Medicamentos – DIGEMID, desde marzo 2020 hasta febrero 2021, no se registraron consumos de Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable.

XII. COSTOS

En la Tabla 13 se muestran los costos de pertuzumab, en base a los precios consignados en el Observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud[43].

[39] 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
[40] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[41] 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.
[42] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado Ago 21]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[43] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado Ago 21]. Disponible en: http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

Tabla 13. Costos de Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable

Nombre	Pertuzumab 420 mg/14 mL	Trastuzumab 600 mg/5 mL
Adultos - Dosis [44]	840 mg/día (dosis inicial) 420 mg/día c/3 semanas (dosis de mantenimiento)	8 mg/kg (dosis de carga) y luego 6 mg/kg c/3 semanas
- Costo (soles)*	7,433** – 13,253.10	3,828 – 4,188.98#
- Costo/año (52 semanas)	133,794** – 283,555.80	199,056*** - 217,826.96***

** Costo reportado en el observatorio de precios en hospitales privados, no hay registros en instituciones públicas, los precios oscilan entre 9940 – 13253.10*
*** Costo reportado por el INEN*
**** Asumiendo un peso de 60 Kg (ASC 1.62 m^2)*
 # Costo reportado en el observatorio de precios en hospitales públicos

XIII. RESUMEN

- Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se dirige al dominio de dimerización de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano extracelular (HER2), deteniendo el crecimiento celular e iniciando la apoptosis. Pertuzumab se une a un epítopo de HER2 diferente al de trastuzumab, de modo que cuando se combina pertuzumab con trastuzumab, se produce una inhibición más completa de la señalización de HER2. La vida media terminal promedio de pertuzumab de 2 a 15 mg/kg oscila entre 14.9 y 22.3 días, volumen de distribución del compartimento central fue de 35.5 – 42.8 mL/Kg, y la vida media de eliminación fue de 14.9 – 22.3 días.

- En el sumario *DynaMed*, para el manejo del cáncer de mama operable o temprano, con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (cualquier metástasis >2 mm a cualquier ganglio linfático axilar ipsolateral), se sugiere el uso de quimioterapia adyuvante más trastuzumab ***(Categoría NCCN 1)*** y terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A)*** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más pertuzumab más terapia endocrina ***(Categoría NCCN 2A).*** Si hay alto riesgo de recurrencia, se considera la posibilidad de una terapia prolongada con neratinib después de completar trastuzumab adyuvante con o sin pertuzumab. En *UpToDate*, como parte del tratamiento sistémico de cáncer de mama temprano HER2 positivo, con ganglio tumoral negativo y <2 cm, está indicado la terapia anti-HER2 (es decir, trastuzumab, pertuzumab o TDM-1, según se indique), junto con radiación, si está indicada, la cual se administra posterior a la resección quirúrgica. En *Best Practice*, para el manejo de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano positivo para HER2 de alto riesgo (ganglios positivos y/o tumores >2 cm) puede considerarse el bloqueo dual anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab (combinado con quimioterapia adyuvante).

- En la guía *"Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update"*, en su última actualización indica que se puede agregar 1 año de pertuzumab adyuvante a la quimioterapia combinada basada en trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. En la guía *NICE "Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer"*, se recomienda pertuzumab, con trastuzumab intravenoso y quimioterapia, para el

[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

tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, solo si tienen una enfermedad con ganglios linfáticos positivos, y si existe un acuerdo comercial con el proveedor. En la guía *"5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)",* señala que, para los pacientes tratados previamente [en el entorno (neo)adyuvante] con terapia anti-HER2, la combinación de QT + trastuzumab y pertuzumab es una opción importante como terapia de primera línea ***(NE: I GR: A)***.

- En la base de datos de INAHTA, se recuperó dos evaluaciones de tecnología sanitaria. La primera, realizada por la agencia *NIHR Horizon Scanning Centre*, señala que, en cuanto al impacto en los costos y el uso de otros recursos, pertuzumab muestra aumento de los costos del tratamiento farmacológico; además, de los costos de administración, dosificación y preparación de la dosis de trastuzumab intravenoso. En cuanto a la incertidumbre clínica, la combinación de trastuzumab y pertuzumab no se tolera bien y la mayoría de los eventos adversos ocurren durante la quimioterapia. La segunda, realizada por *NICE*, señala que pertuzumab, con trastuzumab intravenoso y quimioterapia, se recomienda para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio temprano HER2 positivo en adultos, solo si tienen enfermedad con ganglios linfáticos positivos, y si la compañía lo proporciona conforme al acuerdo comercial, dado que existe una incertidumbre sustancial sobre el beneficio previsto del pertuzumab adyuvante en un horizonte de tiempo prolongado.

- En la búsqueda realizada, se recuperó un meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia dual anti-HER2 que contiene trastuzumab en comparación con trastuzumab solo. Los resultados principales, incluyeron la sobrevida libre de eventos/sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLE/SLEi), la sobrevida global (SG) y seguridad. Se incluyeron diez ECA (15284 pacientes), en los que se observó mejoras tanto en la SLE/SLEi (HR: 0.86, IC 95% 0.79-0.93; p=0.0003) como en la SG (HR: 0.86, IC 95% 0.75-0.98; p=0.02) con la terapia dual anti-HER2 basada en trastuzumab, especialmente en el tratamiento adyuvante. En el análisis de subgrupos, no hubo diferencias estadísticas en la SLE/SLEi y SG entre los subgrupos (trastuzumab más pertuzumab, más neratinib o más lapatinib). Los intervalos de confianza de las medidas de SG y SLE son cercanos al valor nulo, limitando la generalización de la eficacia.

- Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, evaluó si pertuzumab, cuando se agrega al trastuzumab y a la quimioterapia en el entorno adyuvante, mejora los resultados entre pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. La recurrencia de la enfermedad ocurrió en 171 pacientes (7.1%) en el grupo de pertuzumab y 210 pacientes (8.7%) en el grupo de placebo (HR: 0.81; IC 95%, 0.66 a 1.00; p=0.045). Las estimaciones de las tasas de sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEi) a 3 años fueron del 94,1% en el grupo de pertuzumab y del 93,2% en el grupo de placebo. En la cohorte de pacientes con enfermedad con ganglios positivos, la tasa de SLEi a 3 años fue del 92% en el grupo de pertuzumab, en comparación con el 90.2% en el grupo de placebo (HR: 0.77; IC 95%, 0.62 a 0.96; P=0.02). En el análisis de seguridad, la diarrea de grado ≥3 se produjo casi exclusivamente durante la quimioterapia y fue más frecuente con pertuzumab que con placebo (9,8% frente a 3,7%). La principal limitación del estudio es que no logra demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la SLEi, además de no reportar resultados de la sobrevida global.

- En un meta-análisis cuyo objetivo fue determinar la asociación entre los bloqueadores de HER2 y el riesgo de eventos adversos fatales (EAF). La incidencia de EAF relacionados con los bloqueadores HER2 fue del 0.34% y no hubo un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de EAF con los bloqueadores HER2 frente al control en la población general (RR=1.16, IC 95%: 0.78-1.73). Cuando se realizó el análisis de

subgrupos según el tipo de fármaco (trastuzumab, lapatinib y pertuzumab), no se observó diferencia significativa entre los grupos.

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) asociadas a pertuzumab son: neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia y fatiga; y dentro de las reacciones adversas graves (reacciones adversas de grado 3/4 que aparecen en ≥ 2% de los pacientes) se han reportado: neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, fatiga, diarrea, vómitos, náuseas, pirexia, disnea y neumonía. Las reacciones adversas graves notificadas con menos frecuencia incluyen: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, dolor abdominal, infección por citomegalovirus incluyendo coriorretinitis por citomegalovirus, astenia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de *Stevens-Johnson*.

- Pertuzumab cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá, Estados Unidos, la EMA y varios países de Europa, cuyas indicaciones contemplan su uso en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido terapia anti-HER2 previa o quimioterapia para la enfermedad metastásica. En Perú, se cuenta con 01 registro sanitario. Cabe mencionar que, esta formulación no está incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS en adultos (N° 21, 2019), ni en la de pediatría (N° 7, 2019).

XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al producto farmacéutico Pertuzumab 420 mg/14 mL Inyectable en combinación con trastuzumab y/o quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el producto farmacéutico en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).