



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 081-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE PERTUZUMAB EN
COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y DOCETAXEL PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
METASTÁSICO HER 2 POSITIVO SIN TERAPIA SISTÉMICA PREVIA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Jazmín Rosario Figueroa Collado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo sin terapia sistémica previa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 081–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE II:	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (2010)
ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Clínica
BVS:	Biblioteca Virtual en Salud
CLcr	Aclaramiento de creatinina
CMA:	Canadian Medical Association
DARE:	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EC:	Ensayo Clínico
ECOG:	Escala de la Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	European Medicines Agency
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
ET:	Evaluación de Tecnología
FDA:	U.S Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GPC:	Guía de Práctica clínica
IC:	Intervalo de Confianza
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
P+T+D:	Pertuzumab en combinación a trastuzumab y docetaxel
0 + T+ D	Placebo en combinación a trastuzumab y docetaxel
SG:	Sobrevida global
SLP:	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGIA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	18
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	19
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	29
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de neoplasia maligna diagnosticado con mayor frecuencia, así en el 2012 se presentaron aproximadamente 1.7 millones de nuevos casos. En Perú, según el reporte de vigilancia epidemiológica de cáncer, del total de casos reportados entre el 2006 y el 2011, el cáncer de mama fue el tercero más frecuente. Adicionalmente, en relación al cáncer de mama metastásico, se estima que alrededor del 5% de mujeres presentarán enfermedad metastásica al debut, mientras que el 30% de mujeres que no presentan dicha enfermedad metastásica desarrollarán metástasis distantes en el transcurso de su vida. Asimismo, aproximadamente el 25% de los casos de cáncer de mama son HER2 positivo, el cual representa un fenotipo agresivo.
- El estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, temprano, localmente avanzando, y metastásico; incluye el uso de trastuzumab ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia. A pesar del probado efecto de trastuzumab, la mayoría de pacientes desarrolla resistencia e inclusive algunos de estos pacientes presentan resistencia primaria al tratamiento con este medicamento. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas tecnologías desarrolladas a mejorar la eficacia de trastuzumab, tales como la adición de pertuzumab. Pertuzumab, es un anticuerpo monoclonal, que al igual que trastuzumab, también se une a HER2, pero a un epítipo distinto, complementado el mecanismo de acción de trastuzumab.
- Este dictamen tiene como objetivo evaluar si la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel supone un beneficio en relación al tratamiento solo con trastuzumab y docetaxel, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que no han recibido terapia sistémica previa. Así, en la presente evaluación se ha realizado una amplia búsqueda de la evidencia en las principales bases de datos de literatura científica, encontrando que a la fecha existe un ensayo clínico fase III doble ciego (CLEOPATRA) que supone la mejor evidencia disponible en relación a la pregunta PICO de interés, ayudando a responderla de manera precisa. Este ensayo se considera de alta calidad y ha demostrado importantes diferencias en desenlaces duros como supervivencia global (HR de 0.66; IC95%:0.52-0.84; valor $p=0.0008$), observándose diferencias en las medianas de supervivencia de hasta 16 meses. Adicionalmente, no se ha encontrado diferencias significativas en relación a la calidad de vida o eventos adversos, denotando un perfil de toxicidad bastante similar al de trastuzumab en combinación con docetaxel. No obstante, debido al elevado costo de la adición de pertuzumab al tratamiento combinado de trastuzumab con docetaxel, se

establece que el efecto del uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan recibido el tratamiento por el tiempo autorizado para determinar su impacto. Con esa información se realizará una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia de este dictamen

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin terapia sistémica previa, según lo establecido en el anexo 1. La vigencia de este dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de pertuzumab en combinación a trastuzumab y docetaxel (P+T+D), para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica. Así, el médico oncólogo Jesús Manuel Delgado Iriarte del Hospital Nacional III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, el médico oncólogo Rodrigo Auqui Flores del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque y la médica oncóloga Rocío del Pilar Reátegui del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Red Asistencial Tacna:

P	Paciente mujer mayor de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico de alto riesgo (enfermedad visceral), HER-2 positivo, en primera línea de tratamiento para esta etapa de la enfermedad. Paciente en excelente estado de desempeño (ECOG 0-1), sin comorbilidades conocidas (hepática, renal, hematológica). Sin déficit de función ventricular izquierda (medido con ecocardiograma y FEVI>55%)
I	Dosis carga: pertuzumab 840 mg dosis fija, intravenoso; dosis subsiguientes: pertuzumab 420 mg dosis fija intravenoso + docetaxel 75 mg/m ² de superficie corporal a 100 mg/m ² de superficie corporal, según tolerancia de paciente + dosis carga: trastuzumab 8 mg/ kg intravenoso, dosis subsiguientes: trastuzumab 6 mg/kg. El esquema es un régimen trisemanal hasta progresión de enfermedad o toxicidad no aceptable
C	Docetaxel 75 mg/ m ² de superficie corporal a 100 mg/m ² de superficie corporal, según tolerancia de paciente + dosis carga: trastuzumab 8mg/ kg intravenoso, dosis subsiguientes: trastuzumab 6mg / kg. El esquema es un régimen trisemanal hasta progresión de enfermedad o toxicidad no aceptable
O	Mayor supervivencia global en el grupo que recibió quimioterapia + pertuzumab de 56.5 meses (95% CI 49.3 to not reached) vs. 40.8 meses en el grupo que recibió sólo quimioterapia (95% CI 35.8 to 48.3). Con un diferencial de 15.7 meses. Con un HR 0.68; 95% CI, 0.56 to 0.84; p<0.001) Mayor supervivencia libre de progresión de 18.7 meses en el grupo que recibió quimioterapia + pertuzumab vs. 12.4 meses en el grupo control Igual tasa de seguridad cardíaca y eventos adversos (NEMJ372;8FEBRUARY 2015)

Red Asistencial Lambayeque:

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama metastásico HER2 sobreexpresado, ECOG 0-1, sin alteraciones orgánicas y metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, renal y hematológica.
I	Pertuzumab 420 mg vía endovenosa cada tres semanas (dosis de carga solo en la primera aplicación de 840 mg) asociada a docetaxel + trastuzumab hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad limitante.
C	Docetaxel+ Trastuzumab endovenoso cada tres semanas
O	<p>La sobrevida libre de progresión es favorable a la combinación de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab frente a docetaxel + trastuzumab (mediana de 18.7 meses versus 12.4 meses) – NenglJMed 2015, 372: 724-729.</p> <p>La sobrevida global es favorable a la combinación de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab frente a docetaxel + trastuzumab (mediana de 56.5 meses versus 40.8 meses) – NenglJMed 2015, 372: 724-729.</p>

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins:

P	Paciente con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no hayan recibido QT para la enfermedad metastásica con adecuada función hepática, hematológica y cardiaca
I	Pertuzumab + trastuzumab + taxano
C	Trastuzumab + taxano
O	<p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida Libre de Progresión</p> <p>Duración de respuesta</p> <p>Eventos Adversos</p>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, la médica oncóloga Patricia Pimentel Álvarez, Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta PICO final, la cual satisface la necesidad de los pacientes quienes inspiraron las solicitudes, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Asimismo, dicha pregunta PICO facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, reduciendo así el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. La versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Paciente adulto con cáncer de mama HER 2* positivo metastásico, sin terapia sistémica previa en enfermedad metastásica. ECOG 0-2
I	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
C	Trastuzumab + docetaxel
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global 2. Sobrevida libre de progresión 3. Calidad de vida 4. Eventos adversos

* Con inmunohistoquímica o prueba FISH o CISH/ SISH positiva

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de neoplasia maligna diagnosticado con mayor frecuencia, así en el 2012 se diagnosticaron aproximadamente 1.7 millones de nuevos casos(1). Asimismo, en Estados Unidos el cáncer de mama representa el segundo tipo de cáncer más común luego del cáncer de piel, se estima que para el 2016 el cáncer de mama en mujeres representaría el 14.5% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados, representado el 6.8% de las muertes a causa de cáncer(2). Finalmente, en Perú, según la vigilancia epidemiológica de cáncer, del total de casos reportados entre el 2006 y el 2011, el cáncer de mama fue el tercero más frecuente, representado aproximadamente el 10% del total de casos de cáncer, mientras que en mujeres la neoplasia mamaria representó el segundo tipo de cáncer más frecuente (16.6.%(3).

Por otro lado, en relación al cáncer de mama metastásico, se estima que alrededor del 5% de mujeres con cáncer de mama presentan enfermedad metastásica al debut de la enfermedad, mientras que, en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, el 30% desarrollaran metástasis distantes en el transcurso de su vida. Las probabilidades de curación del cáncer de mama metastásico con bajas. No obstante la introducción de nuevas terapia sistémicas ha mejorado la sobrevida de dichos pacientes(4–6).

En la actualidad el tratamiento de cáncer de mama se basa según la expresión de receptores hormonales y del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Aproximadamente el 25% de los casos de cáncer de mama son HER2 positivo, es decir que su crecimiento es dependiente de dicho receptor. El HER2 es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa, que se encuentra en la superficie de las células mamarias controlando su crecimiento. Sin embargo, existen células mamarias que presentan un mayor número de estos receptores, lo que genera que se dividan y proliferen más rápido que las demás células. Por lo tanto, el cáncer de mama HER2 positivo está asociado a una mayor incidencia de recurrencia local, metástasis y disminución del tiempo de sobrevida, resultando en un fenotipo más agresivo(7,8)

Hoy en día el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, temprano, localmente avanzando, y metastásico, incluye el uso de trastuzumab ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia(9). Así, trastuzumab se encuentra dentro del petitorio farmacológico de EsSalud para su uso en cáncer de mama HER2 positivo. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, el cual se une a dominio extracelular de HER2 (ErbB-2) impidiendo la activación de este receptor. Además, bloquea la dimerización de HER2; media la activación de citotoxicidad mediada por la célula y dependiente de anticuerpos, lo que ocasiona que la membrana celular se rompe a(lisis celular); y promueve la internalización de HER2(10).

A pesar del probado efecto de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, la mayoría de pacientes desarrolla resistencia e inclusive algunos de dichos pacientes presente resistencia primaria, es decir que en éstos últimos nunca hay respuesta al tratamiento(11). Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas tecnologías desarrolladas a mejorar la eficacia de trastuzumab. Pertuzumab, es un anticuerpo monoclonal, que al igual que trastuzumab, también se une a HER2, pero a un epitopo distinto, complementado el mecanismo de acción de trastuzumab(12).

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento de adultos con cáncer de mama metastásico, HER 2 positivo (según inmunohistoquímica o prueba FISH o CISH/ SISH positiva) sin terapia sistémica previa para enfermedad metastásica.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que al igual que trastuzumab se une a dominio extracelular de membrana de HER2. Sin embargo, el sitio específico de unión (epítipo) es distinto, trastuzumab se une al dominio IV, mientras que pertuzumab se une al dominio II. Así, se observó que pertuzumab inhibía la dimerización de HER2, evitando que este se una con otros receptores como el HER3. Existe un cuerpo de evidencia que apoya el rol de la dimerización de HER2-HER3 en su alta potencia de señalización en comparación con otro dímeros. Asimismo, HER2 depende de HER3 en la activación de la cascada de señalización de P13K-Akt, vía central en la oncogénesis, y la posibilidad de que el cáncer HER2 positivo depende principalmente del sistema HER2-HER3 más que del HER2-EGFR(13). Todas estas características hacen que pertuzumab suponga un buen candidato en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Asimismo, el hecho de que su mecanismo de acción sea complementario con el de trastuzumab sugiere un bloqueo más completo de la señal de HER2 lo que a su vez resulta en mayor actividad antitumoral.

Pertuzumab, con el nombre comercial Perjeta ha sido aprobado por la EMA y la FDA para su uso en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica (6) (7). Ambas agencias recomiendan la dosis de carga inicial de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos (6)(7)

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario, vigente hasta el 27 de marzo de 2019, para el compuesto activo pertuzumab, con número de registro sanitario BE00938 como Perjeta en vial de 420mg/14mL concentrado para solución de perfusión (8). Según el observatorio de productos farmacéuticos el precio por unidad (una ampolla) se encuentra en el rango de 9,490.23 a 11,782.12 nuevos soles. Tomando en cuenta el promedio de 10,636.75 por ampolla, el costo cada tres semanas sería de 10,636.75. Lo que equivaldría a un costo de 85,094.00 soles semestral y de 170,188 soles anual, por paciente.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Las siguientes fuentes fueron consultadas y revisadas con la finalidad de encontrar la mejor evidencia disponible que responda adecuadamente la pregunta PICO de esta evaluación:

- MEDLINE, (Pubmed)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS)
- COCHRANE LIBRARY
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- TRIPDATABASE
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS Colombia
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines)

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en “bola de nieve”, así se realizó la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información se emplearon los términos Mesh y los términos generales libres que se detallan a continuación:

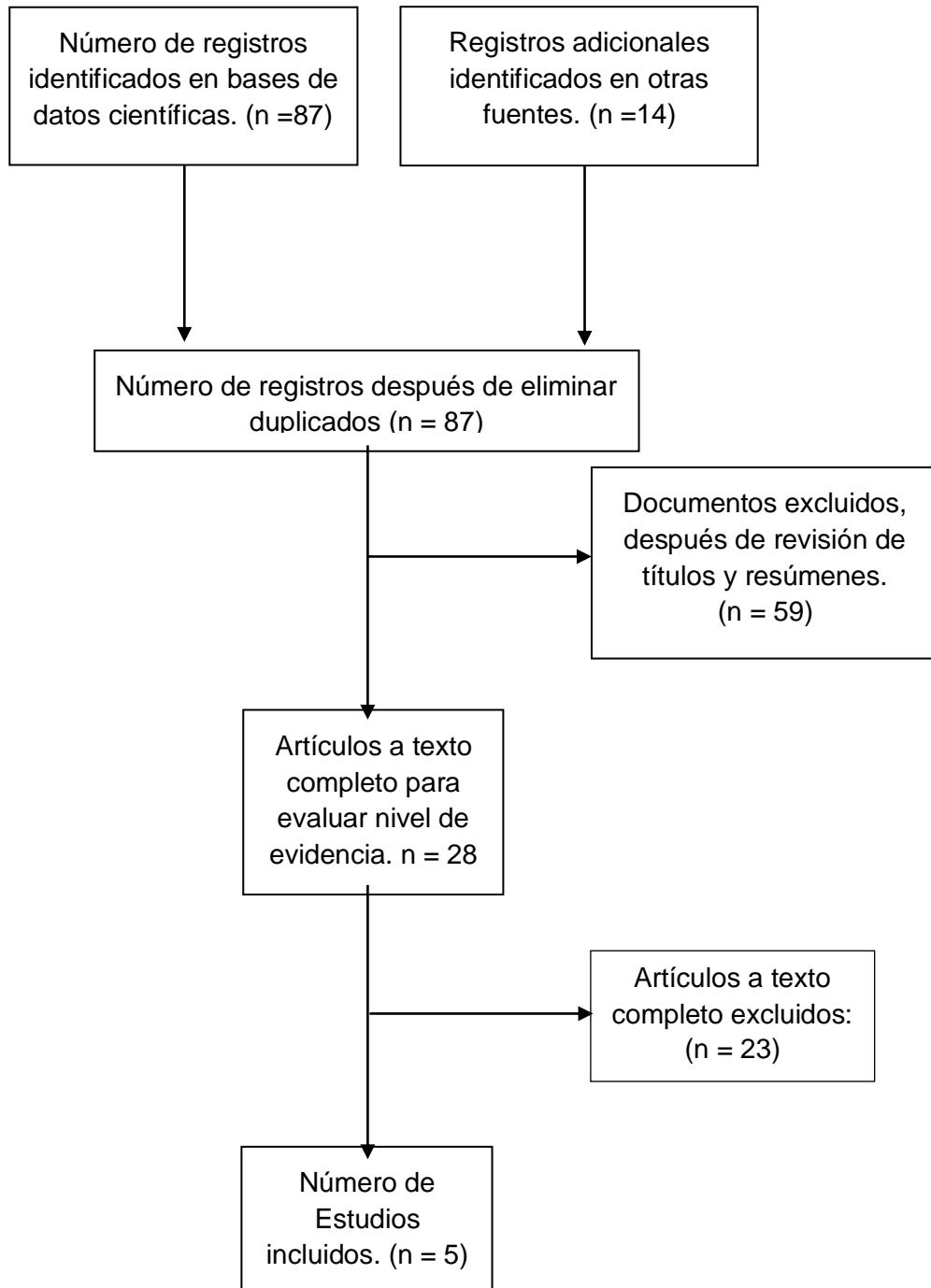
- Términos generales libres:
 - “Cáncer de mama metastásico HER 2 positivo” “HER2 positive metastatic breast cancer”
 - “Pertuzumab” , “Perjeta” , “Omnitarg” , “Omnitarg, 2C4”
- Términos Mesh:
 - “Breast Neoplasm”
 - “Receptor, ErbB-2”
 - “Neoplasm Metastasis”
 - Pertuzumab”

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, que hayan sido expuestos al tratamiento con pertuzumab en combinación trastuzumab y docetaxel. Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Sinopsis de síntesis (SS), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias(ETS) que evaluaran pertuzumab en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, fueron incluidos ensayos clínicos en desarrollo que contaran con resultados preliminares relacionados a la pregunta PICO del presente dictamen.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta diciembre 2016 que sustente el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin terapia sistémica previa, según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se seleccionaron tres GPC, la guía para el manejo de cáncer de mama de la National Comprehensive Cancer Network-NCCN, versión 2.2016; la guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama –GEICAM, 2015; y la guía para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, 2013.

Las recomendaciones de estas tres GPC en relación al pertuzumab se basan en los resultados obtenidos del estudio CLEOPATRA, publicado por Swain et al. 2015. Este ensayo se describe y discute a mayor detalle más adelante.

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Debido a que las GPC de ASCO y ESMO son guías de referencia en la práctica clínica oncológica, fueron consideradas y evaluadas en el presente dictamen. Sin embargo, se decidió no incluir su descripción a detalle luego de haber sido evaluadas siguiendo los criterios del dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II; concluyendo que estas dos GPC no cumplían con los criterios mínimos de rigor metodológico, para ser consideradas de buena calidad.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

SMC *advice* para el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en adultos HER2 positivo con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente e irresecable, que no han recibido terapia anti HER2 o quimioterapia como tratamiento previo para enfermedad metastásica, 2014.

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El Instituto Nacional para la Salud y Cuidado de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) se encontraba en el proceso de realización de una ETS en relación a pertuzumab en combinación con trastuzumab más docetaxel la cual en el actualidad ha sido suspendida, al momento ROCHE ,la empresa desarrollado del fármaco se encuentra en conversaciones con el servicio nacional de salud de Inglaterra en busca de un acuerdo en relación a un esquema comercial del fármaco que pueda ser considerado por NICE, ya que esta tecnología ha sido considerada no costo-efectiva a pesar de tomar en cuenta un costo cero.(10)

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Se incluyó dentro de la presente revisión cuatro publicaciones en relación al ensayo CLEOPATRA

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. (2016). National Comprehensive Cancer Network -NCCN version 2.2016 – Breast Cancer. Washington, EEUU: NCCN (11)

En relación al tratamiento para enfermedad IV (metastásica) en pacientes HER2 positivo que no presenten enfermedad solo en hueso o en partes blandas, o que no presenten enfermedad visceral asintomática (i.e., pacientes con enfermedad visceral sintomática), se recomienda el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano como terapia de preferencia. Asimismo, dentro de las otras opciones se recomienda el uso de T-DM1 o trastuzumab en combinación con quimioterapia. En la lista de terapias de preferencia como agentes de primera línea de tratamiento para enfermedad HER2 positiva en cáncer de mama recurrente o metastásico se observa que la combinación de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel específicamente, es única opción de tratamiento que está gradada como categoría 1 de recomendación; lo cual quiere decir que la evidencia utilizada detrás de dicha recomendación es de alta

calidad y existe un conceso por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada. La evidencia utilizada para dicha recomendación proviene de los resultados del estudio CLEOPATRA, los cuales serán descritos y discutidos como evidencia principal dentro del presente dictamen.

Esta guía cuenta con un rigor metodológico de aproximadamente 85% en base a los criterios estipulados en la herramienta AGREE II. Por lo tanto, se puede considerar como una guía de práctica clínica con un buen rigor metodológico.

Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE-Fedosalud. (2013). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (COLCIENCIAS) (12)

En relación al tratamiento de cáncer de mama metastásico para los pacientes HER2 positivo, esta guía menciona dentro de las terapias anti HER2 el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. Sin embargo, esto no se incluye dentro de las recomendaciones, por lo tanto, no hay una gradación. Por otro lado, la evidencia detrás de pertuzumab para su uso en combinación con trastuzumab y docetaxel para cáncer de mama HER2 positivo en enfermedad metastásica proviene de los resultados del ensayo CLEOPATRA, los cuales serán descritos y discutidos como evidencia principal dentro del presente dictamen.

Esta GPC evaluó el perfil de evidencia GRADE determinando que la calidad del ensayo CLEOPATRA era alta y de importancia crítica con un riesgo de sesgo bajo. Cabe resaltar que esta guía cuenta con un rigor metodológico del 94% en base a los criterios estipulados en la herramienta AGREE II. Por lo tanto, se puede considerar como una guía de práctica clínica con un alto rigor metodológico.

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama -GEICAM. (2015). Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid, España: GEICAM. (13)

Dentro de las recomendaciones de primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HER positivas, se recomienda el uso del esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a docetaxel, siendo esta recomendación fuerte. En relación al resumen de la evidencia utilizada para dicha recomendación se menciona el beneficio del tratamiento con inhibidores específicos de HER2, dentro de los cuales se encuentra trastuzumab y pertuzumab, siendo esta

evidencia considerada de alta calidad. Asimismo, también se menciona el bloqueo dual en primera línea, ya que la adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y docetaxel ha mostrado una mayor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, manteniendo un perfil de seguridad similar sin su adicción, esta evidencia también es considerada de alta calidad. Como parte de la bibliografía utilizada se observan los artículos en relación a los resultados del ensayo CLEOPATRA, el cual es descrito y discutido como evidencia principal dentro del presente documento.

La presente GPC usa la metodología del sistema GRADE y cuenta con un rigor metodológico de aproximadamente 73% en base a los criterios estipulados en la herramienta AGREE II; por lo tanto, se puede considerar como una guía de práctica clínica con un buen rigor metodológico.

ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

Consortio Médico Escocés (SMC) – “uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en adultos HER2 positivo con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente e irresecable, que no han recibido terapia anti HER2 o quimioterapia como tratamiento previo para enfermedad metastásica”, 2014

En el 2013 se realizó un SMC advice¹ en el cual se evaluó la población, la intervención y el comparador de interés de la presente pregunta PICO. En dicho SMC advice, se decidió no recomendar el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. Dicha evaluación se basó en los resultados del ensayo CLEOPATRA, el cual se incluye en el presente dictamen y será detallado y discutido más adelante. Con los resultados del ensayo CLEOPATRA, SMC concluye que existe una ganancia estadísticamente significativa tanto en sobrevida libre de progresión como en sobrevida global. Sin embargo, deciden que el análisis económico enviado por la compañía desarrolladora del fármaco (i.e., ROCHE) no fue suficientemente robusto y que adicionalmente a ello el costo de la adición de pertuzumab al esquema de trastuzumab mas docetaxel en relación a los beneficios clínicos no eran justificables. Luego en el 2014 la compañía desarrolladora del fármaco solicita una reevaluación, pero esta vez bajo el proceso de end-of-life/orphan medicine (i.e., medicina usada para tratar condiciones en un estado que usualmente llevaría a la muerte dentro de los tres años siguientes con el uso del tratamiento actualmente disponible o medicina para condiciones que afecta a menos de 2500 personas en una población de cinco millones). En dicho proceso se toma en consideración PACE (i.e., Patient and Clinician

¹ Documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

Engagement), que consiste en una nueva etapa del proceso de evaluación realizada por SMC desde Mayo del 2014, cuya acción principal consiste en una reunión con representantes de los pacientes y de los clínicos con la finalidad de poder obtener información que permita discutir los beneficios y el impacto que tendría el fármaco en los pacientes, esto permite que el paciente y los clínicos tengan una contribución más importante en la decisión final del SMC advice. A pesar de ello, en dicha reevaluación SMC vuelve a concluir en no recomendar pertuzumab debido a debido a la misma razón previamente mencionada, el hecho de que la compañía no presentara un análisis económico lo suficientemente robusto y la falta de justificación del alto costo en relación al beneficio clínico.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico CLEOPATRA ClinicalTrials.gov: NCT00567190

Baselga et al., 2012- Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

Swaim et al., 2013- Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Swaim et al., 2015- Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Cortes et al., 2013- Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer

Se presentarán los resultados de cuatro publicaciones en relación a la información obtenida del ensayo CLEOPATRA. En primer lugar, la publicación de Baselga et al., 2012 presenta la descripción general del ensayo y los primeros resultados obtenidos en el primer análisis interino, en el cual se muestran los resultados finales de sobrevida libre de progresión. En segundo lugar, la publicación de Swaim et al., 2013 presenta lo resultados del segundo análisis interino, donde se muestran los resultados finales de sobrevida global; este análisis se realizó un año después del primer análisis interino donde se obtuvo los resultados finales de SLP. En tercer lugar, la publicación de Swaim et al., 2015 presenta los resultados de sobrevida global a largo plazo (2 años luego del segundo análisis interino) luego de que se rompiera el ciego en el segundo análisis interino. Finalmente, el artículo de Cortes et al., 2013 presenta la evaluación de calidad de vida. Así, la descripción general y los resultados de

relevancia (según la pregunta PICO de interés del presente dictamen) del ensayo CLEOPATRA son detallados a continuación.

En relación a la descripción general del estudio CLEOPATRA, este fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo; cuyo objetivo fue evaluar el uso de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Este ensayo fue financiado por F. Hoffmann–La Roche/Genentech, empresa que en la actualidad posee la patente tanto de trastuzumab como de pertuzumab.

En este ensayo se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica o recurrente a nivel local e irreseccable con cáncer de mama HER2 positivo. Adicionalmente, los pacientes tenían que ser adultos, con una fracción de eyección ventricular izquierda de 50% o más como línea de base, y con ECOG 0-1. Los pacientes pudieron haber recibido un régimen de tratamiento hormonal previo al estudio, asimismo también pudieron haber recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con o sin trastuzumab (con un intervalo de por lo menos 12 meses sin exposición a trastuzumab previos al diagnóstico de enfermedad metastásica). Por otro lado, se excluyeron a los pacientes que hubiesen recibido tratamiento para enfermedad metastásica, con metástasis en sistema nervioso central, que hubiesen sido expuestos a dosis cumulativas de doxorubicina que excediese los 360mg/m² del área de superficie corporal, una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierdo a menos de 50% durante o luego de terapia previa con trastuzumab, y por último alguna condición médica no controlada que impidiera al paciente a recibir la terapia de estudio.

Es de notar que los análisis estadísticos fueron realizados por el financiador del estudio Roche/Genentech, el cual es dueño de la patente de pertuzumab. Si bien el ensayo es doble ciego, eso no necesariamente incluye que el analista haya estado cegado a la hora de realizar los análisis (triple ciego); por lo tanto, podría haber riesgo de sesgo.

Se aleatorizó en una proporción de 1 a 1 y se estratificó por región y por tratamiento previo utilizando, incluyéndose un total de 808 pacientes, 406 asignados al grupo con placebo y 402 al grupo con pertuzumab. Se planeó un análisis interino de sobrevida global al momento de realizar el análisis del desenlace principal de sobrevida libre de progresión. Para dicho análisis interino se tomó en cuenta la función de desgaste del alfa de Lan-DeMets, utilizando los límites de finalización de O'Brien-Fleming. De no cruzarse el límite de finalización, se continuó con la intervención hasta el análisis final de sobrevida global, el cual estuvo planeado a ser realizado luego de 385 muertes. Con ese número de eventos se estimó un poder de 80% para detectar una diferencia del 33%.

La mediana de ciclos de tratamiento recibidos para el grupo que recibió placebo (más trastuzumab y docetaxel) durante el ensayo fue de 15 (rango 1-50) con una media de duración de tratamiento de 11.8 meses, mientras que para el grupo que recibió pertuzumab (más trastuzumab y docetaxel) fue de 18 (rango 1-56), con una mediana de duración de tratamiento de 18.1 meses.

Sobrevida global

El primer análisis interino planeado no cruzó el límite de finalización de O'Brien-Fleming de la función de desgaste del alfa de Lan-DeMets para el desenlace de sobrevida global (i.e., HR<0.603 y valor <0.0012) (Baselga et al., 2012). Por lo tanto, se realizó un segundo análisis interino no planeado (Swaim et al., 2013). En este segundo análisis, con la finalidad de no aumentar el error de tipo I, se realizó una enmienda en el protocolo del estudio en el cual se volvió a especificar la función de gasto de alfa de Lan-DeMets con los límites de finalización de O'Brien-Fleming. Así, en este segundo análisis interino se llegó a cruzar los límites de finalización de O'Brien-Fleming. Por lo tanto, más adelante se reportan los resultados obtenidos. Adicionalmente, existe un artículo (Swaim et al., 2015) donde se publican resultados del análisis de sobrevida global luego de que se rompiera el ciego después del segundo análisis interino. Este análisis fue realizado en la población por intención a tratar; sin embargo, debido a que luego de romperse el ciego en el segundo análisis interino se permitió que el grupo que no recibía pertuzumab pasara a recibirlo, dichos resultados tienen un carácter principalmente descriptivo. Sin embargo, es de notar que estos resultados guardan concordancia con los resultados obtenidos antes de que se rompiera el ciego y, a diferencia de los resultados observados en el segundo análisis interino, en este análisis si se alcanza a estimar la mediana de sobrevida global para ambos grupos, mostrando un importante beneficio en el grupo de pertuzumab.

Así, En relación al según análisis interino, se calculó un límite de finalización de $p < 0.0138$ y $HR < 0.739$, observándose un HR de 0.66 (IC95%:0.52-0.84; valor $p = 0.0008$). La mediana de sobrevida fue de 37.6 meses en pacientes que recibieron placebo (más trastuzumab y docetaxel) y la mediana en el grupo de pertuzumab (más trastuzumab y docetaxel) no se alcanzó. En el análisis final de sobrevida global, en el cual como se menciona previamente ya se había roto el ciego y se había permitido el cruce del grupo que no recibía pertuzumab a recibirlo, se siguió observando un beneficio para el grupo de pertuzumab en la población por intención a tratar (HR: 0.68; IC95%: 0.56-0.84; valor $p < 0.001$) con una mediana de sobrevida de 56.5 meses (IC95%49.3-no alcanzado) para el grupo de pertuzumab y una mediana de 40.8 meses (IC95%35.8-48.3) meses para el grupo control.

Sobrevida libre de progresión

Este fue considerado el desenlace principal del estudio, la progresión se evaluó a través de un comité independiente y sus resultados finales fueron reportados por Baselga et al., 2012. Se consideró progresión si hubo progresión radiológica según los criterios de RECIST V1.0 o si hubo muerte por alguna causa entre las 18 semanas luego de la última evaluación. Si bien el análisis principal de supervivencia libre de progresión fue realizado por un comité independiente, se menciona que las decisiones en relación al tratamiento se realizaron en base a la progresión según el investigador. Se estimó un poder de 80% para detectar un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión del 33% y un HR de 0.75 (nivel de significancia de 5% a dos colas) luego de la ocurrencia de 381 eventos en 800 pacientes enrolados en el ensayo. En la población por intención a tratar se obtuvo una mediana de 18.5 meses en el grupo que recibió pertuzumab (más trastuzumab y docetaxel) a comparación de una mediana de 12.4 meses para el grupo que recibió placebo (más trastuzumab y docetaxel), no se reportan los rangos intercuartiles ni los intervalos de confianza de las medianas. Finalmente, se estimó un HR de 0.62 (IC95%, 0.51-0.75; valor $p < 0.001$).

Calidad de vida

En relación a la calidad de vida se aplicó el cuestionario FACT-B a 806 de 808 pacientes, con una adherencia de término del cuestionario de por lo menos 75% luego del primer año. El número de pacientes que respondió el cuestionario cada nueve semanas fue consistente con el número de pacientes que aún seguían siendo evaluados (i.e., todavía no habían progresado). Las respuestas del FACT-B se utilizaron para derivar el puntaje TPI-PFB (i.e., el índice de desenlace del ensayo físico, funcional y de mama). Se observó un tiempo similar hasta la disminución del TOI-PFB para ambos grupos (HR: 0.97; IC95%: 0.81-1.16; valor $p = 0.7161$). En relación a los síntomas de deterioro específicos para el cáncer de mama (BCS, por sus siglas en inglés), se realizó un análisis post hoc en el cual se observó que la media de deterioro en el dominio de BCS fue de 26.7 semanas para el grupo de pertuzumab en comparación a 18.3 semanas para el grupo de placebo (HR: 0.77; IC95%: 0.64-0.93; valor $p = 0.00613$). Hasta la semana 63 los cambios en el tiempo con respecto a la media de BCS fueron mínimos.

Eventos adversos

Se evaluó a 397 pacientes del grupo que recibió placebo (más trastuzumab y docetaxel) y a 407 del grupo que recibió pertuzumab (más trastuzumab y docetaxel). Entre los eventos de cualquier grado más comunes se encontraron los siguientes: piel seca, neutropenia febril, constipación, edema periférico, astenia, mucositis, disminución del apetito, rash, náusea, neutropenia, alopecia, y diarrea. Se observó un

porcentaje mayor para el grupo de pertuzumab en todos los eventos adversos previamente mencionados a excepción de astenia, edema periférico y constipación. Sin embargo, de manera general las proporciones fueron similares, siendo diarrea el evento que más difirió entre ambos grupos, alrededor de un 20% más de pacientes en el grupo de pertuzumab presentó evento de diarrea en relación al grupo sin pertuzumab (46.3% vs 66.8%). Con respecto a eventos de grado severidad 3 o más, estos también fueron similares para ambos grupos, la mayor diferencia se observó en neutropenia febril que fue mayor en el grupo de pertuzumab (13.8% vs 7.6%). Por último, en relación a discontinuidad de tratamiento por razones de seguridad, se observó que este fue similar entre ambos grupos (placebo=20 vs pertuzumab=23) por eventos adversos y (placebo=11 vs pertuzumab=7) por muertes.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta diciembre 2016 en relación al uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, sin tratamiento sistémico previo. Así, se identificaron tres GPC con buen rigor metodológico según AGREE II, una ETS (i.e., SMC advice) y un ensayo de fase III, doble ciego controlado con placebo (i.e., CLEOPATRA), el cual ha servido de evidencia principal para las GPS y ETS previamente mencionadas.

En relación a las GPC, seleccionadas según su rigor metodológico en relación a los criterios de la herramienta AGREEII, se observó que todas de forma homogénea recomiendan el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab más docetaxel. Asimismo, en todas las GPC se menciona que dicho tratamiento posee evidencia de alta calidad y es fuertemente recomendado. La evidencia de alta calidad mencionada en las GPCs se basa en los resultados del estudio CLEOPATRA. Por lo tanto, se comentará sobre este ensayo de manera más detallada más adelante. Por otro lado, en relación a las ETS, se observó que, si bien la ETS de NICE aún no ha sido publicado, tanto el SMC advice como lo mencionado en la página de NICE hacen referencia al alto costo del medicamento. De hecho, esa es la razón por la cual SMC no lo recomienda a pesar de haber sido evaluado por segunda vez bajo la modalidad de end-of-life treatment/ orphan medicine, en cuyo proceso suelen permitirse un umbral más alto en relación al costo y dar un mayor peso a los aportes de los paciente y clínicos. Asimismo, con respecto a la ETS en proceso de NICE, se menciona que una de las razones por las cuales se detuvo su elaboración fue porque el tratamiento con pertuzumab resultaba no ser costo efectivo aun después de considerar el fármaco a costo cero. Existen cuatro escenarios en los que un fármaco puede ser considerado no costo-efectivo incluso a un costo cero, según la Unidad de Soporte de Decisión (DSU, por sus siglas en inglés) la cual provee recursos al NICE. El caso de pertuzumab, usado en combinación con trastuzumab y docetaxel, está incluido específicamente en el segundo escenario. El segundo escenario se da cuando el tratamiento retrasa de interés (en este caso pertuzumab en combinación con el tratamiento estándar de trastuzumab más docetaxel, retrasan la progresión de la enfermedad hacia un estado más severo. No obstante, el retraso de la progresión es dependiente del uso continuo de dicho tratamiento (valga la redundancia) hasta la progresión. Así, los QALY ganados gracias al retraso de progresión de la enfermedad podrían no sobrepasar el gasto asociado al incremento (en el tiempo) del uso del tratamiento. Por lo tanto, habría dos gastos asociado a la nueva tecnología (pertuzumab): 1) el gasto asociado a su administración, y 2) el asociado al incremento del uso del tratamiento estándar (i.e., trastuzumab más docetaxel) el cual tiene que ser administrado de forma conjunta a pertuzumab, ahora por un mayor periodo de tiempo, debido a que la adición de pertuzumab incrementa el tiempo de enfermedad libre de

progresión. Así a pesar de que pertuzumab tuviera un costo cero, el aumento en el tiempo del uso de la terapia estándar haría que el tratamiento de pertuzumab en combinación más terapia estándar no sea costo-efectivo.

En relación al ensayo CLEOPATRA, este es el único ensayo de fase III que evalúa la eficacia y seguridad de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin terapia sistémica previa, por lo tanto, es utilizado como evidencia principal tanto en las GPC como en las ETS revisadas. En dicho ensayo observamos que se demuestra una ganancia tanto en sobrevida libre de progresión como en sobrevida global. Con una diferencia en las medianas de sobrevida libre de progresión de alrededor de 6 meses y una disminución estadísticamente significativa en el riesgo instantáneo de progresión/muerte de 38%. Asimismo, la diferencia en las medianas de sobrevida global no pudo ser estimada debido a que no se alcanzó la mediana de sobrevida en el grupo que utilizó pertuzumab; sin embargo, en un análisis posterior a la ruptura del ciego, realizado en la población por intención a tratar, se replicó el análisis de sobrevida global. En dicho análisis se observó una diferencia de alrededor de 16 meses, con una disminución estadísticamente significativa en el riesgo instantáneo de muerte de 32%. De igual modo se observó que los perfiles de toxicidad fueron bastante similares para todos los eventos evaluados, tanto de todos los grados de severidad como de grado 3 a más. Asimismo, el porcentaje de pacientes que discontinuaron con el tratamiento fue el mismo y las muertes asociadas a razones de seguridad fueron de 7 para el grupo con pertuzumab y de 11 para el grupo placebo. Por último, también se evaluó calidad de vida y se observó que esta era similar en ambos grupos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en la disminución del índice de desenlace del estado físico, funcional y de mama; ni en relación a los síntomas de deterioro específicos para cáncer de mama.

Es de notar que este ensayo tiene bajo riesgo de sesgo al ser doble ciego y controlado con placebo. Además, en relación al desenlace de sobrevida libre de progresión este fue realizado de manera independiente, asegurando aún más que el riesgo de sesgo fuera muy bajo. En relación al desenlace de sobrevida global, si bien se realizó dos análisis interinos, esto fue tomado en consideración a la hora de calcular el alfa con la finalidad de evitar aumentar el error tipo I, de igual manera esto también fue considerado a la hora de establecer los límites de finalización del desenlace. Así, en el segundo análisis interino se decide parar el ensayo ya que se encuentra un claro beneficio en el grupo con pertuzumab en relación al grupo con placebo. Para desenlaces como calidad de vida y eventos adversos, el hecho de que el ensayo fuera doblemente ciego, jugó un papel importante en relación al posible riesgo de sesgo que suponen dichos desenlaces; ya que el hecho de que sea doble ciego supone que ni el investigador que recolecta la data ni el paciente tienen conocimiento de la intervención

recibida. Es de notar que se menciona que el financiador tuvo acceso al análisis de datos y por tratarse de un estudio doble ciego y no triple ciego (donde en analista podría tener conocimiento de los grupos de intervención) podría haber un riesgo de sesgo. Sin embargo, todas las características mencionadas previamente hacen que el ensayo sea de alta calidad. La alta calidad sumada al hecho de que en el desenlace duro de sobrevida global se haya observado una diferencias importante y significativa beneficiando el grupo que recibió pertuzumab, suponen una evidencia importante en relación a su uso.

Adicionalmente, es necesario considerar que en los ensayos truncados existe la posibilidad de una sobreestimación del efecto observado; según la revisión sistemática de Bassler et al., 2010 (14), la diferencia del riesgo relativo entre los ensayos truncados y los no truncados sería de aproximadamente 20%. Si extrapolamos dicha diferencia al riesgo instantáneo (HR) estimado en el segundo análisis interino de CLEOPATRA, en vez de un HR de 0.66, tendríamos un HR de 0.86; el cual seguiría siendo clínicamente relevante. Asimismo, los resultados obtenidos luego de finalizado el seguimiento (dos años luego del segundo análisis interino), reportados en Swain et al. , 2015, indican que el HR seguirá siendo estadísticamente significativo (HR: 0.68; IC95%: 0.56-0.84; valor $p < 0.001$) con una diferencia en las medianas de sobrevida de aproximadamente 16 meses (mediana de sobrevida de 56.5 meses; IC95%49.3-no alcanzado vs 40.8 meses; IC95%35.8-48.3) favoreciendo al grupo de pertuzumab. Asimismo, es de notar que luego del segundo análisis interino, como se menciona previamente, los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir pertuzumab. A pesar de ello, el análisis presentado continúa siendo en la población por intención a tratar, lo cual quiere decir que se comparó a los pacientes que en un inicio fueron asignados al grupo placebo en relación a los pacientes asignados en un inicio al grupo con pertuzumab. Debido al traspaso de placebo a pertuzumab, se esperaría que la diferencia entre ambos grupos se diluyera. Sin embargo, se sigue observando una diferencia bastante importante, favoreciendo al grupo de pertuzumab, tanto en el riesgo instantáneo (HR) como en la diferencia de las medianas. Es decir, que a pesar de que pudiese existir una sobreestimación del efecto estimado en el segundo análisis interino a causa del azar proveniente de un análisis de data inmadura, éste no solo seguiría siendo clínicamente significativo, sino que además estaría respaldada por el considerable beneficio que se continúa observando al final del seguimiento (2 años después).

Por otro lado, como se hizo notar en las ETS mencionadas (tanto en la que aún no se publica del NICE como en el SMC advice) el costo del medicamento es elevado, más aún por este estar asociado a trastuzumab, el cual también tiene un costo considerable, haciendo que al régimen de trastuzumab más docetaxel se le sume aproximadamente 170,188 soles anuales por paciente (considerando una apoya de pertuzumab cada tres semanas por el periodo de un año). Por lo tanto, es de suma necesidad que la presente evaluación de tecnología se recomienda realizar en el

futuro estudios de costo-efectividad con datos contextualizados al sistema de salud de EsSalud. Así, se tomará en cuenta la información de costo efectividad y de los datos obtenidos por los pacientes que reciban este medicamento, con la finalidad de reevaluar la aprobación de este medicamento al finalizar el periodo de vigencia del presente dictamen preliminar.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica publicada hasta diciembre 2016 en relación al uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo como una alternativa de tratamiento de primera línea más eficaz y segura que trastuzumab en combinación con docetaxel.
- En la actualidad el petitorio farmacológico de EsSalud incluye el uso de trastuzumab y docetaxel como alternativas de tratamiento para el cáncer de mama HER2 positivo; los cuales que han probado ser eficaces y presentar perfiles de toxicidad aceptables para el tratamiento de dicha condición. Sin embargo, la mayoría de pacientes desarrolla resistencia e inclusive algunos de dichos pacientes presentan resistencia primaria al tratamiento con trastuzumab. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar nuevas tecnologías desarrolladas a mejorar la eficacia de trastuzumab, tales como la adición de pertuzumab.
- A la fecha existe un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego (CLEOPATRA) que supone la mejor evidencia disponible en relación a la pregunta PICO de interés, ayudando a responderla de manera precisa. Este ensayo se considera de alta calidad y ha demostrado importantes diferencias en desenlaces duros como sobrevida global, observándose diferencias de hasta 16 meses de sobrevida. Adicionalmente, no se ha encontrado diferencias significativas en relación a la calidad de vida o eventos adversos, denotando un perfil de toxicidad bastante similar al de trastuzumab en combinación con docetaxel.
- No obstante, debido al elevado costo de la adición de pertuzumab al tratamiento combinado de trastuzumab y docetaxel, se debe realizar un análisis farmacoeconómico para así poder conocer si este medicamento es costo-efectivo para el sistema de salud de EsSalud, con la finalidad de reevaluar la aprobación de este medicamento al finalizar el periodo de vigencia del presente dictamen preliminar.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de dos años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, sin tratamiento sistémico previo, según lo establecido en el anexo 1.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con pertuzumab, el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente

1. Sobrevida global
2. Evaluación del tumor según RECIST
3. Calidad de vida
4. Eventos adversos según la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" del Instituto Nacional del Cáncer.

Asimismo, también se recomienda realizar un estudio de costo-efectividad al terminar la vigencia del presente dictamen preliminar.

.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2013). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia: Sistema de Seguridad Social.
2. IETSI-EsSalud. (2016) Uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzando en pacientes con receptores HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2015. Lima, Perú.
3. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. (2015). Guía GEICAM de práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid, España: GEICAM.
4. Gradishar, W. J.. (2013). Emerging approaches for treating HER2-positive metastatic breast cancer beyond trastuzumab. *Annals of Oncology*, 24, 2492–2500.
5. Baselga, J et al. (2012). Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of medicine*, 366, 109-119.
6. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2015). Perjeta: EPAR summary for the public. 08 de Septiembre de 2016, de European Medicines Agency (EMA) Sitio web: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf
7. U.S Food and Drug Administration. (2012). Highlights of prescribing information. PERJETA (pertuzumab). Inyección, for intravenous use. 08 de septiembre de 2016, de FDA Sitio web: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409lbl.pdf
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas . (2016). Registro Sanitario del Compuesto activo Pertuzumab . 09 de Septiembre de 2016, de DIGEMID Sitio web: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00938%20%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE00938%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLOGICO%20%20&varx=)
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas . (2016). Observatorio de productos farmacéuticos -Sistema Nacional de Información de Precios: Pertuzumab. 09 de Septiembre de 2016, de DIGEMID Sitio web: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/FichaProducto.aspx?idp=35182&ide=0018167>

10. Instituto Nacional para la Salud y Cuidado de Excelencia - NICE. (2014). Assessing technologies that are not cost-effective at a zero price . 29 de septiembre de 2016, de NICE Sitio web: [http://www.nicedsu.org.uk/Not-costeffective-at-0\(2973292\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Not-costeffective-at-0(2973292).htm)
11. National Comprehensive Cancer Network. (2016). National Comprehensive Cancer Network -NCCN version 2.2016 – Breast Cancer. Washington, EEUU: NCCN.
12. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE-Fedosalud.. (2013). Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (COLCIENCIAS).
13. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama -GEICAM. (2015). Guía GEICAM de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid, España: GEICAM.
14. Swain, SM et al. (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 372, 724-34.
15. Baselga, J. Swain, S. (2012). CLEOPATRA: A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Clinical Breast Cancer, 10, 489-491.
16. Cortés, J et al. (2013). Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Annals of Oncology 24: 2630–2635

ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir pertuzumab debe cumplir con los siguientes criterios (acreditados por el médico oncólogo tratante al momento de solicitar la aprobación al Comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Cáncer de mama HER2 positivo metastásico sin tratamiento anti HER2 sistémico previo.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento	Hasta progresión de enfermedad clínica o imagenológicamente demostrada o toxicidad limitante.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir	<p>El médico solicitante deberá acreditar las siguientes condiciones clínicas en el paciente tributario a recibir tratamiento con Pertuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal infiltrante de mama confirmado por histología o citología - HER2 positivo confirmado por Inmunohistoquímica (IHC HER2 +++/+++) o por Hibridación Fluorescente in Situ - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor o igual al 55% - Evidenciar ausencia de metástasis a nivel del sistema nervioso central - ECOG 0 a 1. - Adecuada función hematológica, renal y hepática. - No haber tenido exposición previa a trastuzumab en los últimos 12 meses. (ya sea como tratamiento adyuvante o como neoadyuvante) - No haber tenido exposición a antraciclina (dosis

	<p>máxima permitida de doxorubicina 360mg/m², epirrubicina 720mg/m², mitoxantrona 120mg/m², idanrubicina 90mg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - No tener antecedentes de cualquier otra neoplasia dentro de los últimos cinco años (a excepción de carcinoma in situ de cérvix o carcinoma basocelular de piel). - No contar con una condición clínica relevante que impida el uso de quimioterapia, trastuzumab o pertuzumab.
<p>Presentar información adicional documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resultado de Estudio de HER2 de una antigüedad no mayor a seis meses - Hemograma - Pruebas de Función Hepática y renal - Tomografía o resonancia magnética nuclear del tumor (evaluación RECIST) - Sustento radiológico, clínico, histopatológico de enfermedad metastásica - ECOG - Eventos adversos según la Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Ecocardiografía que demuestre fracción de eyección mayor a 55%
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios radiológicos de respuesta al tratamiento según criterios RECIST - ECOG - Eventos adversos según CTCAE - Evaluación trimestral ecocardiográfica que acredite una fracción de eyección - Hemograma - Pruebas de Función Hepática y renal