



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Medicamento | :Trastuzumab 440mginyectable |
| Indicación/Condición Clínica | :Cáncer de mama HER 2+ (adyuvancia) |

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El cáncer de mama puede definirse como la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células pertenecientes a distintos tejidos de una glándula mamaria. La etiología del cáncer de mama es aún hoy desconocida, no obstante se conoce que las hormonas, factores genéticos y ambientales desempeñan un importante papel en su aparición y desarrollo.

El oncogén HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), también conocido como c-erbB2, se encuentra localizado en el cromosoma 17q21.1 y codifica una proteína transmembrana de 18kD con actividad tirosinquinasa, que presenta una homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1)¹.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humano que se produce mediante una línea celular de ovario de hámster chino, obtenida mediante ingeniería genética. Es un agente activo en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama con sobreexposición de HER-2, un grupo de pacientes que representa algo más del 10% del total y cuyos tumores se caracterizan por una biología especialmente agresiva².

El principal problema clínico del trastuzumab es su cardiotoxicidad cuando se combina con antraciclinas. Por ello, se recomienda extremar la precaución si se administran ambos fármacos concomitantemente, y tener en cuenta la posibilidad de que el trastuzumab induzca cardiotoxicidad en pacientes expuestos previamente a antraciclinas³.

2.1 EFICACIA

- FDA⁴:
 - Cáncer de mama metastásico en pacientes cuyos tumores sobreexpresen factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) en monoterapia o en combinación con quimioterapia.
 - Cáncer de mama precoz asociado a doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel, en pacientes con nódulos positivos y con sobreexpresión de HER2.

¹Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. JAMA 2004; 291(16):1972-1977.

² Carretero M. Trastuzumab. Estructura del anticuerpo monoclonal anti-HER2 humaniza. OFFARM Vol 21 Núm 7 2002 124-126

³ ONCAMI (Oncólogos Asociados Investigadores) Estudio Oncamiabc0408TCH Estudio con trastuzumab, carboplatino y docetaxel como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. Febrero 2009

⁴Food and Drug Administration (FDA). HERCEPTIN® (Trastuzumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2013. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



- EMEA⁵:

➤ Cáncer de mama

- Cáncer de mama metastásico (CMM): indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo:
 - En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos 2 regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
 - En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
 - En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
 - En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

- Cáncer de mama precoz (CMP): indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con HER2 positivo:
 - Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
 - Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
 - En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
 - En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores >2cm de diámetro.

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

➤ Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Trastuzumab debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado.

⁵European Medicines Agency (EMA). HERCEPTIN® (Trastuzumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

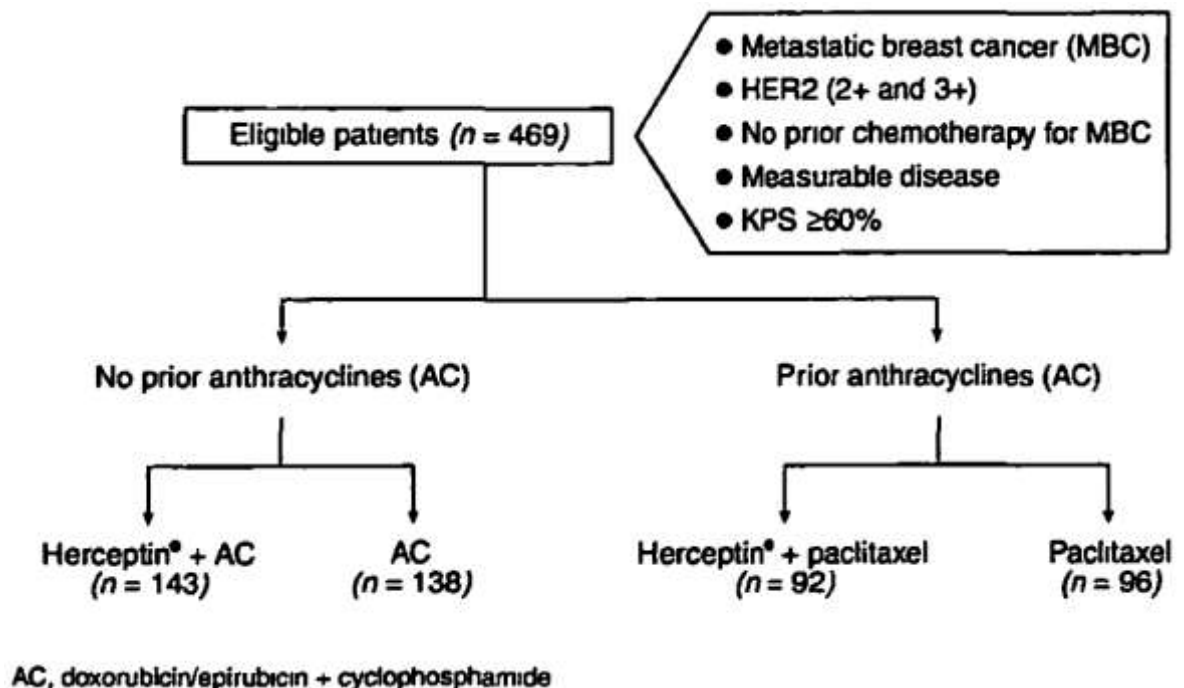


- Hiermann (2001), realizó un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto, cuyo objetivo fue comparar trastuzumab vs quimioterapia como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Los pacientes fueron randomizados en 4 grupos:
 - Doxorubicina + ciclofosfamida
 - Doxorubicina + ciclofosfamida + trastuzumab
 - Paclitaxel
 - Paclitaxel + trastuzumab

Al principio este estudio fue planteado como doble ciego, pero tras reclutar 97 pacientes se cambió el protocolo a abierto, por la dificultad de reclutar mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresen HER2 y que no hubiesen recibido previamente antraciclinas. Además algunos pacientes presentaron reticencia a utilizar placebo.

Los resultados indican que la supervivencia fue mayor en el brazo que recibió trastuzumab + doxorubicina + ciclofosfamida que en el de doxorubicina + ciclofosfamida solo (26.8 meses frente a 22.8 meses) y en el brazo paclitaxel + trastuzumab mayor que en el de paclitaxel solo (22.1 meses frente a 18.4 meses).

La variable principal tiempo hasta la progresión de enfermedad, fue significativamente mayor en el grupo trastuzumab + doxorubicina + ciclofosfamida que en el de doxorubicina + ciclofosfamida solo (8.1 meses frente a 6.1 meses) y en paclitaxel + trastuzumab frente a paclitaxel solo (6.9 meses frente a 3 meses). Los pacientes responden mejor cuando más expresen HER2 (3+).





Efficacy of trastuzumab when given in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer.

| | Trastuzumab + AC (n = 143) | AC alone (n = 138) | Trastuzumab + paclitaxel (n = 92) | Paclitaxel alone (n = 96) | Herceptin® + chemotherapy (n = 235) | Chemotherapy alone (n = 234) |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Median TTP (months) | 8.1 (P = 0.0003) | 6.1 | 6.9 (P = 0.0001) | 3.0 | 7.6 (P = 0.0001) | 4.6 |
| Response rate (%) | 52 (P = 0.1038) | 43 | 42 (P < 0.0001) | 16 | 49 (P = 0.0002) | 32 |
| Median duration of response (months) | 9.1 (P = 0.0025) | 6.5 | 11.0 (P = 0.0001) | 4.4 | 9.3 (P = 0.0001) | 5.9 |
| Median TTF (months) | 7.2 (P = 0.0009) | 5.6 | 5.8 (P = 0.0001) | 2.9 | 6.9 (P = 0.0001) | 4.5 |
| One-year survival (%) | 83 (P = 0.0415) | 72 | 72 (P = 0.0975) | 60 | 78 (P = 0.0080) | 67 |

Abbreviations: AC – anthracyclines (doxorubicin or epirubicin + cyclophosphamide); TTP – time to disease progression; TTF – time to treatment failure.

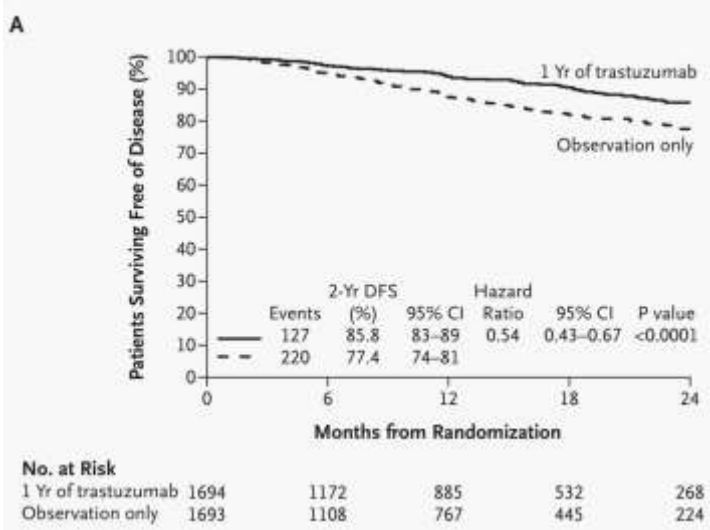
- Piccart-Gebhart⁶ et al. Realizaron un ensayo internacional (HERA), multicéntrico y aleatorizado en el que se compara la administración de trastuzumab cada 3 semanas durante 1 ó 2 años en 1694 pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 y con o sin afectación ganglionar que había completado la terapia locorregional y habían recibido al menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. El estudio solo comunica los resultados de la comparación del tratamiento con trastuzumab durante 1 año. Resultados: Mediana de seguimiento de 1 año. Se observaron 347 acontecimientos, 127 en el grupo tratado con trastuzumab y 220 en el grupo control (7.5% vs 13.0%). La razón de riesgo para un acontecimiento en el grupo tratado con trastuzumab, en comparación con el sometido a observación fue de 0.54 (IC95% 0.43 – 0.67) lo que supone un beneficio absoluto en la supervivencia sin enfermedad a los 2 años de 8.4 puntos porcentuales. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la supervivencia global, 29 fallecidos con trastuzumab frente a 37 con la de observación (1.7% vs 2.2%).

⁶Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith L, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659-72

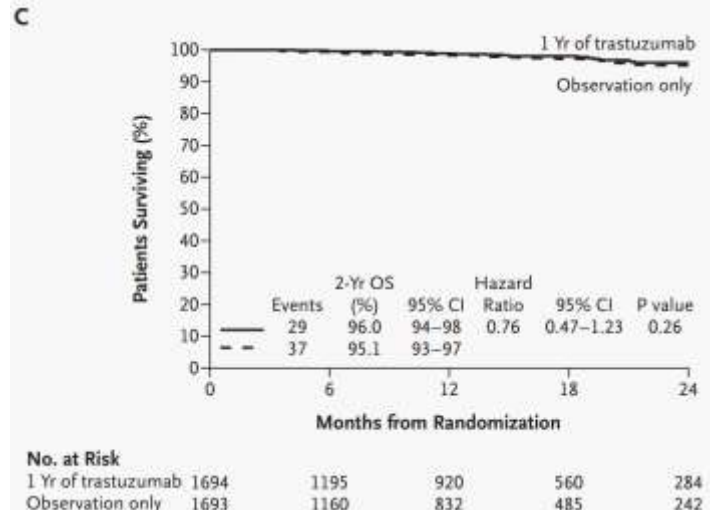
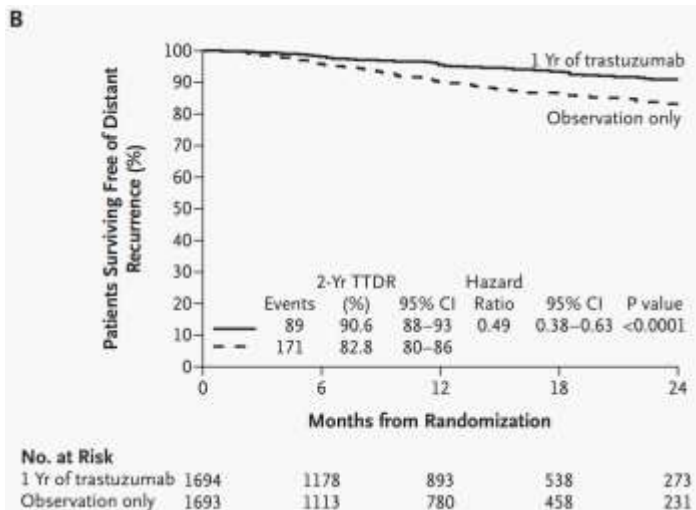


Table 3. Efficacy End-Point Events (Intention-to-Treat Groups).

| Event | 1 Yr of Observation | |
|--|----------------------|----------------------|
| | Trastuzumab (N=1694) | Observation (N=1693) |
| | no. (%) | |
| Disease-free–survival events | | |
| Any recurrence, second primary event, or death without prior recurrence* | 127 (7.5) | 220 (13.0) |
| Local recurrence | 17 (1.0) | 37 (2.2) |
| Regional recurrence | 10 (0.6) | 13 (0.8) |
| Distant recurrence (site) | 85 (5.0) | 154 (9.1) |
| Soft tissue | 6 (0.3) | 19 (1.1) |
| Skeletal | 24 (1.4) | 38 (2.2) |
| Central nervous system | 21 (1.2) | 15 (0.9) |
| Other visceral site | 34 (2.0) | 82 (4.8) |
| Contralateral breast cancer | 6 (0.4) | 7 (0.4) |
| Second nonbreast malignant disease | 3 (0.2) | 6 (0.4) |
| Death without prior recurrence | 6 (0.4) | 3 (0.2) |
| Death | | |
| From any cause | 29 (1.7) | 37 (2.2) |
| Breast-cancer related | 23 (1.4) | 34 (2.0) |
| Without cancer event | 6 (0.4) | 3 (0.2) |
| Cardiac failure | 0 | 1 (0.1) |
| Cerebral hemorrhage | 1 (0.1) | 0 |
| Cerebrovascular accident | 1 (0.1) | 0 |
| Other cause | 2 (0.1) | 1 (0.1) |
| Unknown cause | 2 (0.1) | 1 (0.1) |



Curvas Kaplan-Meier muestran la supervivencia sin enfermedad (A), supervivencia libre de recurrencia a distancia (Panel B) y la supervivencia general (Panel C).

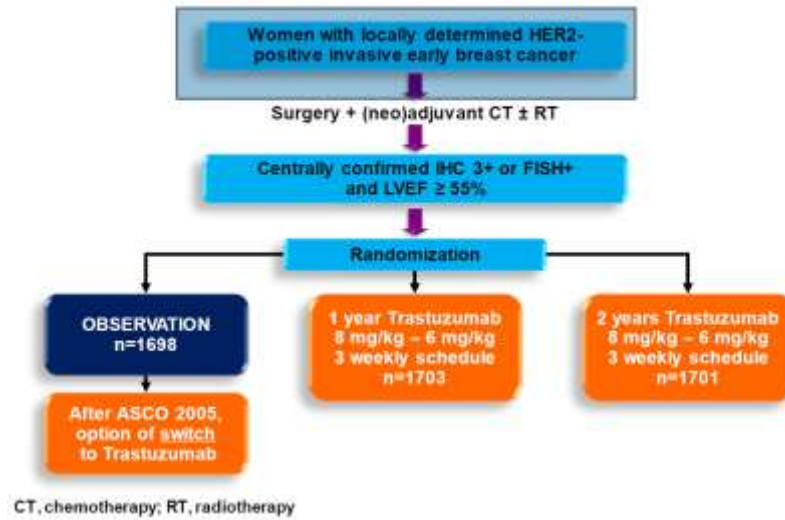


- En el Congreso ESMO 2012⁷ de la Sociedad Europea de Oncología Médica de Viena, se presentaron los resultados actualizados del estudio HERA. Al 12 de abril del 2012, el índice de riesgo no ajustado de las pacientes con recaída en el grupo de 2 años de tratamiento frente a las que recibieron el fármaco durante 1 año fue de 0.99 (IC 95% 0.85-1.14 p=0.8588), con una supervivencia global similar en ambos grupos durante el seguimiento de 8 años.

⁷ ESMO: European Society for Medical Oncology [Internet] Switzerland: European Society for Medical Oncology 2013. Updated results of HERA study: Extending trastuzumab for 2 years does not improve outcomes versus 1-year treatment; 2012 Oct 01 [cited 2013 Abr 01]; [about 1 screens]. Available from: [http://www.esmo.org /no_cache/view-news.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1672&tx_ttnews%5BbackPid%5D=585](http://www.esmo.org/no_cache/view-news.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1672&tx_ttnews%5BbackPid%5D=585)

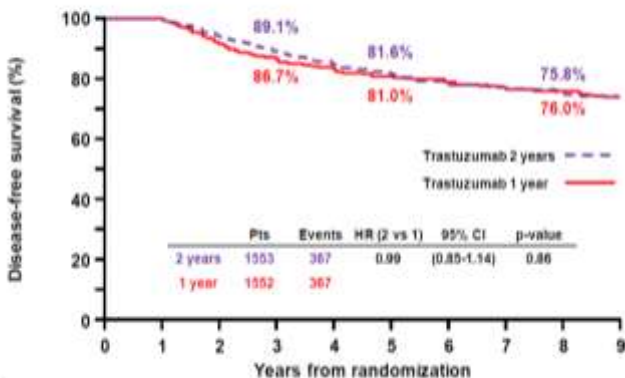


HERA TRIAL DESIGN ACCRUAL 2001 – 2005 (N=5102)



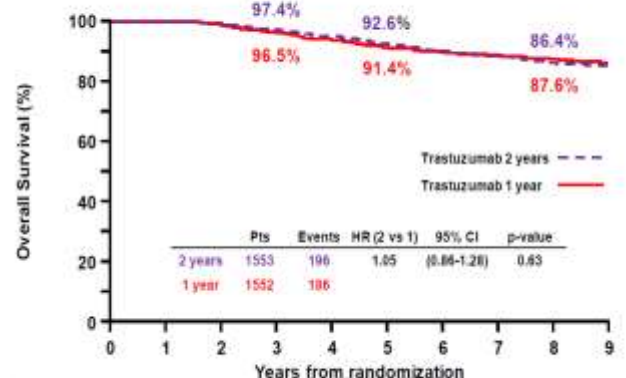
| Variable de valoración | Herceptin 1 año frente a observación* | Herceptin 1 año frente a 2 años** |
|-------------------------------------|--|--|
| Supervivencia sin enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> HR = 0,76, $p < 0,0001$ Reducción del 24% del riesgo de recidiva de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> HR = 0,99, $p = 0,86$ Ninguna diferencia |
| Supervivencia global | <ul style="list-style-type: none"> HR = 0,76, $p = 0,0005$ Reducción del 24% del riesgo de muerte | <ul style="list-style-type: none"> HR = 1,05, $p = 0,63$ Ninguna diferencia |

DFS FOR 2 YEARS VS. 1 YEAR TRASTUZUMAB AT 8 YRS MFU



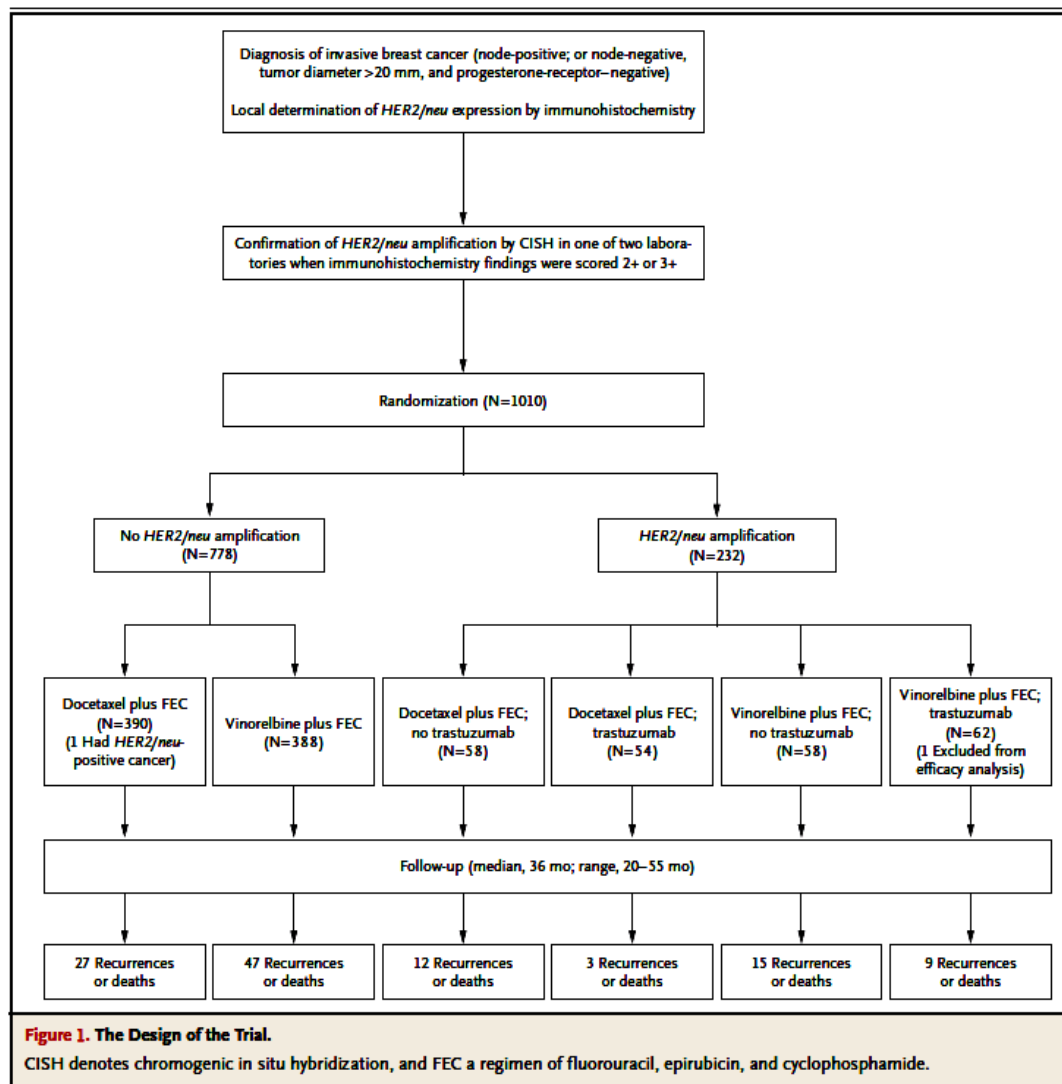
| No. at risk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Trastuzumab 2 years | 1553 | 1553 | 1442 | 1361 | 1292 | 1223 | 1153 | 1091 | 633 | 194 |
| Trastuzumab 1 year | 1552 | 1552 | 1413 | 1319 | 1285 | 1214 | 1185 | 1071 | 649 | 205 |

OS FOR 2 YEARS VS. 1 YEAR TRASTUZUMAB AT 8 YRS MFU



| No. at risk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Trastuzumab 2 years | 1553 | 1553 | 1525 | 1485 | 1438 | 1382 | 1317 | 1193 | 708 | 268 |
| Trastuzumab 1 year | 1552 | 1552 | 1513 | 1461 | 1413 | 1364 | 1329 | 1218 | 732 | 225 |

- Joensuu et al⁸. Realizaron un estudio (FinHer) con el fin de comparar docetaxel vs vinorelbina para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama en estadio temprano. Se asignaron aleatoriamente a 1010 mujeres que padecían cáncer con afectación ganglionar axial o sin afectación pero de alto riesgo a recibir 3 ciclos de docetaxel o vinorelbina, seguidos de 3 ciclos de fluorouracilo, pirubicina y ciclofosfamida. En 232 mujeres que presentaban tumores con sobreexpresión del gen HER2/neu fueron también asignadas a recibir o no, 9 perfusiones semanales de trastuzumab. La variable principal fue la supervivencia libre de recidivas. Resultados: La supervivencia libre de recidivas a los 3 años fue mejor con docetaxel que con vinorelbina (91% frente a 86%), pero la supervivencia global fue similar en los dos grupos. Del grupo de pacientes que presentaban tumores con resultados positivos para el gen HER2/neu, en las que recibieron trastuzumab se observó una mayor supervivencia libre de recidivas a los 3 años que en las que no recibieron el anticuerpo (89% frente al 78%, razón de riesgo para las recidivas o la muerte 0.42 (IC95% 0.21-0.83 p=0.01). Los investigadores concluyeron que el tratamiento adyuvante con docetaxel, en comparación con vinorelbina, mejora la supervivencia libre de recidivas en las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. Un ciclo corto de trastuzumab administrado de forma concomitante con docetaxel o vinorelbina es eficaz en las mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión del gen HER2/neu.



⁸Joensuu H et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):809-20.

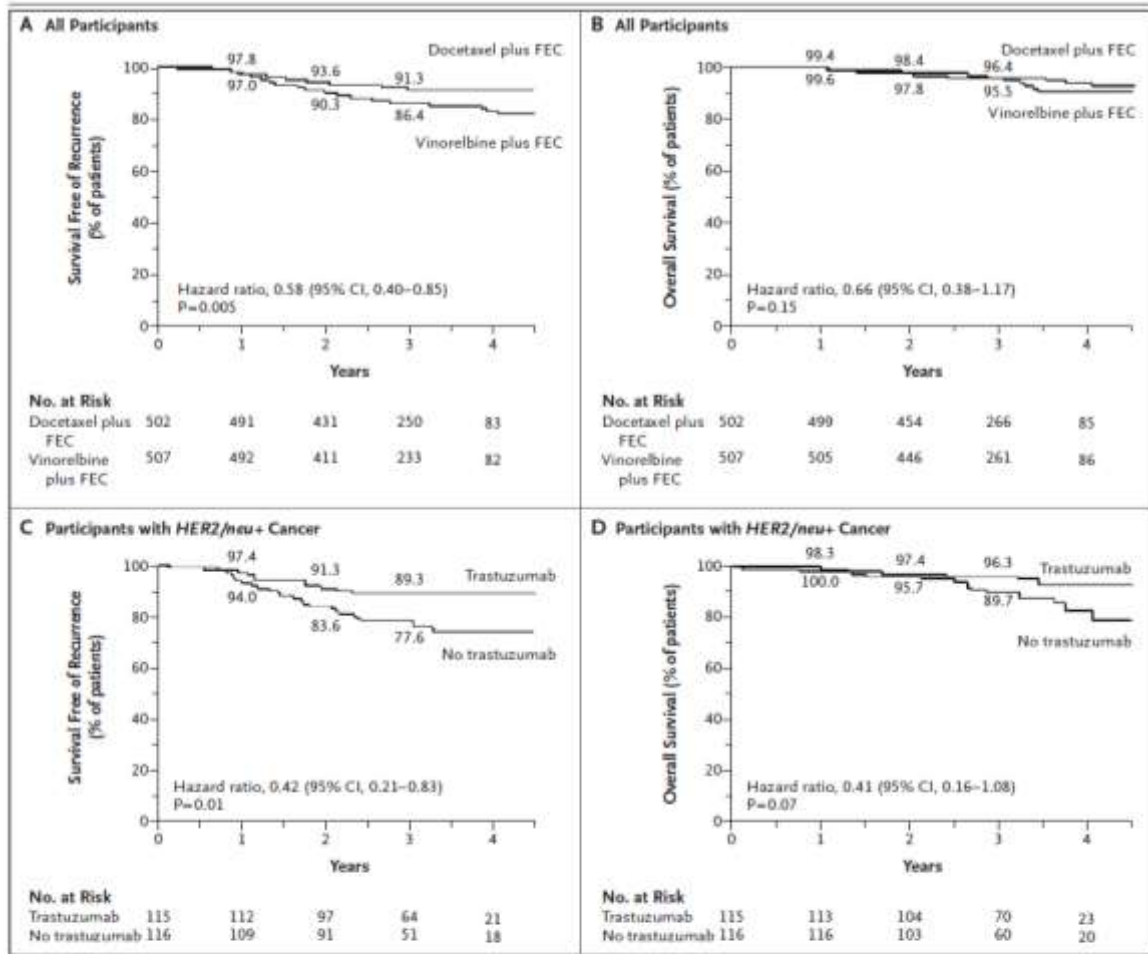
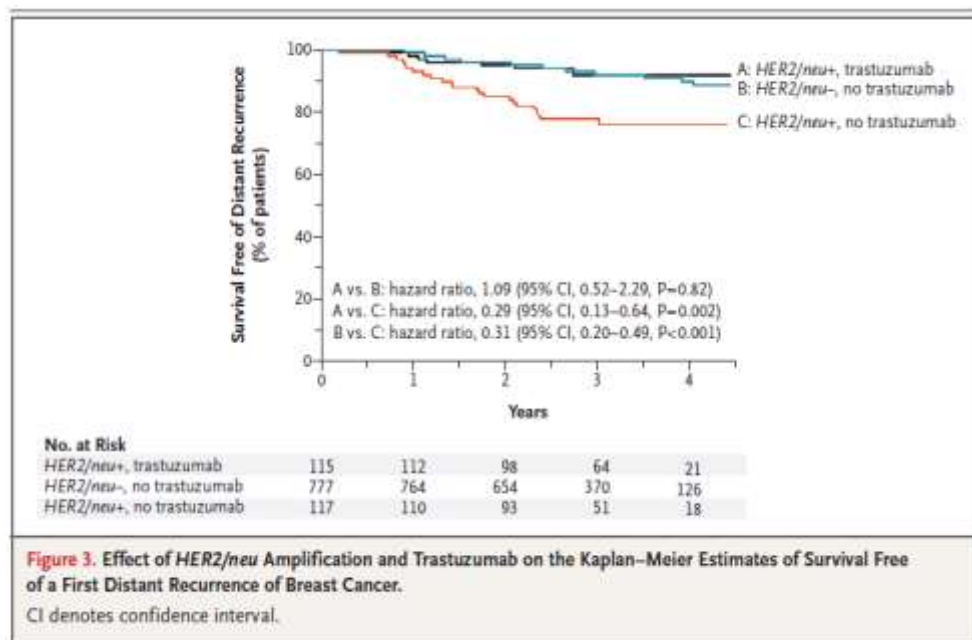


Figure 2. Effects of Single-Agent Docetaxel or Vinorelbine and of Trastuzumab on the Kaplan–Meier Estimates of Recurrence-free Survival (Panels A and C) and Overall Survival (Panels B and D) among Women with Breast Cancer.

One-, two-, and three-year survival data are shown. Hazard ratios are for recurrence or death (Panel A) or for death (Panel B) in the docetaxel group as compared with the vinorelbine group and, among women with HER2/neu-positive cancer, for recurrence or death (Panel C) or for death (Panel D) in the group that received trastuzumab as compared with the group that did not receive trastuzumab. FEC denotes a regimen of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, and CI confidence interval.





- Romond⁹ et al. Realizaron un meta-análisis con resultados combinados de 2 ensayos en los que se comparó la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab en mujeres operadas de cáncer de mama HER2 positivo.
El ensayo B-31 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, comparó doxorubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel cada 3 semanas (grupo 1) con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab dado junto a paclitaxel (grupo 2).
El ensayo N9831 del North Central Cancer Treatment Group, comparó doxorubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal (grupo A), con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab iniciado concomitantemente con paclitaxel (grupo C).
Se modificaron los estudios para incluir un análisis conjunto que comparaba los grupos 1 y A (grupo control = 1679) con los grupos 2 y C (grupo de intervención con trastuzumab = 1672). El grupo B fue excluido porque trastuzumab no se había administrado simultáneamente con paclitaxel.
Resultados:
En marzo del 2005 se había comunicado 394 acontecimientos (recidiva, un segundo cáncer primario o fallecimiento antes de la recidiva), lo cual hizo que se iniciara el primer análisis provisional programado. De esos acontecimientos, 133 se produjeron en el grupo tratado con trastuzumab y 261 en el grupo de control (HR=0.48; p=0.0001). Hubo aproximadamente un tercio menos de muertes en el grupo de trastuzumab que en el grupo control (92 vs 62; HR=0.67; IC 95% 0.48-0.93).
La diferencia absoluta en cuanto a la supervivencia sin enfermedad entre el grupo tratado con trastuzumab y el grupo de control fue de 12% a los 3 años. En tratamiento con trastuzumab se asoció con una reducción del 33% en el riesgo de muerte.

⁹Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al.. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer The New England Journal of Medicine (N Engl J Med) 20 de octubre 2005 Volumen 353 nº 16 página(s) 1673-84

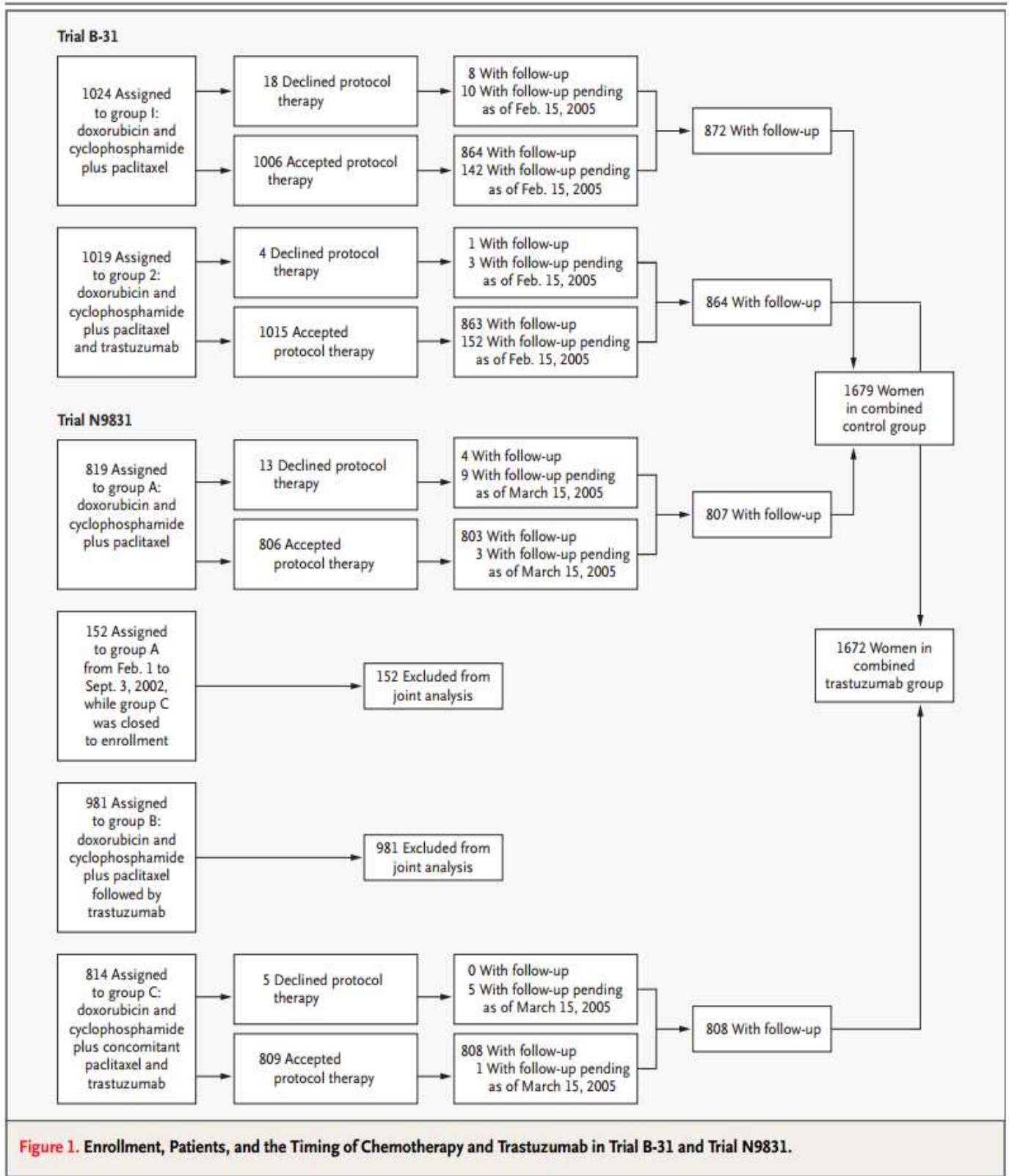
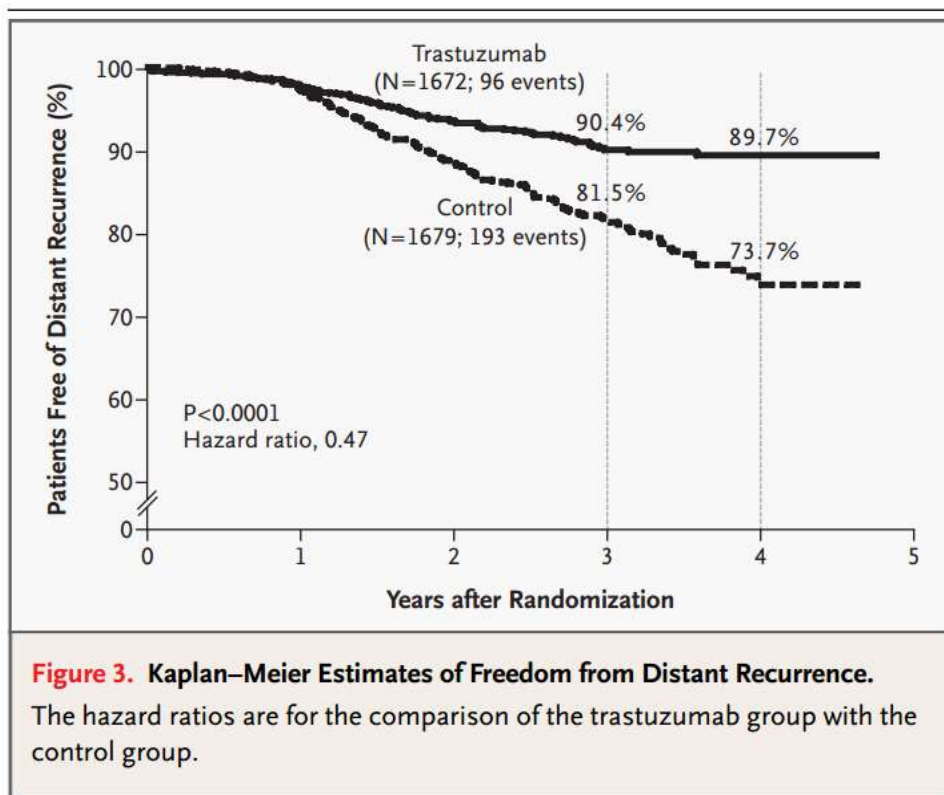
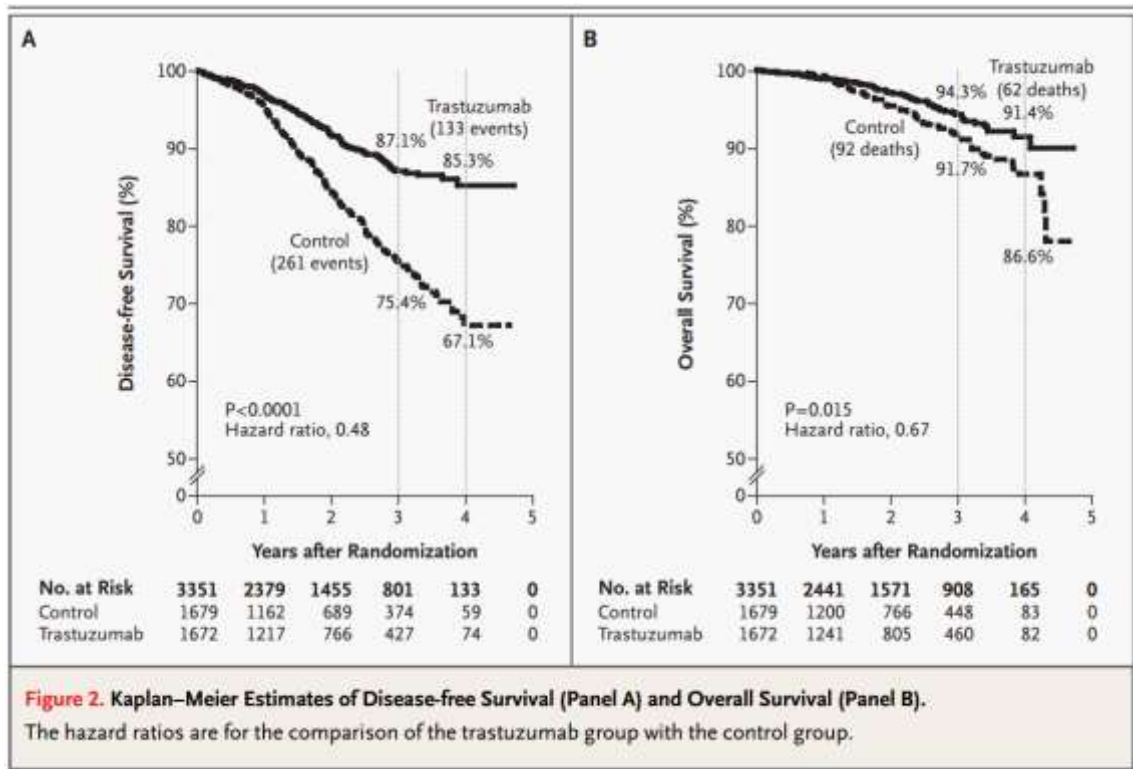


Figure 1. Enrollment, Patients, and the Timing of Chemotherapy and Trastuzumab in Trial B-31 and Trial N9831.





- A 3.9 años de seguimiento del estudio de Romond¹⁰, sigue habiendo una reducción en la tasa de eventos de supervivencia libre de enfermedad a favor del grupo que contiene trastuzumab. Así mismo, existe una reducción del 39% en la tasa de muerte a favor del brazo que contiene trastuzumab. La supervivencia libre de enfermedad fue de 86% frente a 74%; HR=0.52 y la supervivencia global fue de 93% frente a 86%; HR=0.61.

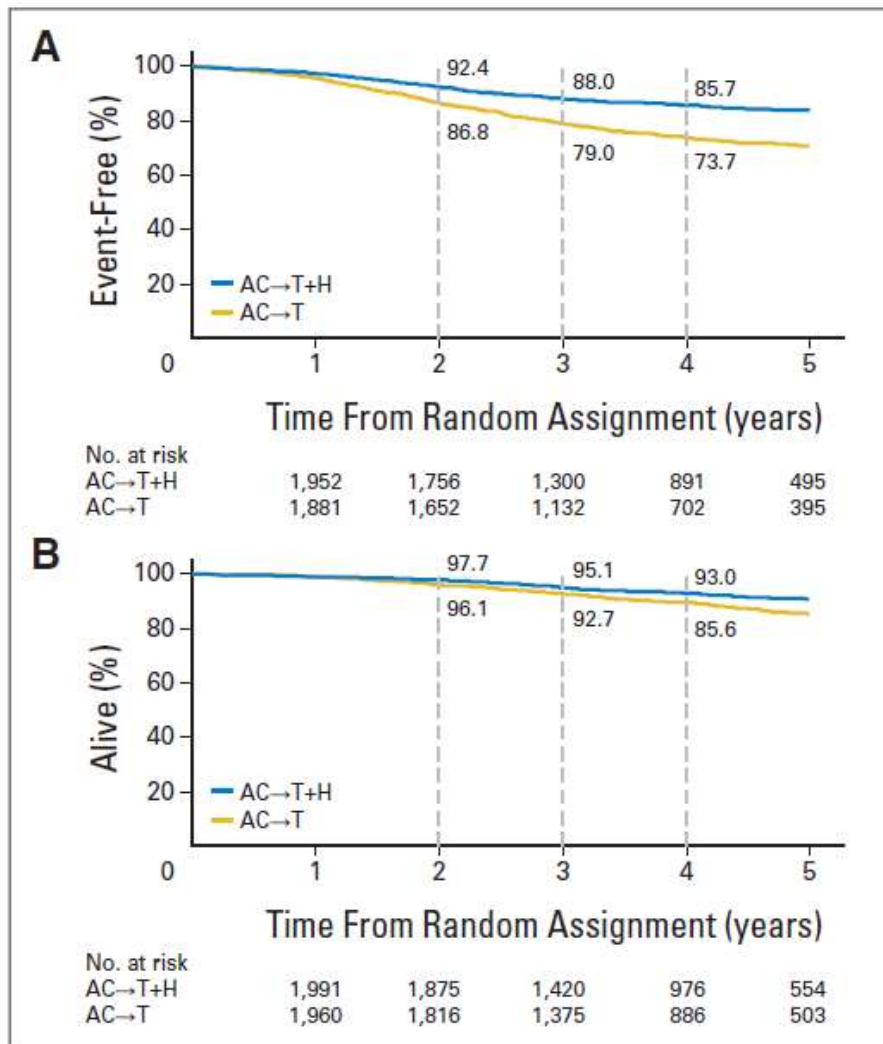


Fig 3. Kaplan-Meier estimates of (A) event-free survival and (B) overall survival. Disease events include local, regional, or distant recurrence; contralateral breast cancer; second primary cancers; or death as a result of any cause. Overall survival is measured from the time of study enrollment to last contact or death. AC, doxorubicin and cyclophosphamide; H, trastuzumab; T, paclitaxel.

¹⁰Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3366-73.



- Moja et al¹¹. Realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Se incluyeron 8 estudios que involucraron a 11991 pacientes. Los HR combinados para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) favoreció significativamente los regímenes que contenían trastuzumab (HR=0,66, IC95% 57 a 0,77; $p<0,00001$, y HR=0,60, IC95% 0,50 a 0,71, $p<0,00001$ respectivamente). La revisión indica que hay cierto riesgo de sesgo en los ensayos debido a la inadecuada ocultación de la asignación. Los análisis de sensibilidad realizados en la revisión no encontraron cambios en el tamaño del efecto relativo.

El hecho de que 3 ensayos interrumpieron de forma anticipada para el beneficio, plantearon preocupaciones. De todos modos evaluaron si estos ECA que interrumpieron de forma precoz para el beneficio dieron resultados diferentes a los que no lo hicieron, concluyendo que no se encontró ninguna diferencia estadística entre estos ensayos en términos de eficacia.

En 4 ensayos a los pacientes seleccionados se les dió la posibilidad de cambiar desde el brazo de control, en el que se asignaron inicialmente, hacia el grupo de trastuzumab. Los pacientes fueron cambiados en su mayoría por consideraciones éticas y cuando un análisis interino apoyo la hipótesis de la eficacia de trastuzumab. Las consecuencias de este cruce selectivo dieron problemas al analizar los datos e interpretar los resultados.

Los autores concluyen indicando que a pesar de algunas limitaciones de los estudios examinados, existe una fuerte evidencia de que el uso de trastuzumab en cáncer de mama incipiente y avanzado localmente:

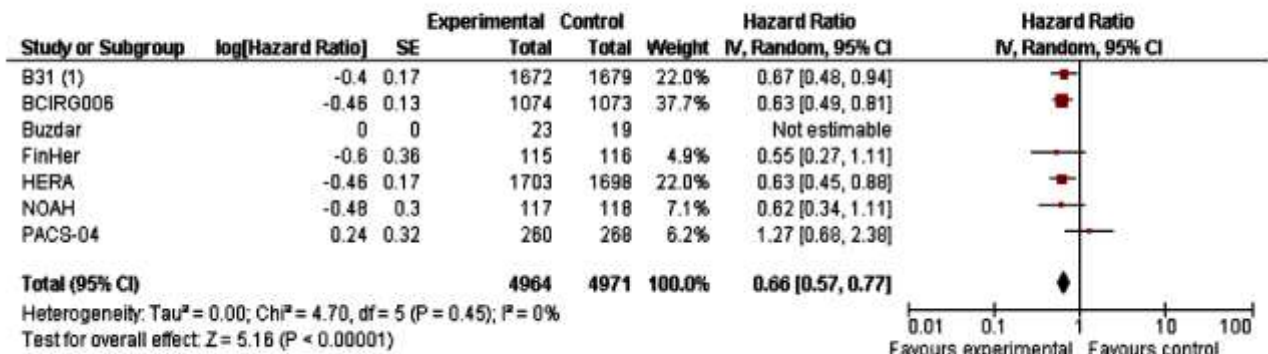
- a. Mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con HER2 positivo con moderado a alto riesgo de recurrencia.
- b. Aumenta la probabilidad de que algunas mujeres presenten efectos tóxicos cardíacos.

El hecho de que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva es mayor que el riesgo relativo de descenso de la fracción de eyección puede implicar que trastuzumab es más probable que cause graves resultados cardíacos. El uso de quimioterapia concomitante puede disminuir la fracción de eyección en el control, por lo que disminuiría la diferencia entre ambos grupos. Un año de trastuzumab es la atención estándar en base a la evidencia científica. Aunque esta revisión sistemática no proporciona evidencia definitiva de que los riesgos del aumento de insuficiencia cardíaca congestiva con una mayor administración de trastuzumab. Debido a la alta prevalencia de los tumores pequeños y enfermedades degenerativas en una población de pacientes ancianos; las mujeres y los médicos deben discutir las ventajas y desventajas entre los beneficios y la toxicidad cardíaca cuando se enfrenten ante la decisión sobre si debe iniciar el tratamiento con trastuzumab.

¹¹Moja L. et al Trastuzumab-containing regimens for early breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration 2012.

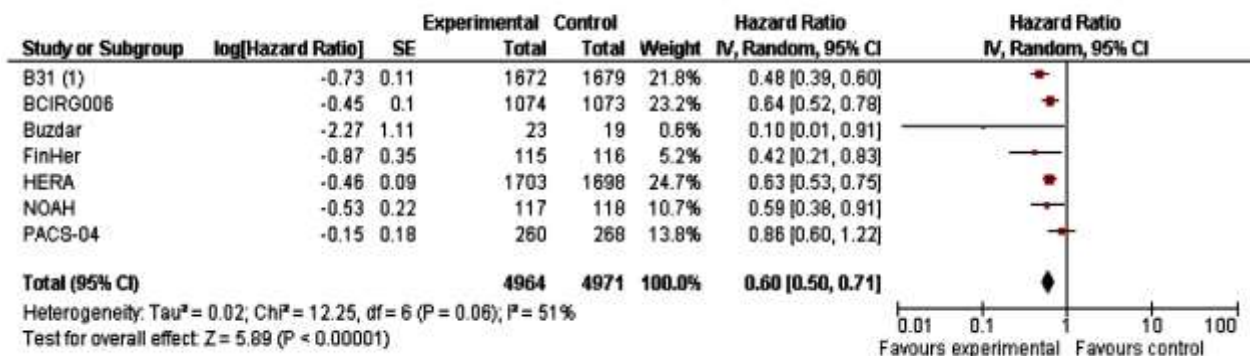


Overall survival: all studies.



(1) B31+N9831

Disease-free survival: all studies.



(1) B31+N9831

- Yin et al¹² realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados sobre el uso de trastuzumab en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama HER2 positivo, en los que se identificaron 6 estudios elegibles que evaluaban los beneficios de trastuzumab concurrente o secuencial con quimioterapia adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo. El análisis demostró que los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo obtienen un beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, recurrencia locoregional y recurrencia a distancia con adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante, pero tienen una mayor tasa de recidiva en el sistema nervioso central. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global o metástasis al sistema nervioso central entre la terapia secuencial y los brazos de observación. Los autores concluyen indicando que el meta-análisis confirma la eficacia de trastuzumab en el tratamiento adyuvante y proporciona apoyo indirecto para corroborar la superioridad del uso concurrente versus el uso secuencial de trastuzumab.

¹²Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21030



Characteristics of eligible studies included in the meta-analysis.

| Study | Median follow-up (months) | Treatment regimen per arm | Timing of trastuzumab initiation with respect to chemotherapy | Duration of trastuzumab administration (weeks) | Number of patients |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|--------------------|
| BCIRG 006 [10] | 65 | AC→D | - | - | 1073 |
| | | AC→D+T→T | concurrent | 52 | 1074 |
| | | D+Carbo+T→T | concurrent | 52 | 1075 |
| FinHer [13,14] | 62 | D/V→FEC | - | - | 116 |
| | | D/V+T→FEC | concurrent | 9 | 115 |
| HERA [7,11,12] | 48.4 | CT±RT→observation | - | - | 1698 |
| | | CT±RT→T×1 year | sequential | 52 | 1703 |
| | | CT±RT→T×2 years | sequential | 104 | 1701 |
| NCCTG N9831 [8,9] | 66 | AC→P | - | - | 1087 |
| | | AC→P+T→T | concurrent | 52 | 949 |
| | | AC→P→T | sequential | 52 | 1097 |
| NSABP B31 [9] | 28.8 | AC→P | - | - | 872 |
| | | AC→P+T→T | concurrent | 52 | 864 |
| PACS 04 [15] | 47 | FEC/ED±RT | - | - | 268 |
| | | FEC/ED±RT→T | sequential | 52 | 260 |

Abbreviations: BCIRG, Breast Cancer International Research Group; AC, doxorubicin and cyclophosphamide; D, docetaxel; T, trastuzumab; Carbo, carboplatin; FinHer, Finland Herceptin® study; V, vinorelbine; FEC, fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide; HERA, Herceptin® Adjuvant trial; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; P, paclitaxel; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; PACS, French Protocol Adjuvant dans le Cancer du Sein; ED, epirubicin and docetaxel.
doi:10.1371/journal.pone.0021030.t001

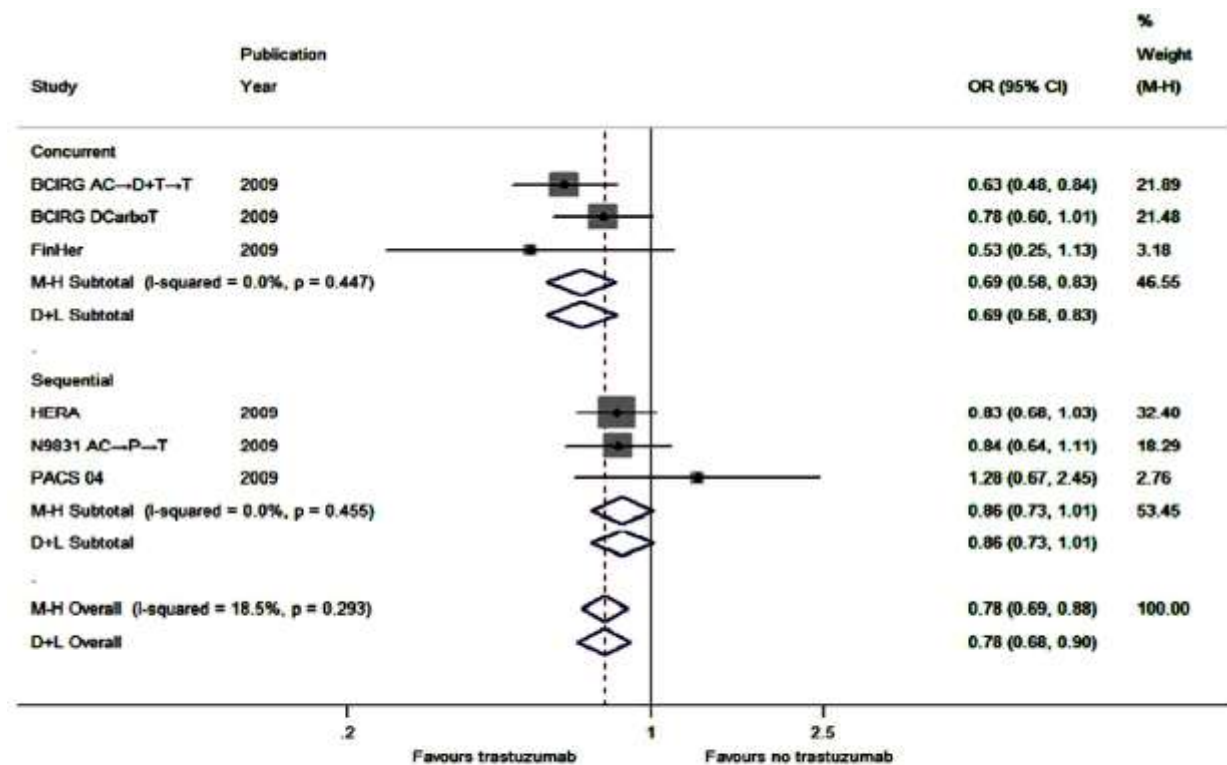


Figure 1. Forest plots of OR for the association between trastuzumab administration and overall survival by the timing of trastuzumab initiation with respect to chemotherapy (including the DCarboT arm of the BCIRG 006 trial). The size of the square box is proportional to the weight that each study contributes in the meta-analysis. The overall estimate and confidence interval are marked by a diamond. Symbols on the right of the solid line indicate OR>1 and symbols on the left of the solid line indicate OR<1. Abbreviations: M-H= Mantel-Haenszel (fixed-effects method); D+L = DerSimonian and Laird (random-effects method).
doi:10.1371/journal.pone.0021030.g001

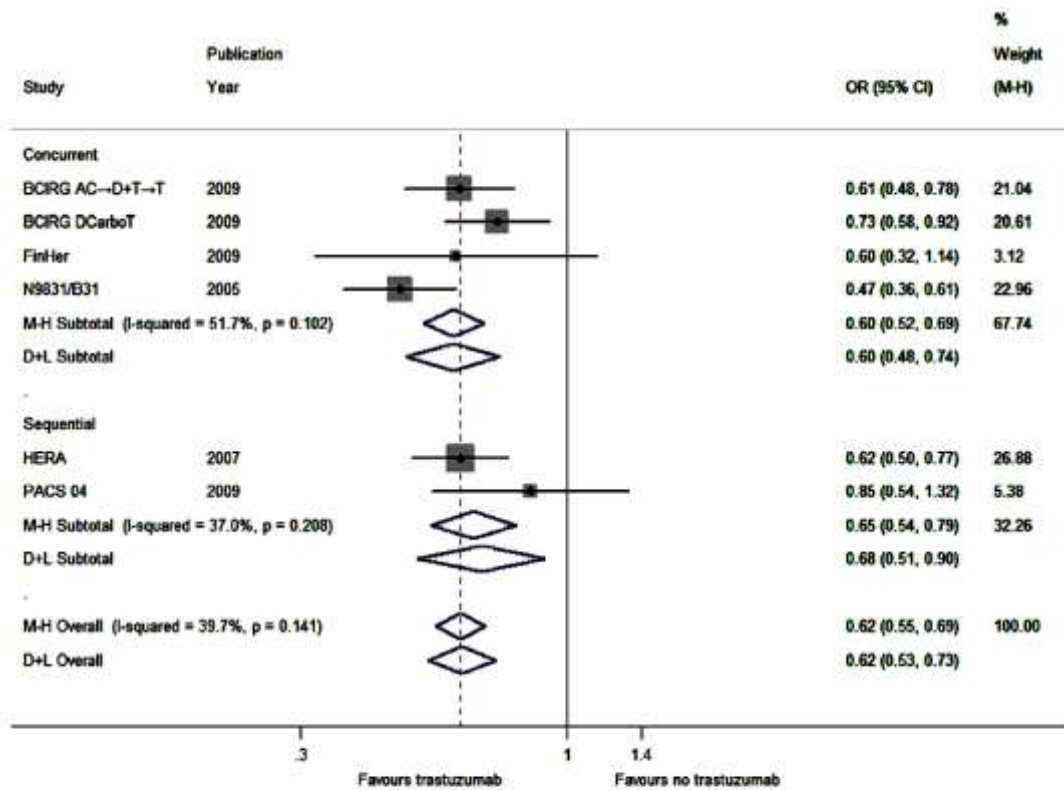


Figure 2. Forest plots of OR for the association between trastuzumab administration and distant recurrence by the timing of trastuzumab initiation with respect to chemotherapy (including the DCarboT arm of the BCIRG 006 trial). The size of the square box is proportional to the weight that each study contributes in the meta-analysis. The overall estimate and confidence interval are marked by a diamond. Symbols on the right of the solid line indicate OR>1 and symbols on the left of the solid line indicate OR<1. Abbreviations: M-H=Mantel-Haenszel (fixed-effects method); D+L=DerSimonian and Laird (random-effects method). doi:10.1371/journal.pone.0021030.g002

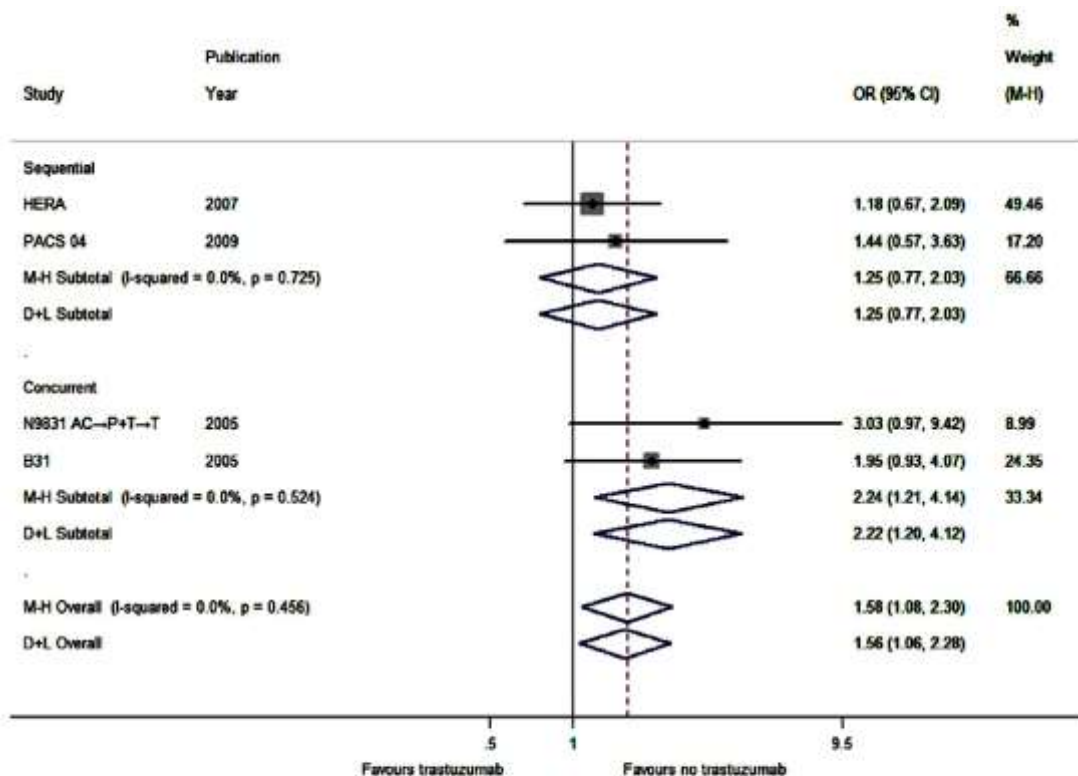


Figure 3. Forest plot of OR for the association between trastuzumab administration and CNS recurrence by the timing of trastuzumab initiation with respect to chemotherapy. The size of the square box is proportional to the weight that each study contributes in the meta-analysis. The overall estimate and confidence interval are marked by a diamond. Symbols on the right of the solid line indicate OR>1 and symbols on the left of the solid line indicate OR<1. Abbreviations: M-H=Mantel-Haenszel (fixed-effects method); D+L=DerSimonian and Laird (random-effects method). doi:10.1371/journal.pone.0021030.g003



- En enero del 2013 se presentó ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) las propuestas de solicitudes para la inclusión de trastuzumab en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo^{13,14}, indicándose como parte del sustento que el cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado y la principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo, con un estimado de 1.4 millones de casos nuevos de cáncer de mama y 458000 muertes en el 2008. Además, se menciona que los tratamientos que tienen un impacto significativo sobre la mortalidad relacionada con el cáncer de mama deben ser puestos a disposición de las mujeres que viven en países de escasos recursos con el fin de reducir las inequidades de salud. Esto significa que 1/4 y 1/5 de las pacientes con cáncer de mama HER2 a nivel mundial deberían tener acceso a esta terapia de salvamento, incluyendo trastuzumab, que ha demostrado de forma concluyente la disminución de la mortalidad. Indican también que la magnitud del efecto del tratamiento demostró ser similar y consistente a través de los diferentes ensayos clínicos: 50% de disminución en las tasas de recurrencia y 30% de reducción en la mortalidad relacionada con el cáncer de mama. Las propuestas de solicitudes para la inclusión de trastuzumab en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales hacen referencia a varios artículos científicos entre los que destacan dos, el primero es la revisión sistemática realizada por Moja et al¹⁵ y el segundo es el meta-análisis realizado por Yin et al¹⁶. Las propuestas de solicitudes plantean que se utilice trastuzumab en:

1. Cáncer de mama temprano HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia.
2. Cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo, en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de trastuzumab adyuvante.
3. Cáncer de mama metastásico HER2 positivo:
 - a. Como monoterapia en pacientes que tienen uno o más regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica.
 - b. En combinación con taxanos para pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
 - c. En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes post-menopáusicas con receptores hormonales positivos HER 2 positivo, no tratados previamente con trastuzumab.

Asimismo indican que trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab, a las proteínas de las células de ovario de hámster chino o cualquier otro componente del producto. En el tratamiento del cáncer de mama localizado o localmente avanzado, trastuzumab está contraindicado en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierdo inferior al 45% y aquellos con insuficiencia cardíaca sintomática.

- UPTODATE¹⁷ menciona que para los pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, se sugiere la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante. Al igual que en el marco del tratamiento adyuvante, la recomendación es administrar trastuzumab secuencial después de antraciclinas y concomitantemente con taxanos. Una opción razonable para las mujeres de ser tratadas con tratamiento neoadyuvante es

¹³ Knowledge Ecology International, University of California, San Francisco, Universities Allied for Essential Medicines (UAEM) & Young Professionals Chronic Disease Network (YP-CDN.) Proposal for the inclusion of trastuzumab in the who model list of essential medicines for the treatment of her2-positive breast cancer. 14 January 2013.

¹⁴ Union for International Cancer Control, Dana-Farber Cancer Institute Center for Global Cancer Medicine. Review of the available evidence on Trastuzumab for Inclusion in the WHO Essential Medicines List as an anti-neoplastic agent. January 9 de 2013

¹⁵ Moja L. et al Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration 2012.

¹⁶ Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21030

¹⁷ Burstein H. Adjuvant medical therapy for HER2-positive breast cancer. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Abril 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



proceder luego con el tratamiento locorregional, y reanudar el trastuzumab después de la operación para completar 1 año de tratamiento.

- Las guías SIGN¹⁸ recomiendan:
 - Trastuzumab debe reservarse para aquellos pacientes cuyos tumores tienen HER2positivo.
 - La terapia de combinación detrastuzumabcontaxanoserecomiendaen mujeres con cáncer de mama metastásico.
 - Identificar a los pacientes con mayor riesgo a ciertas toxicidades como el daño cardiaco producido por antraciclinas o trastuzumab.

- Guías NICE^{19,20}
 - Recomiendan el uso de trastuzumab en combinación con paclitaxel como una opción para las personas con tumores que expresen HER2 3+ que no hayan recibido quimioterapia para metástasis de cáncer de mama y en los que el tratamiento con antraciclina es inapropiado.
 - Recomiendan trastuzumab en monoterapia como una opción para las personas con tumores que expresen HER2 3+ que han recibido al menos 2 regímenes de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano. También deberían haber incluido la terapia hormonal en los pacientes receptores de estrógenos positivos.
 - Los niveles de HER2 deben ser evaluados utilizando técnicas de inmunohistoquímica y validados de acuerdo con las directrices publicadas.
 - Para las pacientes con antecedentes de cáncer mama avanzado que están recibiendo tratamiento con trastuzumab, suspender el tratamiento con trastuzumab si la progresión de la enfermedad se encuentra dentro del sistema nervioso central. Trastuzumab se usa solamente en pacientes cuyos tumores tienen receptores de crecimiento epidérmico humano (HER2). Debido a que trastuzumab no cruza la barrera hematoencefálica no es eficaz en el tratamiento de la enfermedad metastásica del sistema nervioso central.

- El Ministerio de Salud de Brasil incorpora trastuzumab en su Sistema de Salud, en base a una evaluación de tecnología sanitaria²¹ para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede). Además sugiere que antes de iniciar el tratamiento es necesario confirmar el estado de HER2, mediante examen de hibridación molecular (FISH y CISH), en tumores con expresión inmunohistoquímica con resultado 2++ a 3+++ . La dosis de carga recomendada es de 8mg/kg de peso corporal, seguido de 6mg/kg después de 3 semanas y luego 6mg/kg cada 3 semanas, hasta un máximo de 52 semanas. En caso de recurrencia de la enfermedad durante el curso del tratamiento, el medicamento debe ser interrumpido. Trastuzumab se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos.

¹⁸Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. December 2005

¹⁹Implementing NICE guidance. Costing report. Early and locally advanced breast cancer. February 2009.

²⁰ NICE guidance Technology Appraisal Guidance - No.34 Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer.

²¹ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Trastuzumabeparatratamento do câncer de mama avançado. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 0. Julio del 2012

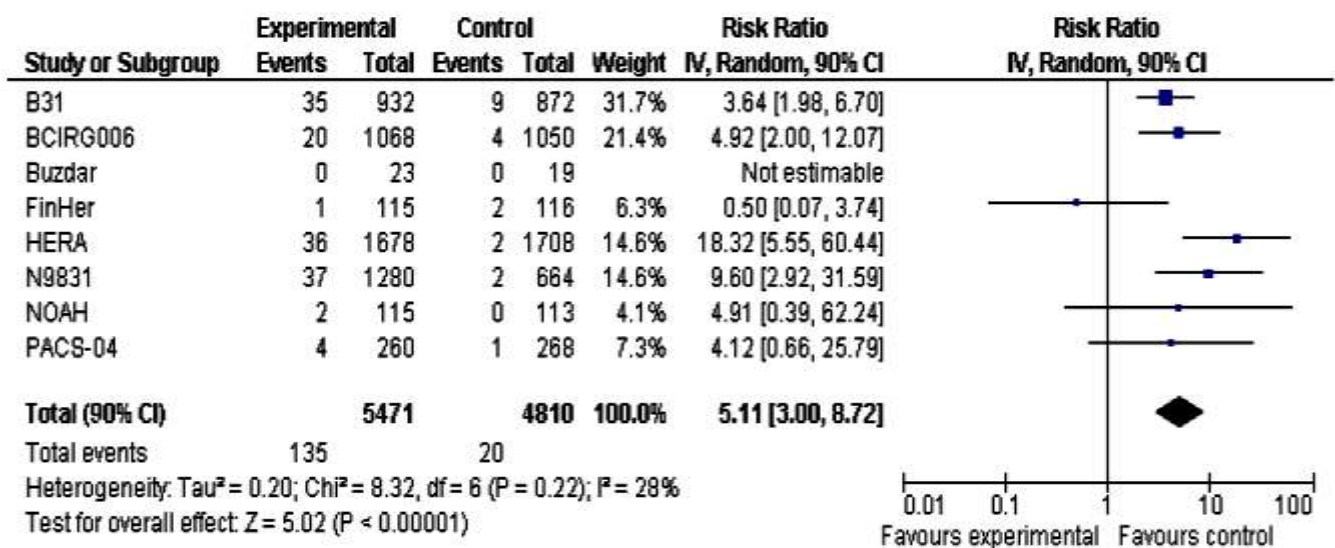


- En el estudio de Sten Zelle²², los resultados muestran que las intervenciones en cáncer de mama que incluye trastuzumab no es costo-efectiva para el Perú.

2.2 SEGURIDAD

- En el estudio realizado por Romond²³ se encontró que la incidencia acumulada a los 3 años de insuficiencia cardiaca congestiva de clase II ó IV o de muerte por causas cardiacas en el grupo tratado con trastuzumab fue de 4.1% en el ensayo B-31 y del 2.9% en el ensayo N9831.
- En la revisión sistemática de Moja²⁴ et al. Trastuzumab aumentó significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF: RR 5,11; IC 90% 3,00 a 8,72, $p < 0,00001$), y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fracción de eyección: RR 1,83; 90%: 1,36 a 2,47, $p = 0,0008$). Para los efectos tóxicos hematológicos, los riesgos no difieren. Los dos pequeños ensayos que administraron trastuzumab durante menos de 6 meses, no hubo diferencias en la eficacia de los estudios más largos, pero se encontró un menor número de efectos tóxicos cardíacos.

Congestive heart failure (CHF): all studies.



El hecho que en el estudio FinHer la toxicidad cardiaca sea un 0% podría deberse a que los pacientes no recibieron antraciclinas previas a trastuzumab. En un análisis publicado sobre el estudio HERA, parece que estos problemas cardiacos son reversibles y la posibilidad de padecerlos se estabiliza tras 1 año de tratamiento.²⁵

²² Sten Zelle. Cost-effectiveness of Breast Cancer Control in Peru. Disponible en: http://new.paho.org/per/images/stories/FtPage/2012/20121127_zelle_6.pdf

²³ Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al.. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer The New England Journal of Medicine (N Engl J Med) 20 de octubre 2005 Volumen 353 nº 16 página(s) 1673-84

²⁴ Moja L. et al Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration 2012.

²⁵ Wells S. A Summary of the GATE Appraisals of the Trastuzumab trials. May 2007



2.3 COSTO

| Medicamentos | Costo Tableta S/. |
|------------------------------|--|
| Trastuzumab 440mg inyectable | 5860.51 ²⁶ 5653.88 ²⁷ |

2.4 REGISTROS

Trastuzumab 440mg inyectable: 01 Registro Sanitario²⁸

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Trastuzumab inyectable, el Equipo Técnico considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama estadio III HER2 positivo en adyuvancia; el inicio del tratamiento debe ser previa confirmación con exámenes moleculares como: hibridación fluorescente in situ (FISH) o hibridación local cromogénica (CISH).

²⁶Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Hospital Santa Rosa 26/03/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Abril 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁷Licitación pública N° 017-2011-DARES/MINS. Buena Pro 20-03-2012

²⁸Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Abril 2013]