

**INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Pertuzumab 420mg/14mL solución inyectable
Indicación específica:	Cáncer de mama metastásico HER2 positivo sin terapia sistémica previa
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	Entre 30 a 50 casos anuales estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Pertuzumab
Formulación propuesta para inclusión	Pertuzumab 420mg/14mL solución inyectable
Verificación de Registro Sanitario²:	01 Registro Sanitario aprobado en el 2014
Alternativas en el PNUME³:	Trastuzumab Docetaxel

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico sin terapia sistémica previa la adición de pertuzumab al tratamiento de trastuzumab más taxano es más eficaz y seguro que el tratamiento con trastuzumab más taxano?

P	Paciente adulto con cáncer de mama HER 2 positivo metastásico sin terapia sistémica previa
I	Pertuzumab + trastuzumab + taxano
C	trastuzumab + taxano
O	Sobrevida global Eventos adversos Calidad de vida

¹ Información proporcionada por los representantes del Seguro Social de Salud del Perú que integran el Equipo Técnico para el proceso de actualización de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Diciembre 2016.

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁴ y se consideró los siguientes estudios:

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

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

Fuentes de información:

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

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Abril 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("pertuzumab" [Supplementary Concept])AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Neoplasm Metastasis"[Mesh] AND "Trastuzumab"[Mesh]): 23 Filtros: Randomized Controlled Trial: 7 Meta-Analysis: 0 Systematic Reviews: 3	0 RS 0 MET 2 ECAs

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Actualmente, sabemos que el cáncer de mama invasivo (o carcinoma infiltrante) no es una única enfermedad, sino un conjunto de neoplasias molecularmente diferentes que se originan en la glándula mamaria. La expresión de los receptores hormonales (estrógenos

⁴ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



y progesterona) y del receptor HER2 son los principales parámetros que se utilizan desde un punto de vista clínico para la clasificación molecular. Así, existen por un lado los tumores HER2 negativo, que pueden tener los receptores hormonales positivos o negativos (denominándose en este último caso tumores triple negativo); y, por otro, los tumores HER2 positivo (con receptores hormonales positivos o negativos)⁵.

Aproximadamente el 20% de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), un receptor del factor de crecimiento epidérmico de la glicoproteína transmembrana (EGFR) con actividad tirosin-quinasa. Históricamente, la sobreexpresión de este receptor se asoció con un aumento del riesgo de la recurrencia de la enfermedad y un mal pronóstico global⁶. Este subtipo tumoral se caracteriza por una amplificación del oncogén HER2 y/o por una sobreexpresión de la proteína HER2. La sobreexpresión/amplificación del HER2 se ha relacionado con una mayor agresividad clínica e histológica, un mayor riesgo de diseminación linfática y hematogena, una menor hormonodependencia, y un mayor riesgo de recurrencia (sobre todo en forma de metástasis viscerales) y de muerte asociada al cáncer de mama⁷.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

a. FARMACODINAMIA^{8,9}

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, Pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

b. FARMACOCINÉTICA¹⁰

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó con datos de 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (fase I, II y III) con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido pertuzumab en monoterapia o en combinación a dosis con un rango entre 2 y 25 mg/kg administrados en perfusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Absorción: Pertuzumab se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

Distribución: Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) y periférico (Vp) de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

⁵ Informe de Posicionamiento Terapéutico PT/V1/17062014.1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®) 2014. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf>

⁶ Schott A. Systemic treatment for HER2 positive metastatic breast cancer. UpToDate® (version 48). [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁷ Informe de Posicionamiento Terapéutico PT/V1/17062014.1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®) 2014. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf>

⁸ Food and Drug Administration (FDA). Pertuzumab (Perjeta®) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf

⁹ European Medicines Agency (EMA). Pertuzumab (Perjeta®) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). Pertuzumab (Perjeta®) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf



Biotransformación El metabolismo de pertuzumab no se ha estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación: La mediana del aclaramiento (CL) de pertuzumab fue de 0,235 litros/día y la mediana de la semivida fue de 18 días.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Uptodate¹¹:

Para pacientes sin tratamiento con cáncer de mama metastásico con HER2 positivo quienes no recibieron terapia adyuvante en el momento del diagnóstico inicial, indican iniciar trastuzumab más pertuzumab en combinación con un taxano (docetaxel o paclitaxel). En la práctica, a menudo se usa paclitaxel semanalmente en lugar de docetaxel, siendo esta combinación menos tóxica y mejor tolerada.

La evidencia que apoya la combinación de los tres agentes, trastuzumab, pertuzumab y un taxano proviene de un ensayo clínico (Baselga et al. 2012 y el estudio de seguimiento Swain et al 2015) de fase III que evalúa a 808 mujeres con cáncer metastásico con HER2 positivo los cuales fueron tratados con trastuzumab (dosis de carga de 8mg/kg y 6mg/kg por vía intravenosa) y docetaxel (75mg/m² IV) y a continuación se asignaron aleatoriamente al tratamiento con pertuzumab (840mg dosis de carga luego 420mg) o placebo. El tratamiento se administró cada tres semanas y continuó hasta la progresión de la enfermedad o efectos secundarios intolerables. Aproximadamente el 10% de estos pacientes recibieron previamente trastuzumab en el contexto de adyuvante o neoadyuvante. En una mediana de seguimiento de 19 meses, se observaron los siguientes resultados:

- Mejora de la tasa de respuesta global (ORR, 80 vs 69%).
- Mejora de la sobrevida libre de progresión (PFS) comparada con placebo (mediana, 19 frente a 12 meses; Hazard ratio (HR) 0.62, IC del 95%: 0.51- 0.75).
- La mejora de la sobrevida global (SG) en comparación con el placebo (mediana, 56.5 frente a 40.8 meses sin pertuzumab, HR 0.68, IC del 95%: 0.56 – 0.84) (Swain et al, 2015).

Trastuzumab, pertuzumab y docetaxel se asocia con mayores tasas de toxicidad en comparación con trastuzumab y docetaxel. Estos incluyeron mayores tasas de diarrea (67 versus 46%), neutropenia (53 versus 50%), erupción (34 frente a 24%), inflamación de la mucosa (27 frente a 20%), piel seca (10 versus 4%) y neutropenia febril grave (grado 3/4) (14 versus 8%). Sin embargo, no aumentó la tasa de disfunción ventricular izquierda, que fue muy baja en ambos brazos (1 vs 2 %).

Dynamed¹²

La adición de pertuzumab a trastuzumab mas docetaxel incrementa la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global a 4 años en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (evidencia de nivel 1 [probablemente fiable]).

¹¹ Schott A. Systemic treatment for HER2 positive metastatic breast cancer UpToDate® (version 48). [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹² HER2 inhibitors for breast cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Se basan en un ensayo aleatorizado y el seguimiento de este estudio (Baselga et al. 2012, Swain et al 2015).
- Cuando compara pertuzumab adicionado a trastuzumab más docetaxel versus placebo adicionado a trastuzumab más docetaxel; durante una mediana de seguimiento de 19.3 meses, observaron lo siguiente:
 - Sobrevida libre de progresión, 18.5 meses frente a 12.4 meses ($p < 0.001$).
 - Mortalidad en el análisis intermedio, 17.2% vs 23.6% ($p = 0.005$, no fue significativo con criterio de diferencia significativa definido como $p \leq 0.0012$ para corregir el análisis intermedio).
- A todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó una mediana de seguimiento de 50 meses.
- El 11.8% de los pacientes que recibieron placebo, pasaron a recibir pertuzumab.
- Cuando se compara pertuzumab más trastuzumab más docetaxel vs placebo más trastuzumab más docetaxel:
 - La mediana de sobrevida global fue de 56.5 meses frente a 40.8 meses ($p < 0.001$).
 - A los 4 años la sobrevida global fue de 57.6% vs 45.4% ($p < 0.05$, NNT 9).

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

ESTADOS UNIDOS (2016)¹³

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) en su versión 2.2016 de la guía de práctica clínica para el cáncer de mama, recomienda como primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER2+ la combinación de pertuzumab más trastuzumab más docetaxel (categoría 1) a las dosis estudiadas en el ensayo clínico pivotal, o la combinación pertuzumab mas trastuzumab más paclitaxel.

ESPAÑA (2015)¹⁴

El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) en su Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico, recomienda que en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se utilice un esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a quimioterapia con docetaxel. Además indica que en situaciones en las que no se disponga de pertuzumab, se sugiere el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia con un taxano (Grado de recomendación: fuerte).

ARGENTINA (2015)¹⁵

El Instituto Nacional del Cáncer en su Guía de Práctica Clínica para cáncer de mama avanzado terapia anti-her2neu recomienda pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes en buen estado funcional (PS 0-1), sin metástasis cerebrales, enfermedad visceral, adecuada función cardíaca (FEVI > 50%) con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irreseccable, que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con intervalo mayor o igual a 12 meses; en base a la siguiente información:

- Los estudios revisados de pertuzumab combinado con trastuzumab, basados en estudios pre-clínicos, observaron un efecto sinérgico entre ambos anticuerpos

¹³ NCCN: National Comprehensive Cancer Network [Internet] Invasive Breast Cancer. NCCN Guideline Version 2.2016; 2016[cited 2016]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

¹⁴ Grupo español de Investigación en Cáncer de Mama GEICAM. Guía de practica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico 2015 Available from: <http://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>

¹⁵ Instituto Nacional de Cáncer. Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Cáncer de mama avanzado terapia anti-her2neu. Guía de Práctica Clínica. Argentina 2015



monoclonales al poseer diferentes sitios de unión al receptor HER2. El estudio de fase II (Baselga J y col, 2010) con 66 pacientes con enfermedad medible, poli-tratados (incluyendo una terapia anti-HER2 entre ellas), comparó trastuzumab semanal versus trastuzumab cada 21 días más pertuzumab mostrando efectividad de esta combinación en tasas de respuestas objetivas con aceptable perfil de toxicidad.

- Posteriormente el estudio CLEOPATRA del mismo autor (Baselga J y col, 2012), de adecuada calidad metodológica, mostró ventajas en la sobrevida libre de progresión (punto final primario) y sobrevida global (punto final secundario). La sobrevida libre de progresión fue de 12.4 versus 18.5 meses en el grupo pertuzumab; HR 0.62; IC 95% 0.51-0.75; $p < 0,001$; la mediana de sobrevida para placebo fue de 37.6 meses, en tanto que para pertuzumab no había sido alcanzada la sobrevida mediana ya que solo tenían al momento del reporte 165 eventos. No obstante, la inmadurez de los datos, el beneficio en sobrevida era estadísticamente significativo (HR 0,66 IC 95% 0,52 a 0,84; $p = 0,0008$) en favor de la triple combinación: trastuzumab + docetaxel y pertuzumab.
- Posteriormente a estos datos preliminares reportados por Baselga, se publicaron los datos de sobrevida global por Swain y col, 2013 luego de 30 meses de seguimiento con sostenido beneficio en favor de la triple combinación (Mediana sobrevida: rama placebo 37,6 meses; IC 95% 34,3 - NA; rama pertuzumab: mediana no alcanzada IC 95% 42,4 - NA; HR= 0,66 IC 95% 0,52 - 0,84; $p = 0,0008$). Las pacientes sin enfermedad visceral no se beneficiaron con el doble bloqueo del receptor HER2-neu (n 178; HR= 1,42 IC 95% 0,71 - 2,84). Atribuyeron este hallazgo al bajo número de eventos en este subgrupo de pacientes. Como tampoco las pacientes con receptores hormonales positivos (HR= 0,73 IC 95% 0,5-1,06). El mayor beneficio se obtuvo en las pacientes con receptores hormonales negativos con HR= 0,57 IC 95% 0,41 - 0,79 (con estrecho intervalo de confianza).
- El subgrupo de pacientes de edad mayor o igual a 65 años en un reporte pre-especificado (Miles D y col, 2013) también se benefició de la triple terapia. Curiosamente las pacientes mayores de 65 años tuvieron menores eventos adversos, efecto probablemente debido al bajo número en este subgrupo analizado.
- El tratamiento del cáncer de mama metastásico puede prolongar la sobrevida libre de progresión y prolongar la sobrevida global; pero continúa siendo una enfermedad incurable cuyos tratamientos son paliativos en la mayoría de los casos. Los autores del estudio CLEOPATRA, intentando poner los resultados en contexto referidos a la sobrevida global, realizaron una revisión sistemática sobre estudios de fase II/III para HER2 positivas en cáncer de mama metastásica, terapia con Trastuzumab en los últimos 20 años. La mediana de sobrevida global para quimioterapia asociada a trastuzumab osciló entre 15 a 48 meses. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios y las diferencias en los diseños, las comparaciones entre los mismos pueden ser controversiales y deben ser tomadas con cautela. Concluyen que la rama control del estudio CLEOPATRA tuvo una sobrevida mediana de 37,6 meses y es consistente con los datos reportados con anterioridad.
- En el congreso europeo durante septiembre 2014 (ESMO), se realizó una presentación del estudio Cleopatra con datos de sobrevida tras un seguimiento de 50 meses. La sobrevida en favor de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel se mantuvo en forma estadísticamente significativa (HR= 0,68; IC 95% 0,56 - 0,84; $p = 0,0002$). La SV mediana fue de 40,8 meses en la rama placebo y 56,5 meses en la rama pertuzumab, la diferencia de medianas fue de 15,7 meses. Este beneficio en sobrevida se mantuvo en los subgrupos predefinidos, respecto de las observaciones previas. Ocurrió entrecruzamiento en 48 pacientes de la rama placebo a pertuzumab ($\approx 10\%$).
- La duración de la terapia no está bien establecida, si bien la mediana de ciclos en el estudio Cleopatra fue de 15 a 18 ciclos, usualmente la pacientes reciben 6 a 12 meses de tratamiento combinado hasta la mejor respuesta objetiva y luego continuando con Trastuzumab monoterapia. En caso de tener receptores hormonales positivos, continuando con hormonoterapia. Pacientes que han sido tratadas con esta triple combinación, queda abierto el interrogante si luego de discontinuar con el



agente quimioterápico se debe continuar con trastuzumab sólo o con ambos anticuerpos.

- La revisión de Maly (2014), aunque de baja calidad metodológica, remarca como criterio de exclusión para recibir anticuerpos monoclonales de alto peso molecular como Trastuzumab y Pertuzumab, la presencia de metástasis cerebrales. La exclusión para recibir el doble bloqueo del receptor HER2 en pacientes con lesiones metastásicas cerebrales se basa en la baja concentración que estos alcanzan a nivel encefálico dada su baja penetración a través de la barrera hemato-encefálica. En tanto que la revisión de Kümler, de moderada calidad, señala que la población blanco para este tratamiento aún no está claramente definida y la cardiotoxicidad es un factor limitante a tener en cuenta.
- La evaluación económica canadiense de Lamond (2014) intenta responder ¿Cuál es la indicación óptima de Pertuzumab? Para lo que realiza una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de Pertuzumab en diferentes indicaciones tales como en neoadyuvancia y enfermedad avanzada. Basados en los resultados del estudio en neoadyuvancia NEOSPHERE (en la que se basó la aprobación de Pertuzumab por FDA), señalan la relativa baja tasa de pRC en la rama control (39,3% vs 21,5%), aún en la rama activa contra estudios antiguos en los que se reportaron respuestas patológicas de 65,2% para docetaxel-trastuzumab. En enfermedad avanzada revisan los datos del estudio CLEOPATRA, y citan las evaluaciones económicas de pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) y la de NICE, ambas revisiones realizadas por el patrocinante. Igualmente concluyen ambas que pertuzumab no es una droga costo-efectiva para ninguno de los sistemas de salud mencionados.
- La principal discusión con este medicamento (pertuzumab) a nivel de las diversas agencias regulatorias de países desarrollados se centra en el elevado costo de la medicación y las variaciones irrestrictas del mismo alrededor del mundo. Es por ello que diversas agencias evaluadoras tales como NICE del Reino Unido, SMC de Escocia y Canadá no la han incluido entre el arsenal terapéutico de las pacientes HER2 positivas. Inclusive NICE, dados los datos robustos de beneficio en sobrevida provenientes del estudio CLEOPATRA, está llevando a cabo una evaluación de costo-efectividad con modelo de costo cero (si Pertuzumab fuera gratuito); con resultados aún pendientes.

COLOMBIA (2013)¹⁶

El Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, en su Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama, señala respecto a las terapias anti HER2 que el tratamiento de la enfermedad metastásica para las pacientes cuyos tumores expresan receptores para HER2, ya sea por inmunohistoquímica o técnicas de hibridación in situ, ha encontrado beneficio importante al adicionar a la quimioterapia u hormonoterapia, medicamentos como trastuzumab u otros agentes antiHER2 como lapatinib, o fármacos más recientes tales como pertuzumab o TD-M1 y combinación de estos. Esta Guía recomienda para la terapia anti HER2 lo siguiente:

- En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo sin terapia dirigida anti HER2 previa, recomienda el uso de trastuzumab asociado o no a quimioterapia o terapia hormonal y siempre que no exista contraindicación para su uso (Recomendación fuerte).
- En pacientes que ya recibieron trastuzumab en neoadyuvancia o adyuvancia y que presentan progresión de la enfermedad, se recomienda reiniciar trastuzumab (Recomendación fuerte).

¹⁶ Sistema General de Seguridad Social en Salud-Colombia. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2013. Available from: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Paginas/Mama.aspx>



- En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se desconoce cuál es la secuencia óptima de agentes anti HER2. Se recomienda cambiar a otro agente anti HER2, continuar trastuzumab o combinar agentes antiHER2 (Recomendación fuerte).

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NEOADYUVANCIA:

REINO UNIDO (2016)¹⁷

La NICE en su informe de evaluación para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo indica que pertuzumab, en combinación con trastuzumab y quimioterapia, es recomendado para su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento neoadyuvante de adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en fase inicial con alto riesgo de recurrencia. Se recomienda solo si la empresa ofrece pertuzumab con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.

METÁSTASIS:

REINO UNIDO (2017)¹⁸

El informe sobre cáncer de mama (HER 2 positivo, metastásico) – pertuzumab (con trastuzumab y docetaxel) de la NICE, a la fecha se encuentra en proceso de evaluación.

ESPAÑA (2014)¹⁹

El Hospital Universitario de Puerto Real, en su informe de evaluación de pertuzumab considera a CLEOPATRA como un estudio de calidad adecuada, en cuanto a su eficacia y seguridad de la triple combinación pertuzumab + trastuzumab + docetaxel frente a la doble terapia trastuzumab + docetaxel. El estudio demostró una mayor sobrevida libre de progresión y con los datos del estudio al año, dos años y tres años, se observa también un beneficio en sobrevida.

El tratamiento concomitante en el estudio CLEOPATRA, docetaxel + trastuzumab, es uno de los estándares actuales de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER-2+ pero en la práctica clínica se emplean también otros esquemas, cuya combinación con pertuzumab debe ser estudiada antes de poder hacer recomendaciones sobre su utilidad. Muchos pacientes reciben taxano en su tratamiento adyuvante, lo que podría limitar la utilización del esquema del estudio CLEOPATRA en la fase metastásica de la enfermedad.

Sugieren la siguiente condición de uso de pertuzumab:

Tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recurrente no resecable, en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes que no hayan recibido tratamiento anti HER 2 ó quimioterapia previa para su enfermedad metastásica, que cumpla los siguientes criterios:

- PS (ECOG) 0-1

¹⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [en línea]. 2016 [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

¹⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Breast cancer (HER2 positive, metastatic) – pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel) [en línea]. 2017 [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

¹⁹ Pertuzumab: Cáncer de mama metastásico o localmente recurrente no resecable. Comisión de Farmacia del Hospital Universitario de Puerto Real. GENESIS de la SFH. 2014



- HER2+ definido como IHC3+ o amplificación FISH \geq 2
- Candidata a docetaxel y trastuzumab
- Sin enfermedad cardíaca o FEVI \geq 50%
- Sin tratamiento previo anti HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica
- Que hayan transcurridos 6-12 meses desde el diagnóstico de enfermedad metastásica y la finalización de un tratamiento adyuvante con anti HER2 (según criterios de inclusión, 12 meses, ampliados en recomendación del IPT a 6 meses)
- Sin metástasis cerebrales
- Con enfermedad visceral. Algunos casos de enfermedad no visceral pero de mal pronóstico por elevado número de metástasis, amplia diseminación y mala respuesta a tratamientos anteriores, podrían ser considerados individualmente, con informe clínico dirigido al Servicio de Farmacia para su evaluación

Para una mejor distribución de recursos, relacionados con esta nueva inversión, recuerdan que el uso continuado de pertuzumab o trastuzumab más allá de la progresión no ha mostrado beneficio relevante ni está aprobado formalmente.

ESCOCIA (2013)²⁰

El Consorcio Médico Escoces (SMC) en su nueva evaluación de pertuzumab no recomienda su uso dentro de NHS Scotland en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes adultos con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivo metastásico o localmente recurrente de cáncer de mama no resecable, que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia o anti-HER2 para su enfermedad metastásica.

El Consorcio hace referencia al estudio CLEOPATRA, en el que señalan que la adición de pertuzumab al tratamiento actual de primera línea (trastuzumab más docetaxel) aumentó significativamente la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

La decisión de no recomendar su uso se basa en que la compañía desarrolladora del fármaco no presenta un análisis económico lo suficientemente robusto, además que la justificación del costo del tratamiento en relación con sus beneficios para la salud no fue suficiente para ganar la aceptación del SMC.

CANADA (2013)²¹

El Comité de Expertos (pERC) de la revisión pan-canadiense de medicamentos oncológicos (pCODR) de los Ministerios de Salud provinciales y territoriales de Canadá (con la excepción de Quebec), recomiendan financiar pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano, condicionada a que la relación costo-eficacia sea mejorada a un nivel aceptable. El financiamiento debe ser para el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico HER-2 positivo no resecable con un estado ECOG de 0 o 1, que no han recibido anteriormente terapia anti HER-2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

²⁰ Scottish Medicines Consortium SMC/NHS. Pertuzumab (Perjeta®) Advice. [En línea]. [Fecha de Publicación: 07 de octubre 2013] [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en:

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/897_13_pertuzumab_Perjeta/pertuzumab_Perjeta

²¹ pCODR Pan-Canadian Oncology Drug Review. CADTH. pCODR expert review committee (pERC) Final Recommendation. PERTUZUMAB. [En línea]. [Fecha de Publicación: 01 de agosto 2013] [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-perjetacp-mbc-fn-rec.pdf>



b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Baselga y col. (2012)²²

Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA Trial).

El estudio evalúa la eficacia y seguridad de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel comparado con placebo + trastuzumab + docetaxel como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Se incluyeron 808 pacientes (mediana de edad 54 años) con cáncer de mama metastásico HER2 positivo aleatorizado al tratamiento de primera línea con pertuzumab IV a una dosis de carga de 840mg seguido de 420mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos tóxicos frente a placebo. Todos los pacientes recibieron:

- Trastuzumab IV a una dosis de carga de 8mg/kg seguido por una dosis de mantenimiento 6mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de efectos tóxicos.
- Docetaxel IV a la dosis inicial de 75mg/m² cada 3 semanas con un objetivo de ≥ 6 ciclos (la dosis podría disminuir si se producen efectos tóxicos o aumentar si es bien tolerado).

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama HER 2+ (confirmado por laboratorio central, mediante inmunohistoquímica (IHC3+) o fluorescencia (FISH ≥ 2), localmente recurrente, irrecesable o metastásico. Edad ≥ 18 años, FEVI $\geq 50\%$, ECOG performance status de 0 ó 1. Los pacientes podían haber recibido tratamiento hormonal antes de la randomización. Así mismo, los pacientes podían haber recibido tratamiento quimioterápico adyuvante o neoadyuvante con o sin trastuzumab al menos 12 meses antes de la randomización.

Criterios de exclusión: pacientes que hayan recibido otros tratamientos para el cáncer de mama metastásico diferentes a los señalados en los criterios de inclusión. Metástasis del SNC. Exposición previa a doxorubicina por encima de la dosis máxima acumulada (360 mg/m²). Descenso de la FEVI $<50\%$ durante o después del tratamiento previo con trastuzumab y otras condiciones médicas que pudieran limitar la capacidad del paciente de recibir el fármaco en estudio.

²² Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2012; 366:109- 19. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1113216>

**Table 1. Baseline Characteristics of the Intention-to-Treat Population.***

Characteristic	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N = 406)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N = 402)
Female sex — no. (%)	404 (99.5)	402 (100.0)
Age — yr		
Median	54.0	54.0
Range	27–89	22–82
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	133 (32.8)	128 (31.8)
Black	20 (4.9)	10 (2.5)
White	235 (57.9)	245 (60.9)
Other	18 (4.4)	19 (4.7)
Region — no. (%)		
Asia	128 (31.5)	125 (31.1)
Europe	152 (37.4)	154 (38.3)
North America	68 (16.7)	67 (16.7)
South America	58 (14.3)	56 (13.9)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0	248 (61.1)	274 (68.2)
1	157 (38.7)	125 (31.1)
≥2	1 (0.2)	3 (0.7)
Disease type at screening — no. (%)		
Nonvisceral	90 (22.2)	88 (21.9)
Visceral	316 (77.8)	314 (78.1)
Hormone-receptor status — no. (%)		
ER-positive, PgR-positive, or both	199 (49.0)	189 (47.0)
ER-negative and PgR-negative	196 (48.3)	212 (52.7)
Unknown	11 (2.7)	1 (0.2)
HER2 status, assessed by immunohistochemistry — no. (%)		
0 or 1+	2 (0.5)	4 (1.0)
2+	32 (7.9)	47 (11.7)
3+	371 (91.4)	350 (87.1)
Data not available	1 (0.2)	1 (0.2)
HER2 status, assessed by FISH — no. (%)		
Positive	383 (94.3)	384 (95.5)
Negative	4 (1.0)	1 (0.2)
Data not available	19 (4.7)	17 (4.2)



Table 1. (Continued.)

Characteristic	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N = 406)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N = 402)
Prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy — no. (%)		
No	214 (52.7)	218 (54.2)
Yes [§]	192 (47.3)	184 (45.8)
Anthracycline	164 (40.4)	150 (37.3)
Hormone	97 (23.9)	106 (26.4)
Taxane	94 (23.2)	91 (22.6)
Trastuzumab	41 (10.1)	47 (11.7)

* Baseline characteristics did not differ significantly between the two groups. ER denotes estrogen receptor, FISH fluorescence in situ hybridization, HER2 human epidermal growth factor receptor 2, and PgR progesterone receptor.
† Race or ethnic group was determined by the investigator. The category of "Other" includes American Indian and Alaska Native.
‡ The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status reflects the daily-living abilities of the patient, on a scale of 0 (fully active without symptoms) to 5 (dead).
§ Patients may have received more than one form of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy.

El end point primario fue la sobrevida libre de progresión, determinado en base a la evaluación de los tumores en un centro de revisión independiente. (Evaluación independiente de sobrevida libre de progresión). La sobrevida libre de progresión se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia radiográfica documentada de la enfermedad progresiva, de acuerdo a los Criterios de Respuesta a la Evaluación de Tumores Sólidos (RECIST), o muerte por cualquier causa dentro de las 18 semanas posteriores a la última evaluación independiente de los tumores.

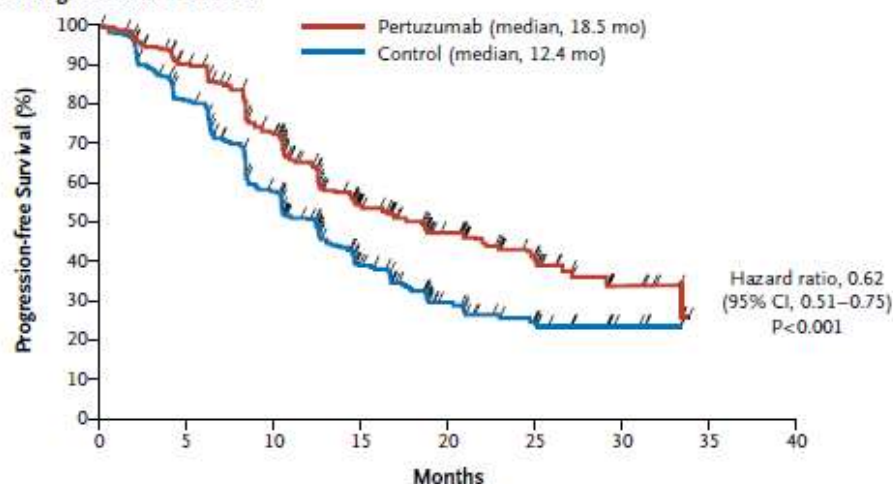
Los end points secundarios incluyeron sobrevida global, sobrevida libre de progresión según lo evaluado por el investigador, la tasa de respuesta objetiva y la seguridad. El análisis preliminar de la sobrevida global se realizó después que ocurrieron 165 eventos (43% del número total preespecificado para el análisis final).

Resultados:

- El tratamiento con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel en comparación con placebo + trastuzumab + docetaxel, mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión evaluada independientemente, con los pacientes estratificados de acuerdo con el estado de tratamiento previo y la región. La mediana de la sobrevida libre de progresión evaluada independientemente, se prolongó en 6.1 meses, de 12.4 meses en el grupo control a 18.5 meses en el grupo pertuzumab (HR de progresión o muerte, 0.62; IC 95%: 0.51 a 0.75; $p < 0.001$).



A Independently Assessed Progression-free Survival



No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

B Progression-free Survival in Prespecified Subgroups

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	808	0.63 (0.52–0.76)
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy		
No	432	0.63 (0.49–0.82)
Yes	376	0.61 (0.46–0.81)
Geographic region		
Europe	306	0.72 (0.53–0.97)
North America	135	0.51 (0.31–0.84)
South America	114	0.46 (0.27–0.78)
Asia	253	0.68 (0.48–0.95)
Age group		
<65 yr	681	0.65 (0.53–0.80)
≥65 yr	127	0.52 (0.31–0.86)
<75 yr	789	0.64 (0.53–0.78)
≥75 yr	19	0.55 (0.12–2.54)
Race or ethnic group		
White	480	0.62 (0.49–0.80)
Black	30	0.64 (0.23–1.79)
Asian	261	0.68 (0.49–0.95)
Other	37	0.39 (0.13–1.18)
Disease type		
Visceral disease	630	0.55 (0.45–0.68)
Nonvisceral disease	178	0.96 (0.61–1.52)
Hormone-receptor status		
ER-positive, PgR-positive, or both	388	0.72 (0.55–0.95)
ER-negative and PgR-negative	408	0.55 (0.42–0.72)
ER and PgR status unknown	12	—
HER2 status		
IHC 3+	721	0.60 (0.49–0.74)
FISH-positive	767	0.64 (0.53–0.78)

0.0 0.2 0.4 0.6 1.0 2.0

← Pertuzumab Better Placebo Better →



- La mortalidad en el análisis preliminar fue 17.2% contra 23.6% respectivamente (HR 0.64; IC95% 0.47-0.88), $p=0.005$, no significativo con criterio de diferencia significativa definido como $p \leq 0.0012$ para corregir el análisis preliminar). La mediana de seguimiento fue de 19.3 meses (estimación de Kaplan-Meier).

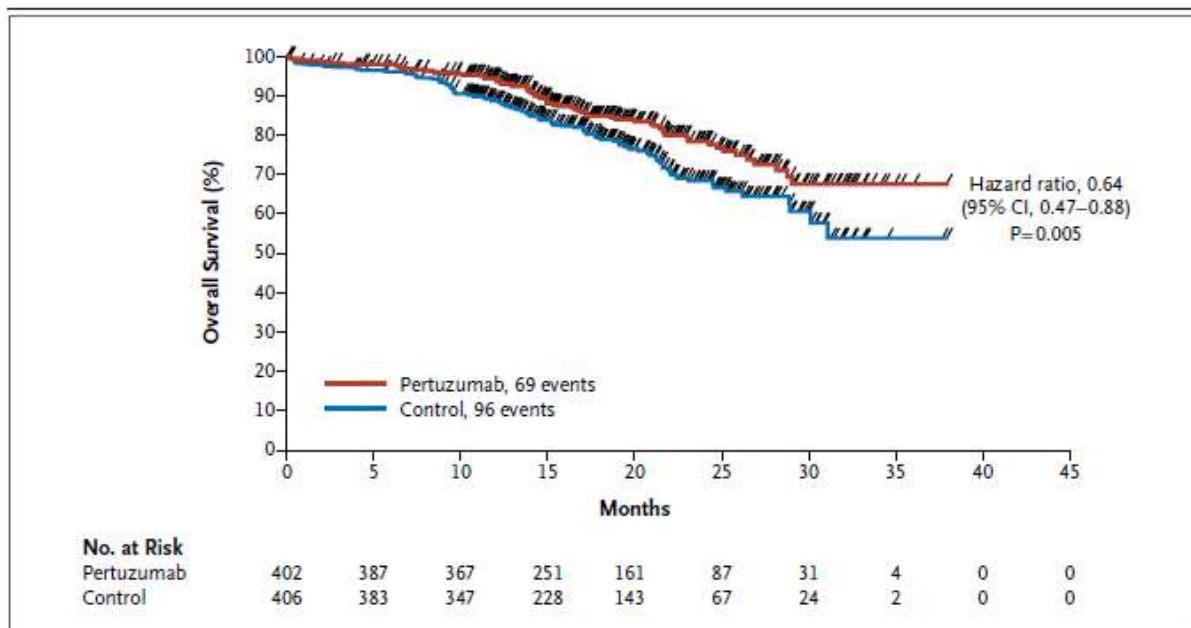


Figure 2. Overall Survival.

Kaplan–Meier estimates of overall survival in patients in the intention-to-treat population are shown. The tick marks indicate the times at which events were recorded. The interim overall survival analysis was performed after 165 events (43% of the prespecified total number for the final analysis) had occurred: 96 events in the control group (placebo plus trastuzumab plus docetaxel) and 69 events in the pertuzumab group (pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel). The interim analysis of overall survival did not cross the O’Brien–Fleming stopping boundary threshold; therefore, the interim result is not statistically significant and is deemed exploratory.

- Otros resultados secundarios

Table 2. Overall Response, as Assessed at an Independent Review Facility.*

Response	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 336)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 343)
	<i>number (percent)</i>	
Objective response	233 (69.3)	275 (80.2)
Complete response	14 (4.2)	19 (5.5)
Partial response	219 (65.2)	256 (74.6)
Stable disease	70 (20.8)	50 (14.6)
Progressive disease	28 (8.3)	13 (3.8)
Not assessable	2 (0.6)	2 (0.6)
No assessment performed	3 (0.9)	3 (0.9)

* Total numbers in the two groups represent the number of patients with measurable disease at baseline, as assessed at an independent review facility.

Swain y col. (2015)²³

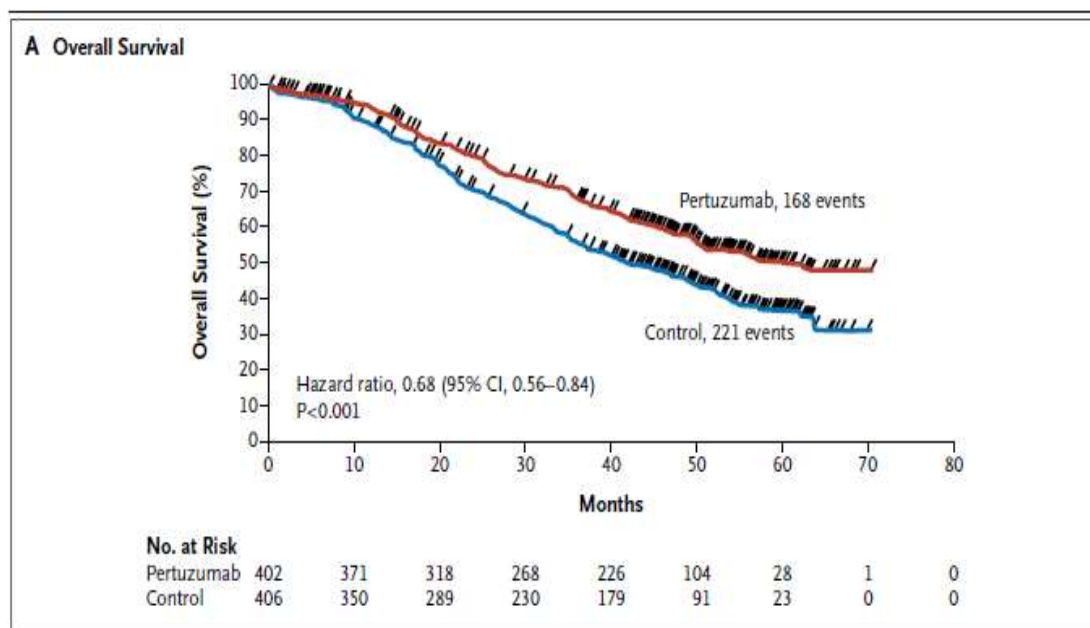
Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA Trial). Seguimiento del estudio publicado en el 2012.

Los pacientes fueron enrolados desde el 12 de febrero de 2008 hasta el 7 de julio de 2010. El punto de corte para la recolección de datos para este análisis fue el 11 de febrero de 2014. Las características basales fueron similares en los dos grupos de estudio; 630 pacientes (88,0%) tuvieron enfermedad visceral. Un total de 389 pacientes habían muerto en el momento de este análisis. La mediana de seguimiento fue de 49.5 meses (rango, 0 a 70) en el grupo pertuzumab y 50.6 meses (rango, 0 a 69) en el grupo control. Después del análisis intermedio de la sobrevida global en mayo de 2012, los investigadores fueron informados sobre las asignaciones de los grupos de estudio. Entre julio y noviembre de 2012, un total de 48 de los 406 pacientes (11.8%) en el grupo control se cruzaron para recibir pertuzumab.

Resultados:**Sobrevida global por Intention-To-Treat:**

Las muertes fueron reportadas en 168 de 402 pacientes (41,8%) en el grupo con pertuzumab y en 221 de 406 pacientes (54,4%) en el grupo control (HR=0.68; IC 95%: 0,56 a 0,84; $p<0,001$). La mediana de sobrevida global fue 56,5 meses (IC del 95%, 49,3 no alcanzado) en el grupo con pertuzumab y 40,8 meses (IC del 95%, 35,8 a 48,3) en el grupo de control, una diferencia de 15,7 meses. La tasa de sobrevida global estimada de Kaplan-Meier fue de 94,4% (IC 95%, 92,1 a 96,7) en el grupo de pertuzumab y 89,0% (IC 95%: 85,9 a 92,1) en el grupo control a 1 año; 80,5% (IC 95%, 76,5 a 84,4) y 69,7% (IC del 95%, 65,0 a 74,3), respectivamente, a los 2 años; 68,2% (IC 95%, 63,4 a 72,9) y 54,3% (IC 95%, 49,2 a 59,4), respectivamente, a los 3 años; y 57,6% (IC 95%, 52,4 a 62,7) y 45,4% (IC 95%, 40,2 a 50,6), respectivamente, a los 4 años.

Los análisis exploratorios en subgrupos predefinidos mostraron un beneficio consistente con pertuzumab. El HR de muerte por cualquier causa entre los pacientes que habían sido previamente tratados con trastuzumab (47 pacientes en el grupo de pertuzumab y 41 pacientes en el grupo de control) fue de 0,80 (IC 95%, 0,44 a 1,47).



²³ Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8):724-34. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1413513>

**VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD****a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS**

No se encontraron revisiones sistemáticas.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS**Baselga y col (2012)²⁴**

Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA Trial).

Los eventos adversos reportados fueron:

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*		
Adverse Event	Placebo plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 397)	Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel (N= 407)
	number (percent)	
Most common events, all grades†		
Diarrhea	184 (46.3)	272 (66.8)
Alopecia	240 (60.5)	248 (60.9)
Neutropenia	197 (49.6)	215 (52.8)
Nausea	165 (41.6)	172 (42.3)
Fatigue	146 (36.8)	153 (37.6)
Rash	96 (24.2)	137 (33.7)
Decreased appetite	105 (26.4)	119 (29.2)
Mucosal inflammation	79 (19.9)	113 (27.8)
Asthenia	120 (30.2)	106 (26.0)
Peripheral edema	119 (30.0)	94 (23.1)
Constipation	99 (24.9)	61 (15.0)
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)
Dry skin	17 (4.3)	43 (10.6)
Grade 3 or higher events‡		
Neutropenia	182 (45.8)	199 (48.9)
Febrile neutropenia	30 (7.6)	56 (13.8)
Leukopenia	58 (14.6)	50 (12.3)
Diarrhea	20 (5.0)	32 (7.9)
Peripheral neuropathy	7 (1.8)	11 (2.7)
Anemia	14 (3.5)	10 (2.5)
Asthenia	6 (1.5)	10 (2.5)
Fatigue	13 (3.3)	9 (2.2)
Granulocytopenia	9 (2.3)	6 (1.5)
Left ventricular systolic dysfunction	11 (2.8)	5 (1.2)
Dyspnea	8 (2.0)	4 (1.0)

* The safety population includes all patients who received at least one dose of the study drug.

† Included are all grades of adverse events with an incidence of 25% or more in either group or at least a 5% difference in incidence between groups.

‡ Included are adverse events of grade 3 or higher with an incidence of at least 2%.

²⁴ Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. N Engl J Med 2012; 366:109- 19. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1113216>

**Swain y col (2015)²⁵**

Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA Trial).

Seguimiento del estudio cleopatra publicado en el 2012; mediana de seguimiento 50 meses. En este estudio de seguimiento se reportaron los siguientes eventos adversos:

Table 2. Adverse Events after the Discontinuation of Docetaxel in the Safety Population.*

Adverse Event	Control Group (N = 261)	Pertuzumab Group (N = 306)
Most common events of any grade — no. of patients (%)†		
Alopecia	6 (2.3)	5 (1.6)
Diarrhea‡	37 (14.2)	86 (28.1)
Neutropenia	13 (5.0)	10 (3.3)
Nausea	30 (11.5)	39 (12.7)
Fatigue	25 (9.6)	41 (13.4)
Rash‡	21 (8.0)	56 (18.3)
Asthenia	23 (8.8)	41 (13.4)
Decreased appetite	14 (5.4)	22 (7.2)
Peripheral edema	32 (12.3)	28 (9.2)
Vomiting	17 (6.5)	30 (9.8)
Myalgia	19 (7.3)	25 (8.2)
Mucosal inflammation	4 (1.5)	11 (3.6)
Headache	32 (12.3)	52 (17.0)
Constipation	18 (6.9)	17 (5.6)
Upper respiratory tract infection‡	32 (12.3)	56 (18.3)
Pruritus‡	15 (5.7)	42 (13.7)
Febrile neutropenia	0	0
Dry skin	10 (3.8)	10 (3.3)
Muscle spasm‡	6 (2.3)	24 (7.8)

* Data are for patients who received at least one dose of a study drug after completing docetaxel treatment. Data for overall adverse events are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix.

† The most common events are those that occurred with a frequency of 25% or more overall (including during the docetaxel treatment period) or that differed by 5 percentage points or more in frequency between the two groups overall.

‡ The frequency of this event was at least 5 percentage points greater in the pertuzumab group, as compared with the control group.

c. VIGIACCES²⁶

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde el año 2006 hasta el 2017 se reportaron 2802 tipos de sospechas de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

²⁵ Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8):724–34. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1413513>

²⁶ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

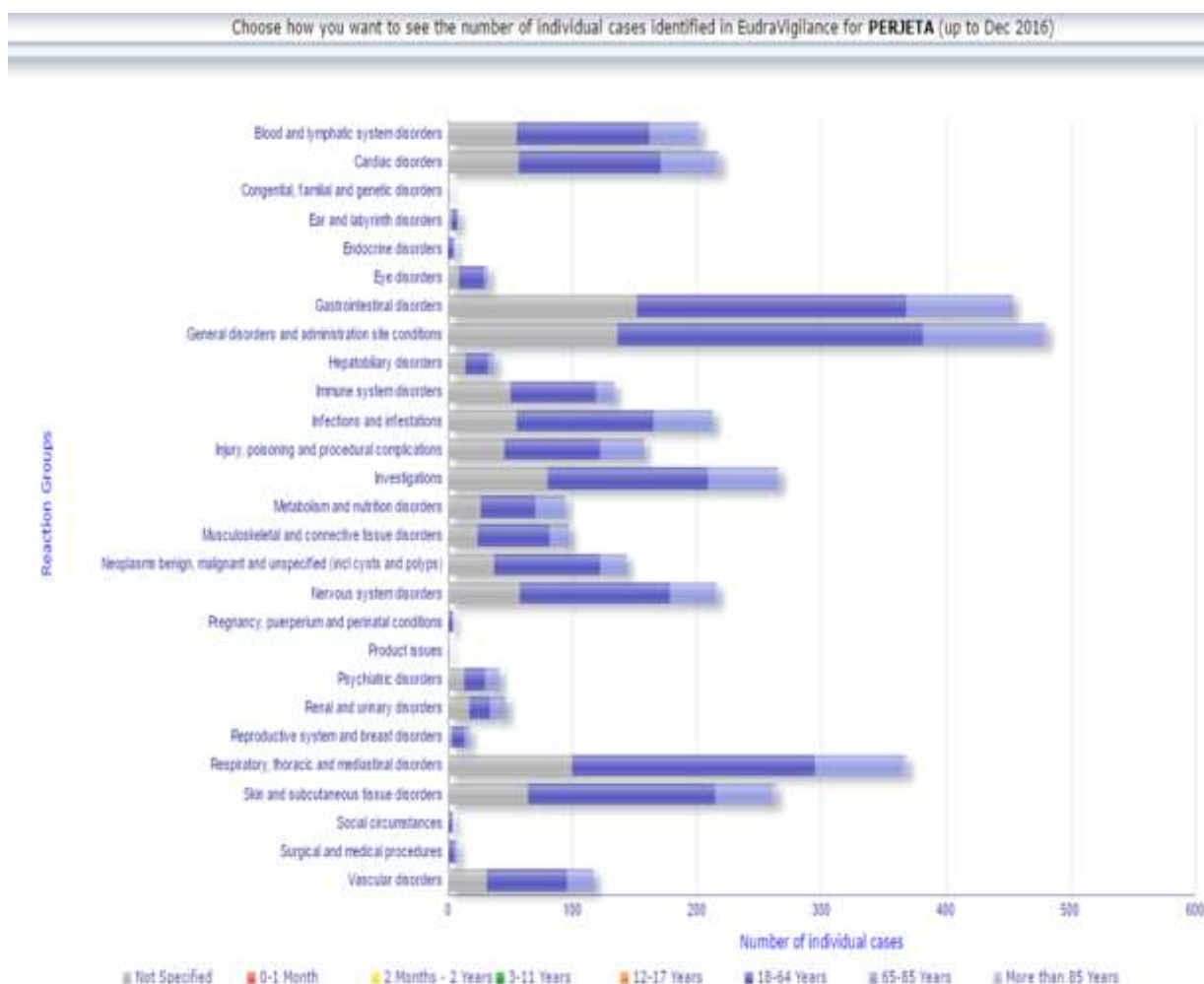


Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	913
Trastornos gastrointestinales	696
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	453
Infecciones e infestaciones	399
Piel y tejido subcutáneo	384
Investigaciones	377
Desordenes de la sangre y del sistema linfático	334
Trastornos del sistema nervioso	312
Trastornos cardíacos	308
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	225
Neoplasias (quistes y pólipos) benignas, malignas y no	189
Metabolismo y desordenes de nutrición	187
Trastornos vasculares	178
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	172
Trastornos del sistema inmune	118
Trastorno renal y urinario	70
Trastornos psiquiátricos	69
Trastornos oculares	54
Trastornos hepatobiliares	41
Sistema reproductor y trastorno mamario	36
Procedimientos quirúrgicos y médicos	15
Trastornos auditivos y laberintitis	13
Trastorno endocrino	9
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	8
Problemas con el producto	8
Circunstancia social	7
Congénita, familiar y trastornos genéticos	3

d. EUDROVIGILANCIA²⁷

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta diciembre del 2016 se reportaron las siguientes sospechas de reacciones adversas divididos de la siguiente forma:

²⁷ Perjeta (Pertuzumab). Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

NEOADYUVANCIA:

CANADÁ (2014)²⁸

C Attard, A Pepper, S Brown y M Thompson realizaron una evaluación económica con el objetivo de evaluar los beneficios a largo plazo, los costos y rentabilidad de pertuzumab añadido a un régimen de tratamiento neoadyuvante que contenía trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o estadio temprano.

Realizaron un análisis de coste-utilidad utilizando un modelo de Markov de tres estados de salud (libre de eventos, recidivado y fallecido). El costo incremental por años de vida ajustados por calidad (AVAC) del análisis del tratamiento y datos de eficacia de los estudios NeoSphere y Tryphaena varió de \$ 25 388 a \$ 46 196 respectivamente.

En un umbral de \$ 100 000, la adición de pertuzumab fue rentable en casi todos los escenarios (93% NeoSphere, 79% Tryphaena). Dada la mejora en la eficacia clínica y un costo favorable por AVAC, la adición de pertuzumab como neoadyuvante representa una

²⁸ C Attard, A Pepper, S Brown y M Thompson. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. Journal of Medical Economics 2014



opción de tratamiento atractivo para los pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo.

METÁSTASIS:

EEUU (2016)²⁹

B Durkee et al. desarrollaron un modelo analítico de decisión de Markov para evaluar la relación coste-eficacia de docetaxel más trastuzumab con o sin pertuzumab en pacientes estadounidenses con cáncer de mama metastásico. El modelo siguió a los pacientes durante las semanas restantes de vida. Las probabilidades de transición se basaron en el estudio CLEOPATRA. Los costos se reflejaron de las tasas de Medicare 2014. Los resultados incluyeron beneficios para la salud, expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y la rentabilidad expresada como una relación coste-efectividad incremental.

Siguiendo el modelo, la media de sobrevida fue de 39,4 meses para trastuzumab más docetaxel y 56,9 meses para trastuzumab más docetaxel más pertuzumab. La adición de pertuzumab resultó en un 1,81 años de vida adicionales ganados, o 0.62 AVAC, a un costo de \$ 472 668 por AVAC ganado. El análisis de sensibilidad determinístico para trastuzumab más docetaxel más pertuzumab mostró que es poco probable ser costo-efectivo, incluso en la hipótesis más favorable, y el análisis de sensibilidad probabilístico predijo 0% de posibilidades de ser costo-efectivo en una disposición a pagar de \$ 100 000 por AVAC ganado. Los autores concluyen indicando que trastuzumab más docetaxel más pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo metastásico, es poco probable que sea costo-efectivo en los Estados Unidos.

JAPON (2015)³⁰

Tange C, Kunisawa S, Maeda S y Shimozuma K realizaron un análisis con el objetivo de evaluar la relación coste-eficacia de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo en Japón. El análisis se realizó con un modelo de Markov basado en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, multicéntrico internacional (Cleopatra). Debido a que las puntuaciones de utilidad de los pacientes con cáncer de mama metastásico japonés no estaban disponibles, se utilizaron datos del informe de la NICE. Los costos se calcularon sobre la base de los honorarios médicos japoneses. Debido a que el análisis fue desde una perspectiva de pagador de salud, sólo se incluyeron los costos médicos directos, los resultados fueron medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y se calculó la relación costo-efectividad incremental (ICER), la tasa de descuento anual del 2% se utilizó tanto para los costos como para el resultado. El modelo utilizó un horizonte temporal de 25 años.

El uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel puede aumentar el AVAC (en promedio 0.85 AVAC) que el tratamiento con trastuzumab y docetaxel. El ICER de pertuzumab en comparación con el grupo control se estimó alrededor de JPY 17 millones por AVAC. Los investigadores concluyen indicando que pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel no es rentable en el análisis.

²⁹ B Durkee et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 34:902-909 2015

³⁰ C Tange, S Kunisawa, S Maeda y K Shimozuma. Análisis coste-efectividad de pertuzumab para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo en Japón or Chemotherapy. *Value In Health* 18 (2015) A335-A766



RUSIA (2015)³¹

Kulikov A y Komarov I realizaron un estudio con la finalidad de determinar un régimen de tratamiento más ventajoso (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel o placebo + trastuzumab + docetaxel) desde el punto de vista farmacoeconómico, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+, sobre la base de la comparación de la relación coste-eficacia, seguridad y calidad de vida. Para lograr este objetivo los investigadores realizaron las siguientes tareas:

- Recolección y análisis de datos del tratamiento del cáncer de mama metastásico con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel y placebo + trastuzumab + docetaxel en la práctica clínica.
- Selección de criterios para evaluar la eficacia de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel y placebo + trastuzumab + docetaxel utilizados para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.
- Análisis comparativo de costos de los regímenes de tratamiento del cáncer de mama metastásico.
- Uso de los siguientes métodos en el estudio farmacoeconómico: análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad, análisis de impacto presupuestario.

Los resultados fueron los siguientes:

1. Como resultado del análisis de costos realizados, se obtuvieron los siguientes costos del tratamiento del cáncer de mama metastásico (durante un periodo de 25 años): los costos en el grupo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel ascendieron a 7 817 093 rublos (\$ 134 610), mientras que los costos del régimen de tratamiento con placebo + trastuzumab + docetaxel fue de 2 105 425 rublos (\$ 36 255).
2. Los resultados del análisis de costo-efectividad mostraron que los coeficientes de costo-efectividad (criterio de efectividad-años de vida ganados) fueron los siguientes (durante un periodo de 25 años): 1 823 530 rublos (\$ 31 401) en el grupo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel y 587 120 rublos (\$ 10 110) en el grupo placebo + trastuzumab + docetaxel. La relación costo-efectividad incremental para las tecnologías de salud comparadas fue de 8 150 535 rublos/año de vida ganados (\$ 140 352/año de vida ganados).
3. Los resultados del análisis de costo-utilidad demostraron que los coeficientes de costo-utilidad (criterio de utilidad-años de vida ajustados por calidad AVAC) fueron los siguientes: (durante un periodo de 25 años): 2 716 738 rublos (\$ 46 782) en el grupo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel y 908 787 rublos (\$ 15 649) en el grupo placebo + trastuzumab + docetaxel. El coeficiente incremental de costo-efectividad fue de 10 187 748 rublos/AVAC (\$ 175 433/AVAC).
4. Los resultados del análisis de impacto presupuestario mostraron que para el régimen de tratamiento de pertuzumab, trastuzumab más docetaxel la diferencia en los fondos presupuestarios requeridos era de 5 711 668 rublos (\$ 98 354) en comparación con el tratamiento placebo, trastuzumab más docetaxel en un paciente con cáncer de mama (durante un periodo de 25 años).

Los investigadores señalan que según la relación costo-efectividad incremental para las tecnologías de salud que se compararon fue de 8 150 535 rublos/año de vida ganados (\$ 140 352/año de vida ganados), y la relación costo-utilidad incremental fue de 10 187 748 rublos/AVAC (\$ 175 433/AVAC). Estos parámetros están por encima del umbral de pago aplicado al sistema nacional de salud de Rusia.

³¹ Kulikov A. Komarov I. pharmacoeconomic analysis of beyodyme (pertuzumab+trastuzumab in the treatment of patients with her2- positive metastatic breast cancer. PHARMACOECONOMICS: theory and practice Volume 3, number 2, 2015.



COLOMBIA (2014)³²

S Saenz realizó un estudio con el objetivo de evaluar la relación costo-eficacia de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab más docetaxel para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ en Colombia. Para la evaluación de costo-eficacia se desarrolló un modelo de curva. El modelo considera tres estados de salud: sobrevida libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron del estudio Cleopatra. Los datos de sobrevida global se obtuvieron de los registros clínicos a largo plazo. El resultado primario del modelo es ratio incremental de costo efectividad (ICER) por AVAC. Para el análisis se aplicaron los siguientes supuestos: horizonte de tiempo: 15 años, longitud del ciclo modelo: semanal; los precios de referencia fueron de la venta en Colombia, con excepción de pertuzumab que fue suministrado por el fabricante.

Los resultados del estudio señalan que el resultado en un horizonte de tiempo muestran un aumento en el tiempo medio de la sobrevida global para los pacientes asignados al grupo pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con los del grupo trastuzumab y docetaxel de 0.72 años. Los AVAC son también altos en el grupo pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, 0.58 AVACs. Así mismo, del estudio se observa que la adición de pertuzumab conduce a un costo promedio total de tratamiento más alto de \$ 143 529 dólares por paciente en comparación con el grupo trastuzumab-docetaxel. Estos hallazgos resultan en un ICER de \$ 200 509 por año de vida ganado y de \$ 249 582 por AVAC ganado. Los autores del estudio concluyen indicando que cuando se compara con los umbrales de costo-efectividad comúnmente aceptados, estos resultados exceden los umbrales de voluntad de pago, pero pertuzumab se convierte en una alternativa terapéutica que ofrece un mejor resultado de salud.

IRLANDA (2013)³³

El Centro Nacional de Farmacoeconomía (NCPE) a solicitud del Servicio Ejecutivo de Salud (HSE) de Irlanda, realizó un estudio de costo efectividad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, metastásico o localmente recurrente, no resecable, que no han recibido terapia anti HER-2 anterior o quimioterapia. El NCPE evaluó el expediente económico de los fabricantes, utilizando un marco de decisión para evaluar sistemáticamente si una tecnología es costo-efectivo, esto incluyó la efectividad clínica y los beneficios de calidad de vida relacionados con la salud que el nuevo tratamiento puede proporcionar, y si el costo solicitado por la compañía farmacéutica está justificado.

De la evaluación realizada el NCPE concluye que pertuzumab aumenta significativamente la mediana de la sobrevida libre de progresión para los pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo. Aunque la sobrevida global mejoró, una estimación verdadera de esta ganancia es incierta en el tiempo. Pertuzumab es un fármaco costoso que puede originar un costo adicional de tratamiento de aproximadamente 74 000 € por paciente y un impacto presupuestario estimado de unos 39 millones de euros en los próximos 5 años. Con un ratio coste/efectividad incremental base de € 203 028/AVAC (o € 162 857/año de vida ganado), el fabricante no ha demostrado que pertuzumab sea rentable en el Irish Healthcare Setting. El NCPE cree que pertuzumab no es costo-efectivo al precio presentado y no se puede recomendar su

³² S Saenz. Cost-effectiveness model of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel compared with trastuzumab in combination with docetaxel for the 1st line treatment of HER2+ metastatic breast cancer in Colombia. Value In Health 17 (2014) A323–A686.

³³ National Centre For Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Cost Effectiveness of Pertuzumab (Perjeta®) in Combination with Trastuzumab and Docetaxel in Adults with HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer Who Have Not Received Previous Anti-HER2 Therapy or Chemotherapy. 2013

reembolso. Se requiere una reducción significativa del precio para asegurar la relación coste/efectividad.

b. CASOS:

En la siguiente tabla se muestra los casos reportados de cáncer de mama al 2015 correspondiente al Ministerio de Salud:

CIE 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
C50	6691	5941	8049	7609	8090	13183	49563

Fuente: Oficina General de Estadística e Informática del Ministerio de Salud. 25/04/2016

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer de mama en el Perú³⁴ y proyección de población INEI – 2018³⁵, siendo 9005 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

Teniendo en cuenta la clasificación histológica³⁶, estadio clínico al diagnóstico³⁷ y afiliación al Seguro Integral de Salud³⁸ (SIS) a junio del 2017, se obtendría 99 casos al año.

c. COSTOS

	Medicamentos	
	Pertuzumab (420mg)+trastuzumab (440 mg) +docetaxel 20 mg/ml (S/)	Trastuzumab+docetaxel (S/)
Precio unitario	11 170.48 ³⁹ + 5778.17 ⁴⁰ +27.00 ⁴¹	5 778.17 + 27.00
Posología dosis de carga	840mg + 8mg/kg + 75-100mg/m ²	8mg/kg + 75-100mg/m ²
N° viales	2 + 2 + 6	2 + 6
Posología dosis de mantenimiento*	420mg + 6mg/kg + 75-100mg/m ²	6mg/kg + 75-100mg/m ²
N° viales	1 + 1 + 6	1 + 6
Coste dosis de carga	22 340.96 + 10 400.00 + 162.00 32 902.96	10 400.00 + 162.00 10 562.00
Coste dosis de mantenimiento con docetaxel	11 170.48 + 5 778.17 + 162.00 17 110.65	5 778.17 + 162.00 5 940.17
Coste dosis de mantenimiento sin docetaxel	16 948.65	5 778.17
Coste incremental (diferencial) carga	22 340.96	
Coste tratamiento completo**	32 902.96+(17 110.65x5)+(16 948.65x12)= 321 840.01	10 562.00+(5 940.17x5)+(5778.17x9)= 92 265.53
Coste incremental tratamiento completo por paciente	229 574.48	
Coste de tratamiento completo por casos estimados	S/ 31 862 160.99	

* Se ha calculado el coste estimado para un adulto de 60kg de peso y una superficie corporal de 1,6m². Para el docetaxel se ha calculado la media del coste entre las dosis de 75 y 100 mg/m²

**Se contempla una mediana de 18 ciclos de tratamiento según SLP en el brazo pertuzumab vs 15 ciclos en brazo placebo y n° ciclos recibidos en el estudio CLEOPATRA. Se considera que las pacientes reciben 6 ciclos de docetaxel en ambos brazos

³⁴ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS).

³⁵ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

³⁶ C. Vallejos et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian Hospital Database. Clinical Breast Cancer 2010

³⁷ Información de Cáncer por estadio clínico. FISSAL. Enero – 2016

³⁸ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

³⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado-MEDIANA) [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

⁴⁰ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

⁴¹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ⁴²	European Medicines Agency (EMA) ⁴³
Pertuzumab 420mg/4ml solución inyectable	Pertuzumab está indicado en combinación con Trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido terapia previa anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.	Cáncer de mama metastásico Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos⁴⁴ En la 19ª Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento pertuzumab 420mg/14mL solución inyectable.

c. PNUME

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁴⁵** no se encuentra incluido el medicamento pertuzumab 420mg/14mL solución inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica se ha demostrado que la asociación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia es segura y eficaz respecto a la supervivencia global, sin embargo el Equipo Técnico acuerda no incluir al medicamento Pertuzumab inyectable para cáncer de mama metastásico HER2 positivo sin terapia sistémica previa a la Lista Complementaria, debido a que su alto costo representaría un impacto importante en el presupuesto que podría comprometer la sostenibilidad financiera del sistema público de salud.

⁴² U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁴³ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Diciembre 2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴⁴ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

⁴⁵ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016