

**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:	Trastuzumab 600mg subcutáneo
Indicación específica:	Cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, adyuvancia y metastásico.
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas
Número de casos anuales:	

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Trastuzumab
Formulación propuesta para inclusión	Trastuzumab 600mg/5ml subcutáneo
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro sanitario – 27 agosto 2014
Alternativas en el PNUME²:	Trastuzumab 440mg IV

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

¿En pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo localmente avanzado – adyuvancia la administración por vía subcutánea de trastuzumab es una vía de administración alternativa eficaz y segura comparada con la vía intravenosa?

P Paciente con cáncer de mama HER 2 positivo localmente avanzado, adyuvancia

I Trastuzumab 600mg/5ml inyectable subcutáneo

C Trastuzumab 440mg/20ml inyectable endovenoso

O Sobrevida global
Sobrevida libre de progresión
Eventos adversos

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Enero 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Enero 2017.

Calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ 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, Uppsala Monitoring.

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

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

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
---------------	--------------------------------	-----------

³ 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.



Medline/Pubmed	<p>"trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields]) AND Intravenous[All Fields] AND subcutaneous[All Fields]: 52</p> <p>Filtros:</p> <p>Randomized Controlled Trial: 7 (fueron considerados para el análisis</p> <p>Meta-Analysis, Systematic Reviews: 1 (fue excluido por ser una revision narrativa)</p>	<p><u>2 ECAs</u></p> <p>Estudio HannaH</p> <p>Estudio PrefHer</p>
----------------	---	---

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. EPIDEMIOLOGÍA

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer a través de su proyecto Globocan, indica que el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres, y uno de los tres cánceres más comunes en todo el mundo, junto con el cáncer de pulmón y de colon. En el 2012, 1.67 millones de personas fueron diagnosticadas en todo el mundo y alrededor de medio millón de personas murieron de esta enfermedad (522,000 muertes)⁴. Una de cada ocho a diez mujeres tendría cáncer de mama a lo largo de su vida.

La mortalidad por cáncer de mama en Norte América y la Unión Europea (UE) ha disminuido, y esta disminución se atribuye principalmente a la detección de terapias sistémicas eficientes. Sin embargo, el cáncer de mama sigue siendo la causa más común de muerte por cáncer en países menos desarrollados y en segundo lugar al cáncer de pulmón en países más desarrollados. En América del Sur, África y Asia, la incidencia de cáncer de mama está aumentando probablemente debido a cambios en el estilo de vida e inicio de programas de cribado. La mortalidad por cáncer de mama en estas regiones también esta aumentando, en parte debido a la falta de acceso al diagnóstico y terapias modernas.⁵

En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó que se registraron 1421 casos nuevos de cáncer de mama en el año 2015.⁶

⁴ WHO – International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iacr.fr>. Accesado 10 Febrero 2017.

⁵ Nadia Harbeck; Michael Gnant. Breast Cancer. Seminar 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

⁶ Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas. (INEN). Departamento de Epidemiología y Estadística. <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>



Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2006-2015 (ambos sexos)

LOCALIZACION	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CERVIX	1 532	1 500	1 621	1 593	1 568	1 609	1 637	1 574	1 484	1 579
MAMA	1 163	1 112	1 112	1 199	1 238	1 276	1 343	1 238	1 214	1 421
ESTOMAGO	676	715	754	801	778	786	905	902	924	1 002
LINFOMA NO HODGKIN *	554	530	513	535	553	513	563	645	581	586
PROSTATA	474	535	509	509	507	490	605	575	632	692
PIEL NO MELANOMA	399	393	391	454	463	481	523	513	570	698
PULMON	406	418	460	445	412	427	399	409	449	405
TIROIDES	286	265	306	299	356	404	477	490	564	606

Fuente: departamento de Epidemiología y Estadística – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

b. INDICACIÓN/CONDICIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama es un crecimiento anormal e incontrolable de las células mamarias usualmente como resultado de mutaciones en genes que controlan la proliferación y muerte celular. En la mayoría de los casos, estas mutaciones ocurren debido a eventos aún no plenamente entendidos con efectos acumulativos durante el tiempo de vida de la persona. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente los tejidos sanos vecinos así como enviar células tumorales a órganos a distancia, con una destrucción progresiva de los mismos⁷

Clasificación del cáncer de mama⁸

El cáncer de mama se clasifica en carcinoma in situ o cáncer de mama invasivo

Carcinoma in situ (carcinoma no invasivo, estadio 0). Si las células cancerosas están contenidas dentro del conducto (carcinoma ductal in situ) o el lóbulo (carcinoma lobular in situ)

Cáncer de mama invasivo (cáncer de mama infiltrante, estadios I a IV) si las células cancerosas se extienden más allá de la membrana basal del conducto o lóbulo hacia el parénquima adyacente del seno

El cáncer de mama invasivo se clasifica en:

- Cáncer de mama temprano - estadios I, IIa, IIb
 - Ninguna extensión del tumor a la pared torácica o a la piel.
 - Puede incluir metástasis de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles.
 - Sin metástasis a distancia
- Cáncer de mama localmente avanzado - estadios IIIa, IIIb, IIIc - cualquiera de los siguientes sin metástasis a distancia
 - Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales clínicamente fijos o enmarañados.
 - Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectados.
 - Tumor > 5 cm y metástasis en ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales.
 - Tumor con extensión directa a la pared torácica o a la piel
- El cáncer de mama avanzado puede incluir cáncer de mama en estadio IV (metástasis a distancia), recurrente y / o localmente avanzado

⁷ Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19

⁸ Breast cancer in woman. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



Receptor HER2 como objetivo para la terapia del cáncer de mama⁹

El 17-30% de los cánceres de mama tienen un fenotipo HER2 positivo, denominado así debido a que estos tumores sobreexpresan un receptor ligado a tirosina quinasa, denominado receptor de factor 2 de crecimiento epidérmico humano o receptor HER2 (anteriormente denominado ERB-B2 / Her2neu). Los tumores HER2 positivos son más agresivos y menos sensibles a la quimioterapia estándar que los tumores HER2 negativos. Los estudios indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia sin enfermedad acortada en comparación con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2.

En la actualidad, cada año, al menos 276.000 mujeres en todo el mundo son recientemente diagnosticadas con cáncer de mama HER2-positivo (1,38 millones * 20%) y en el año 2030, 540.000 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama HER2-positivo (2.7 millones * 20%).

Los tumores de mama biopsiados quirúrgicamente o resecados se someten a una prueba para determinar la positividad de HER2 usando una tinción inmunohistoquímica (IHC) y, si no es concluyente, se confirma usando el test de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Los altos niveles de expresión de HER2 predicen tumores que responderán a los agentes que se dirigen al receptor. El estado de HER2 también predice si un tumor responderá o tendrá resistencia a ciertos tipos de quimioterapia contra el cáncer y terapias endocrinas. Varios paneles de expertos, incluyendo la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos y el International Consensus Panel sobre el tratamiento del cáncer de mama temprano, recomiendan que los tumores de todos los pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado se sometan a prueba para la sobreexpresión de HER2.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

TRASTUZUMAB^{10,11}

FARMACOLOGÍA

La formulación de trastuzumab subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20 %-30 % de los cánceres de mama primarios. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECO, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

⁹ OMS. Proposal for the inclusion of trastuzumab in the who model list of essential medicines for the treatment of her2-positive breast cancer. January. 2013

¹⁰ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). HERCEPTIN ® 600mg/5mL (Trastuzumab) [Inserto del medicamento].

¹¹ European Medicines Agency (EMA). HERCEPTIN ® 600mg/5mL (Trastuzumab) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción: Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2.

b. FARMACOCINÉTICA

En el ensayo de fase III BO22227 la farmacocinética de trastuzumab en una dosis de 600 mg administrados tres veces en semana por vía subcutánea fue comparada con la vía intravenosa (8 mg/kg dosis de carga, 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas). Los resultados farmacocinéticos para la variable coprimaria, C_{min} pre-dosis Ciclo 8, demostró no inferioridad de Trastuzumab subcutáneo comparado con la dosis de Trastuzumab intravenoso ajustado al peso corporal.

La media de la C_{min} durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la pre-dosis en el Ciclo 8 fue mayor en el grupo de Trastuzumab subcutáneo (78,7 µg/ml) que en el grupo de Trastuzumab intravenoso (57,8 µg/ml) del ensayo. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la pre-dosis del Ciclo 13, los valores de la media de la C_{min} fueron 90,4 µg/ml y 62,1 µg/ml, respectivamente. En base a los datos observados en el ensayo BO22227, el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 8 con la formulación intravenosa. Con la formulación de Trastuzumab subcutáneo, las concentraciones estuvieron aproximadamente en el estado estacionario tras la dosis del ciclo 7 (predosis ciclo 8) con un pequeño aumento de la concentración (<15%) hasta el ciclo 13. La media de la C_{min} en la pre-dosis subcutánea del ciclo 18 fue de 90,7 µg/ml y es similar al ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después del ciclo 13.

La mediana del T_{max} siguientes a la administración subcutánea fue aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1-14 días). La media de la C_{max} fue según se esperaba más baja en el grupo de la formulación de Trastuzumab subcutáneo (149 µg/ml) que en el intravenoso (valor al final de la perfusión: 221 µg/ml).

La media de las AUC₀₋₂₁ días siguiente a la dosis del Ciclo 7 fue aproximadamente un 10 % mayor con la formulación de Trastuzumab subcutáneo comparado con la formulación de Trastuzumab intravenosa, con valores medios de AUC de 2.268 µg/ml por día y 2.056 µg/ml por día, respectivamente. La AUC₀₋₂₁ días siguiente a la dosis del Ciclo 12 fue aproximadamente 20 % superior con la formulación de Trastuzumab subcutáneo que con la dosis de Trastuzumab intravenoso con unos valores medios de AUC de 2.610 µg/mL por día y 2.179 µg/mL por día, respectivamente. Debido al impacto significativo del peso corporal en el aclaramiento de trastuzumab y el uso de una dosis fija para la administración subcutánea la diferencia de exposición entre la administración subcutánea e intravenosa dependió del peso corporal: en pacientes con un peso corporal 90 kg el AUC fue 20 % más baja después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso.

Un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central se realizó utilizando datos farmacocinéticos agrupados de Trastuzumab SC y Trastuzumab IV del estudio fase III BO22227 para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas tras la administración de Trastuzumab IV y Trastuzumab SC en pacientes con cáncer de mama precoz (CMP). Se estimó que la biodisponibilidad de trastuzumab administrado como formulación subcutánea era de 77,1%, y se estimó que la constante de la tasa de absorción de primer orden era 0,4 día⁻¹. El aclaramiento lineal fue 0,111 l/día y el volumen del compartimento central (V_c) fue 2,91 l. Los valores del parámetro de Michaelis-Menten fueron 11,9 mg/día y 33,9 µg/ml



para Vmax y Km, respectivamente. El peso corporal y la alanina aminotransferasa sérica (SGPT/ALT) mostraron una influencia estadísticamente significativa en la farmacocinética, sin embargo, las simulaciones demostraron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con CMP. Los valores de los parámetros de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5^o-95^o) para regímenes posológicos de Trastuzumab SC en pacientes con CMP se muestran a continuación en la siguiente tabla

Valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5^o-95^o) para regímenes posológicos de Trastuzumab SC 600 mg cada 3 semanas en pacientes con CMP

Primary tumor type and Regimen	Cycle	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-21days} (µg.day/mL)
EBC 600 mg Herceptin SC q3w	Cycle 1	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109.1)	1064.9 (717.6 - 1503.8)
	Cycle 7 (steady state)	297	75.0 (35.1 - 123.4)	148.8 (86.1 - 213.6)	2337.3 (1257.7 - 3478.1)

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de la formulación subcutánea de trastuzumab es 600mg/5mL independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada por vía subcutánea durante 2 – 5 minutos cada tres semanas. Actualmente hay información limitada disponible sobre el cambio de una formulación a la otra.

Los pacientes con cáncer de mama metastásico deben ser tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en cáncer de mama precoz más de un año.

La dosis de 600 mg debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2-5 minutos. Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel este roja, presente hematomas, este sensible o dura. Durante el tratamiento con la formulación de trastuzumab subcutáneo, los otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán preferentemente en sitios diferentes. Se debe observar a los pacientes durante seis horas después de la primera inyección y durante dos horas después de las siguientes inyecciones para los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la administración.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE¹²: Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. En esta publicación los autores manifiestan que aunque trastuzumab requiere infusión intravenosa (IV), un ensayo clínico sugiere que la formulación subcutánea (SC) puede ser igualmente eficaz [HannaH study], mientras que otro ensayo sugiere que podría ser la vía preferida de administración [PrefHer study]. Si se valida, esto representaría una modalidad de tratamiento más conveniente para los pacientes, particularmente en el entorno de mantenimiento. Sin embargo, la formulación SC no está disponible

¹² Burstein H, Hayes DF, Adjuvant systemic therapy for HER2 positive breast cancer UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. Literature review current through: Dec 2016. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



en EEUU y su uso requiere una evaluación adicional antes de ser adoptado en la práctica clínica.

DYNAMED: Breast cancer in woman¹³ y HER2 inhibitors for breast cancer¹⁴. En estas publicaciones solo se menciona trastuzumab por vía IV

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La Guía de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer (2016)¹⁵ y la Guía de Práctica Clínica de la National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE. Clinical Guideline 81 (CG81) (2009 actualizado en el 2015)¹⁶. Realizan sus recomendaciones en base a la formulación intravenosa de trastuzumab.

c. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La Evaluación de la Tecnología Sanitaria del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁷** en el resumen de la evidencia indica lo siguiente:

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal autorizado para la administración intravenosa para el tratamiento de personas con cáncer de mama que muestran sobreexpresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o la amplificación del gen HER2. La sobreexpresión de HER2 se ha relacionado con un pobre resultado en las personas con cáncer de mama.

En marzo de 2012 se presentó a la Agencia Europea de Medicamentos una solicitud de ampliación de autorización del producto para la formulación subcutánea de trastuzumab (con hialuronidasa como excipiente) para tratar el cáncer de mama precoz y metastásico HER2-positivo.

Se realizó un ensayo controlado aleatorizado, abierto en 596 mujeres con cáncer de mama HER2-positivo no metastásico (estadio I-III clínico) (el estudio HannaH). Todas las mujeres recibieron trastuzumab durante 24 semanas de tratamiento neoadyuvante (es decir, antes de la cirugía), así como un año de tratamiento postquirúrgico adyuvante. Este estudio encontró que trastuzumab SC no fue inferior al trastuzumab IV para el resultado primario de eficacia que fue la respuesta patológica completa (RPC). Tampoco fue inferior para el resultado coprimario farmacocinético de la concentración valle (C_{trough}) de trastuzumab en el ciclo 8 pre-dosis (antes de la cirugía). La RPC fue asociado con el beneficio clínico a largo plazo, pero todavía no ha habido una validación formal de la misma como un resultado sustituto.

El análisis de ambos resultados fue sobre la población por protocolo: el análisis estadístico de los resultados en la población por el análisis intención de tratar no se informó en el documento publicado. No se dispone de datos para los resultados orientados al paciente, supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

La misma proporción de mujeres en ambos grupos de estudio experimentó al menos 1 evento adverso grave o peor. Hubo numéricamente más episodios de grado 3 y

¹³ Breast cancer in woman. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁴ HER2 inhibitors for breast cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁵ NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast Cancer.2016.

¹⁶ National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE Guideline cg8135. February 2009. Actualizado 2015.

¹⁷ Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab: NICE. 2013. <http://nice.org.uk/guidance/esnm13>



grado 4 en el grupo intravenoso que en el grupo subcutáneo, pero los que ocurrieron en el grupo subcutáneo tenían más probabilidades de ser clasificados como serios, principalmente porque las mujeres que los experimentaban tuvieron más probabilidades de ser admitidas al hospital. No se han realizado ensayos de fase III que comparen las formulaciones intravenosa y subcutánea de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama metastásico.

El fabricante estima que el uso de trastuzumab subcutáneo en lugar de intravenoso llevaría a ahorros en los costos de adquisición. La administración subcutánea de trastuzumab es más rápida y menos invasiva que la administración intravenosa, y podría realizarse en los hogares de las personas o en entornos comunitarios. Esto puede ser preferido por algunas personas y podría conducir a ahorros en recursos hospitalarios. Sin embargo, estos beneficios pueden no realizarse si el trastuzumab se combina con otros fármacos administrados por vía intravenosa, como taxanos.

Los tomadores de decisiones locales tendrán que considerar la evidencia disponible al tomar decisiones sobre el uso de trastuzumab subcutáneo, en el establecimiento de atención local y los tratamientos habituales con trastuzumab, las preferencias de los pacientes locales en cuanto a si prefieren recibir tratamiento en casa o en el Hospital. Los beneficios probables de su uso tendrán que ser equilibrados contra los posibles riesgos y la ausencia de resultados directos orientados al paciente en el cáncer de mama temprano, y la ausencia de estudios de fase III en cáncer de mama metastásico.

Probable lugar en la terapia: La formulación subcutánea de trastuzumab es una alternativa potencial al trastuzumab intravenoso en personas para quienes el tratamiento con trastuzumab es apropiado y ofrece un tratamiento más rápido y menos invasivo. La conveniencia del paciente, la preferencia del paciente por la vía de administración y el uso de recursos médicos se están evaluando en el ensayo PrefHer.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS.

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS

Ismael G. et al. (2012) (Hannah Study)¹⁸. Realizaron un estudio de no inferioridad, aleatorizado y abierto. En la incluyeron 596 pacientes (≥ 18 años de edad) con cáncer de mama del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) - positivo, operable, localmente avanzado o inflamatorio. Los pacientes fueron asignados al azar para ser administrados trastuzumab por vía subcutánea o trastuzumab por vía endovenosa simultáneamente con 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante

- El grupo subcutáneo recibió trastuzumab 600mg por vía subcutánea cada 3 semanas.

¹⁸ Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. (2012) Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology* 13: 869-78

- El grupo endovenoso recibió trastuzumab 8mg/kg IV dosis de carga, luego 6mg/kg IV cada 3 semanas.
- La quimioterapia consistía en 4 ciclos de docetaxel (75mg/m²) seguido por 4 ciclos de fluoracilo (500mg/m²), epirubicina (75mg/m²) y ciclofosfamida (500mg/m²) cada 3 semanas.

Después de la cirugía, completaron el tratamiento adyuvante con trastuzumab SC o IV para los últimos 10 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o lo que ocurriera primero. El número total de ciclos fueron 18. Los pacientes fueron seguidos hasta 24 meses después de finalizar trastuzumab SC o IV como terapia adyuvante o hasta progresión de la enfermedad o lo que ocurriera primero.

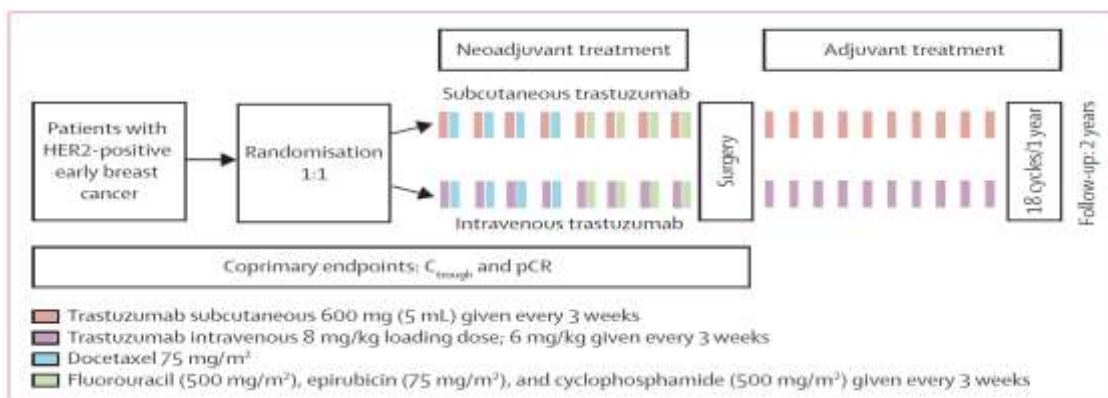


Figure 1: Study design

Stratification factors: breast-cancer type (operable vs locally advanced vs inflammatory) and oestrogen-receptor status (positive vs negative vs unknown). C_{trough} =serum trough concentration. pCR=pathological complete response.

Los resultados coprimario fueron:

- Resultados coprimarios de eficacia fue la respuesta patológica completa (RPC) (definida como ausencia de células neoplásicas invasivas). El criterio de no inferioridad fue establecido si el límite inferior del IC95% bilateral para la diferencia en las tasas de RPC era superior a -12,5%.
- Resultados coprimarios farmacocinéticos fue la concentración valle (C_{valle}) registrada antes de la cirugía (pre-dosis ciclo 8). La no inferioridad se estableció si el límite inferior del IC90% bilateral del cociente de medias geométricas en los grupos (C_{valle} subcutáneo / C_{valle} intravenoso) era mayor del margen predefinido de 0,8.

Los resultados secundarios incluyeron:

- El perfil farmacocinético.
- La RPC total (definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama y los ganglios linfáticos ipsilaterales).
- La proporción de pacientes que lograron una respuesta global (definida como respuesta clínica total o parcial al tumor)
- El tiempo hasta la respuesta (definida como el tiempo desde la administración del primer fármaco hasta la fecha de la primera respuesta clínica completa o parcial).
- Supervivencia libre de eventos (definida como el tiempo desde la asignación al azar hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad [local, regional, distante o contralateral] o muerte debido a cualquier causa).
- Supervivencia global.



- Seguridad,
- Tolerabilidad e inmunogenicidad [la presencia de anticuerpos anti-trastuzumab y anti-rHuPH-20-antidrogas]).

Comparando la administración subcutánea vs. intravenosa

Resultados co-primarios

- Resultado farmacocinético coprimario: La razón de medias geométricas fue (69.0/51.8) 1.33 (IC90% 1.24-1.44) (se establece la no inferioridad) en un análisis por-protocolo.

	Intravenous trastuzumab (n=235)	Subcutaneous trastuzumab (n=234)
Primary pharmacokinetic endpoint		
<i>C_{max}</i> predose cycle 8		
Mean (µg/mL; SD)	57.8 (30.3)	78.7 (43.9)
Geometric mean (µg/mL; percentage coefficient of variation)*	51.8 (52.5%)	69.0 (55.8%)
Secondary pharmacokinetic endpoints		
Patients > 20 µg/mL at predose cycle 8	232 (98.7%)	227 (97.0%)
Mean (SD) <i>C_{max}</i> at cycle 7 (µg/mL) †	221 (118.0)	149 (64.8)
Mean (SD) <i>T_{max}</i> at cycle 7 (days) ‡	0.05 (0.04)	4.12 (2.91)
Mean (SD) AUC _{0-21 days} (µg/mL×day)	2056 (598)	2268 (875)
Geometric mean AUC _{0-21 days} (µg/mL×day; percentage coefficient of variation) §	1978 (29.1%)	2108 (38.5%)

AUC_{0-21 days} = area under the serum concentration-time curve from 0-21 days; *C_{max}* = maximum serum concentration. *T_{max}* = time to *C_{max}*. *Geometric mean ratio 1.33 (90% CI 1.24-1.44). †Geometric mean ratio 0.67 (90% CI 0.63-0.71). ‡n= 233 in subcutaneous trastuzumab group. §Geometric mean ratio 1.07 (90% CI 1.01-1.12).

Table 2: Trastuzumab pharmacokinetic parameters before surgery in the per-protocol pharmacokinetic population

- Respuesta patológica completa fue 45.4% para el grupo subcutáneo (118 de 260 pacientes vs. 40.7% para el grupo endovenoso (107 de 263 pacientes). La diferencia entre grupos (subcutáneo menos intravenoso) fue 4.7% (IC95% -4.0 a 13.4) (se establece la no inferioridad) en un análisis por-protocolo.

	Intravenous trastuzumab	Subcutaneous trastuzumab
Pathological complete response	107/263 (40.7%, 34.7-46.9)	118/260 (45.4%, 39.2-51.7)
Total pathological complete response	90/263 (34.2%, 28.5-40.3)	102/260 (39.2%, 33.3-45.5)
Overall response*	231/260 (88.8%, 84.4-92.4)	225/258 (87.2%, 82.5-91.0)
Complete response	55/260 (21.2%, 16.4-26.6)	56/258 (21.7%, 16.8-27.2)
Partial response	176/260 (67.7%, 61.6-73.3)	169/258 (65.5%, 59.4-71.3)
Stable disease	10/260 (3.8%, 1.9-7.0)	16/258 (6.2%, 3.6-9.9)
Progressive disease	5/260 (1.9%, 0.6-4.4)	6/258 (2.3%, 0.9-5.0)
Missing, no response assessment	14/260 (5.4%)	11/258 (4.3%)
Median time to response (weeks) †	6.0 (3 to 25)	6.0 (2 to 28)

Data are n/N (%; 95% CI), n/N (%), or median (range). * Only patients with measurable disease at baseline were included. †n=231 in the intravenous group and n=225 in the subcutaneous group.

Table 3: Summary of efficacy findings in the per-protocol efficacy population

Resultados secundarios

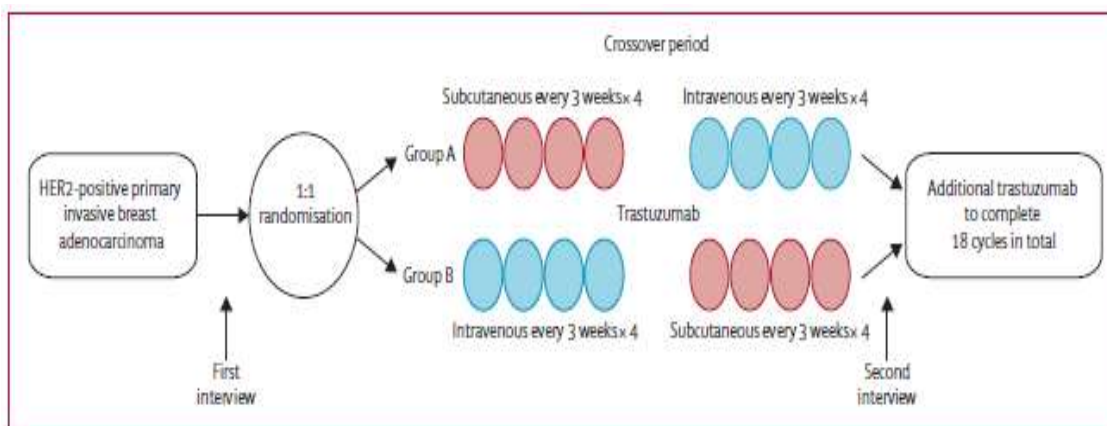
- La respuesta completa total fue 5.0% (IC95%-3.5 a 13.5) (no inferior).
- La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta y la mediana del tiempo hasta la respuesta en los dos grupos de tratamiento global fue muy similar en los grupos intravenosos y subcutáneos.
- Los datos sobre la sobrevida global y libre de eventos fueron inmaduros en el momento del análisis.

El diseño del estudio y el análisis de los resultados demostraron no inferioridad del trastuzumab subcutáneo en comparación con el trastuzumab intravenoso en el cáncer de mama temprano (no metastásico), en términos de una medida de eficacia subrogada antitumoral (RPC) y una medida de resultado farmacocinético.

El estudio sólo se refiere a mujeres con cáncer de mama temprano, mientras que la autorización de comercialización propuesta también incluye a las mujeres con cáncer de mama metastásico. La EMA refiere que los datos de eficacia desde el contexto neoadyuvante / adyuvante se pueden extrapolar al contexto metastásico del cáncer de mama basándose en la eficacia clínica y los resultados farmacológicos.

El análisis se basó en el conjunto de datos por protocolo. El resultado de la eficacia para la RPC parecía similar en el análisis por intención de tratar, pero no se informó el análisis estadístico. La EMA menciona que los estudios de no inferioridad deben analizarse utilizando tanto el análisis por-protocolo como el análisis por intención de tratar.

Pivot et al (2013) (PrefHer Study)¹⁹. Basado en un ensayo cruzado aleatorizado sin cegamiento. 248 mujeres mayores de 18 años con HER2 positivo, histológicamente confirmado con adenocarcinoma de mama invasiva primaria, ninguna evidencia de enfermedad residual, localmente recurrente o metastásica después de la cirugía y quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) fueron asignadas al azar al trastuzumab adyuvante 600 mg por vía subcutánea con dispositivo de inyección o jeringa de inyección manual durante 4 ciclos vs trastuzumab IV durante 4 ciclos y luego cambiaban a recibir otro régimen (crossover). Ambos grupos completaban un año de tratamiento adyuvante



La terapia hormonal o la radioterapia fueron seguidas durante el estudio.

¹⁹ Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barret-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomized study. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):962---70.



El criterio de valoración principal fue determinar la proporción de pacientes con preferencia por la vía subcutánea o intravenosa, evaluados mediante entrevista con el paciente en un análisis por intención de tratar (ITT) (pacientes que completaron ambas entrevistas y tuvieron al menos una administración de trastuzumab ya sea subcutánea como intravenoso).

La primera entrevista se realizó en el inicio, antes de la aleatorización, y consistió en 37 preguntas que evaluaron cuestiones como las experiencias previas con diferentes tipos de administración de fármacos y con la administración de quimioterapia, y las preferencias esperadas de administración subcutánea o intravenosa de trastuzumab.

La segunda entrevista se llevó a cabo después de completar el periodo de cruce, y fueron 61 preguntas relativas al acceso venoso, la experiencia con el dispositivo de inyección de un solo uso, el tiempo de traslado al centro, y la relación con los profesionales de la salud. Dado que no se disponía de un formato de entrevista estandarizado se realizaron con una metodología iterativa estandarizada. Inicialmente, para establecer la validez, médicos experimentados, enfermeras con experiencia en la administración de quimioterapia, y psicólogos generaron un listado de temas que podrían afectar las preferencias de las pacientes. Las entrevistas se probaron en pacientes voluntarios. La satisfacción del profesional de la salud y la percepción de ahorro de tiempo fueron evaluadas por un cuestionario (HCPQ).

Motivos de preferencia de la vía subcutánea respecto a la vía intravenosa. Las dos principales razones por las que los pacientes prefirieron la vía de administración subcutánea fue: el ahorro de tiempo o el sentir menos dolor y molestias.

Resultados:

Resultados globales	
Preferencia por trastuzumab SC	415/467 pacientes: 88.9% (85.7-91.6) p<0001.
Preferencia por trastuzumab IV	45/467 pacientes: 9.6% (7-13%)
Sin preferencias	7/467 pacientes: 1.5% (0.6-3.1%)

Resultados SC → IV	
Preferencia por trastuzumab SC	211/235 pacientes: 89.9% (85.2-93.3) p<0001.
Preferencia por trastuzumab IV	21/235 pacientes: 8.9% (5.6-13.3%)
Sin preferencias	2/235 pacientes: 1.3% (0.3-3.7%)

Resultados IV → SC	
Preferencia por trastuzumab SC	204/232 pacientes: 87.9% (83-91.8) p<0001.
Preferencia por trastuzumab IV	24/232 pacientes: 10.3% (6.7-15%)



Sin preferencias	4/232 pacientes: 1.7% (0.5-4.4%)
------------------	----------------------------------

Preferencias sanitarios profesionales	
Preferencia por trastuzumab SC	18/235 pacientes: 77% (71.1-82.2) p<0001.
Preferencia por trastuzumab IV	7/235 pacientes: 3% (1.2-6%)
Sin preferencias	47/235 pacientes: 20% (15.1-25.7%)

	n*
Subcutaneous preferred, n=216	
Time saving	195
Less pain/discomfort	88
Convenience to patient	35
Ease of administration	33
Problems with intravenous	25
Less stress/anxiety	15
Other	6
Intravenous preferred, n=16	
Fewer reactions (less pain, bruising, irritation, etc)	11
Other	5
Environment/staff	2
Perceived efficacy	1
Ecological considerations	1

Responses to the question "What are the two main reasons for your preference?" were recorded verbatim by the interviewer. Four experienced researchers independently scrutinised the dataset and provided over-arching themes or core categories for coding. When broad consensus about these had been reached each researcher independently coded every patient's response; the researchers then reconciled codings with each other and determined if any thematic categories could reasonably be collapsed together or if a new category was required.*Some patients gave more than one reason for preference.

Table 2: Primary reasons for patients' preferences (evaluable intention-to-treat population)

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS.

No se encontraron revisiones sistemáticas

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS

Ismael G. et al. (2012) (Hannah Study)²⁰. En este estudio se reportó lo siguiente:

²⁰ Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S et al. (2012) Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (Hannah study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. The Lancet Oncology 13: 869-78



La ocurrencia de efectos adversos graves (grado 3-5) fue similar en ambos grupos (52% grupo intravenoso vs 51.9% grupo subcutáneo). (p valor no reportado).

	Intravenous trastuzumab (n=298)	Subcutaneous trastuzumab (n=297)
Patients with ≥ 1 adverse event (any grade)	280 (93.9%)	289 (97.3%)
Patients with ≥ 1 severe adverse event (grade 3-5)	155 (52.0%)	154 (51.9%)
Patients with ≥ 1 serious adverse event	37 (12.4%)	62 (20.9%)
Patients with adverse event leading to death	1 (<1%)	3 (1.0%)

Data are number (%).

Table 4: Safety overview (safety population)

No obstante, se produjeron más efectos adversos graves (grado 3 y 4) en la rama de tratamiento subcutáneo (46,9%) que en el intravenoso (31,2%), debido principalmente a una mayor ocurrencia de infecciones en el grupo subcutánea, no hubo diferencias en la toxicidad hematológica que pudiera justificar estas diferencias. 33 (11.1%) de 297 pacientes en el grupo subcutáneo tuvieron reacciones en el lugar de inyección, con dolor en el lugar de inyección como el evento adverso más común. Aparte de dos eventos de grado 2, todos los eventos adversos fueron de grado 1.

	Intravenous trastuzumab		Subcutaneous trastuzumab	
	Adverse events	Serious adverse events	Adverse events	Serious adverse events
Total	4171	50 (1.2%)	4178	90 (2.2%)
Grade 1	2669	3 (0.1%)	2732	3 (0.1%)
Grade 2	1125	6 (0.5%)	1111	17 (1.5%)
Grade 3	273	21 (7.7%)	254	46 (18.1%)
Grade 4	81	19 (23.5%)	73	21 (28.8%)
Grade 5	1	1 (100.0%)	3	3 (100.0%)
Missing	22	0 (<0.1%)	5	0 (<0.1%)
Grade 1-2	3794	9 (0.2%)	3843	20 (0.5%)
Grade ≥ 3	377	41 (10.9%)	335	70 (20.9%)

Data are number or number (% of adverse events). All events were counted irrespective of multiple occurrences in a patient.

Table 5: Adverse events and serious adverse events by severity



	Intravenous trastuzumab (n=298)	Subcutaneous trastuzumab (n=297)
Patients with serious adverse events by system organ class		
Haematological toxicity	19 (6.4%)	21 (7.1%)
Infections and infestations	13 (4.4%)	24 (8.1%)
Injury, poisoning, and procedural complications	4 (1.3%)	3 (1.0%)
Cardiac disorders	2 (<1%)	4 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	4 (1.3%)	2 (0.7%)
General disorders and administration site disorders	0	4 (1.3%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	4 (1.3%)
Vascular disorders	1 (<1%)	3 (1.0%)
Nervous system disorders	0	3 (1.0%)
Serious adverse events occurring in ≥2 patients		
Febrile neutropenia	10 (3.4%)	13 (4.4%)
Neutropenia	9 (3.0%)	7 (2.4%)
Bronchopneumonia	2 (<1%)	1 (<1%)
Pneumonia	2 (<1%)	1 (<1%)
Tonsillitis	0	3 (1.0%)
Cellulitis	0	2 (<1%)
Postoperative wound infection	0	2 (<1%)
Pleural effusion	0	2 (<1%)
Pulmonary embolism	0	2 (<1%)

Table 7: Overview of serious adverse events

	Intravenous trastuzumab (n=298)	Subcutaneous trastuzumab (n=297)
All body systems		
Total patients with ≥1 adverse event	155 (52.0%)	154 (51.9%)
Total number of adverse events	266	242
Haematological toxic effects		
Neutropenia	99 (33.2%)	86 (29.0%)
Leucopenia	17 (5.7%)	12 (4.0%)
Febrile neutropenia	10 (3.4%)	17 (5.7%)
Granulocytopenia	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Anaemia	3 (1.0%)	1 (<1%)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	8 (2.7%)	8 (2.7%)
Nausea	4 (1.3%)	4 (1.3%)
Vomiting	6 (2.0%)	2 (<1%)
Stomatitis	1 (<1%)	3 (1.0%)
Infections and infestations		
Cellulitis	0	3 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders		
Menstruation irregular	7 (2.3%)	5 (1.7%)
Amenorrhoea	4 (1.3%)	3 (1.0%)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	5 (1.7%)	1 (<1%)
Asthenia	4 (1.3%)	1 (<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Alopecia	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Vascular disorders		
Hypertension	1 (<1%)	5 (1.7%)
Investigations		
Alanine aminotransferase increased	3 (1.0%)	2 (<1%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	3 (1.0%)	1 (<1%)
Bone pain	0	3 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders		
Hyperglycaemia	3 (1.0%)	2 (<1%)

Data number (%). Multiple occurrences of the same adverse event in an individual were counted only once.

Table 6: Summary of severe (≥grade 3) adverse events with an incidence of ≥1%



Se observaron un total de 4 eventos adversos fatales (grado 5), (uno [$<1\%$] de 298 en el grupo intravenoso vs tres [1%] de 297 en el grupo subcutáneo), todos los cuales ocurrieron durante la fase neoadyuvante del estudio. En el grupo intravenoso, un paciente obeso de 66 años con antecedentes de fibrosis pulmonar experimentó neumonía aguda fatal. En el grupo subcutáneo, un paciente de 59 años de edad, paciente obeso con antecedentes de hipertensión e hiperuricemia murió de un infarto de miocardio 8 días después de la primera dosis del estudio; Un paciente con sobrepeso de 71 años con hipertensión y diabetes experimentó muerte súbita; y una paciente de 77 años con anemia de grado 2 y 3 desarrollaron neutropenia febril de grado 4 y trombocitopenia, lo que condujo a un shock séptico fatal. Dos de las muertes en el grupo subcutáneo - las de shock séptico y el infarto de miocardio – fueron juzgados por el investigador de estar relacionados al tratamiento.

No se notificaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática Clase III o IV de la NYHA. Dos pacientes del grupo subcutáneo presentaron insuficiencia cardíaca congestiva clase II de la NYHA en comparación con ninguno en el grupo intravenoso. Ambos pacientes eran obesos con antecedentes de hipertensión. 2.1% en el grupo intravenoso y 2,4% en el grupo subcutáneo que tuvieron una caída significativa de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (disminución ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea base hasta $<50\%$).

Pivot et al (2013) (PrefHer Study)²¹. Durante el período de administración subcutánea e intravenosa se reportaron 58% y 44% de eventos adversos (EA) respectivamente. 7 (3%) y 5 (2%) fueron de grado 3, ninguno de los pacientes tuvieron un EA de grado 4 o 5. El evento adverso de grado 3 más frecuente fue la influenza (2 [0,8%] pacientes). La mayor diferencia en los EA fueron las reacciones en el punto de inyección. La disminución en la fracción de eyección o disfunciones del ventrículo izquierdo se reportaron en 5 (2,1%) de 236 pacientes durante el periodo de administración subcutánea y en uno (0,4%) durante el periodo de administración intravenosa.

El porcentaje de EA reportados por los investigadores en este estudio fue mayor con la administración subcutánea, este patrón no se observó en los eventos informados por los pacientes.

	Subcutaneous administration period (both groups pooled, n=242)	Intravenous administration period (both groups pooled, n=241)	Crossover period (both groups pooled, n=244)
Adverse events (all NCI-CTCAE grades)	141 (58%)	105 (44%)	164 (67%)
Grade 1 (mild)	124 (51%)	78 (32%)	148 (61%)
Grade 2 (moderate)	53 (22%)	46 (19%)	78 (32%)
Grade 3 (severe)	7 (3%)	5 (2%)	11 (5%)
Grade 4 (life-threatening)	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0

²¹ Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barret-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomized study. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):962---70.



	Subcutaneous administration period (both groups pooled, n=242)	Intravenous administration period (both groups pooled, n=241)	Crossover period (both groups pooled, n=244)
(Continued from previous page)			
Injection site reactions (pooled term, all NCI-CTCAE grades)‡	47 (19%)	0	47 (19%)
Administration-related reactions (all NCI-CTCAE grades)‡	22 (9%)	11 (5%)	33 (14%)
Serious adverse events (ICH E2A)	4 (2%)	2 (1%)	6 (3%)
Related to study treatment	0	0	0
Fully resolved without sequelae	4 (2%)	2 (1%)	6 (3%)
Study drug discontinued because of adverse events	2 (1%)	1 (<0.5%)	3 (1%)
Data are number (%). ICH= International Conference on Harmonisation. NCI-CTCAE=National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events. * One patient had both grade 1 (mild) and grade 2 (moderate) injection site reactions and so is counted once in each NCI-CTCAE grade and once overall. †One patient had both grade 2 (moderate) and grade 3 (severe) fatigue and so is counted once in each NCI-CTCAE grade and once overall. ‡All were reported at grade 1 (mild) or 2 (moderate). If a patient had multiple events of the same NCI-CTCAE grade or relationship category, they were counted only once in that NCI-CTCAE grade or relationship category. Patients could be counted in both the single-use injection device and intravenous period columns, and only once in the cross-over period column.			
Table 3: Adverse event profile during the cross-over period (four cycles of subcutaneous trastuzumab and four cycles of intravenous trastuzumab, safety population)			

Inmunogenicidad

En los brazos SC → IV y IV → SC, las tasas de anticuerpos anti-trastuzumab fue 0% (0/114 pacientes evaluables y el 3,4% (4/119), respectivamente, y las tasas de anticuerpos anti- rHuPH20 fueron de 2,6% (3/115) y 7,6% (9/119), respectivamente. No se observó asociación entre EA y la presencia de anticuerpos antitrastuzumab o HuPH20 (datos no disponibles).

El informe de evaluación del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la EMA²² realizó el siguiente análisis con respecto a los eventos adversos reportados en el estudio BO22227 (595 pacientes que fueron incluidos a partir de la fecha de corte clínico el 12 de julio de 2011 (298 pacientes en el brazo trastuzumab IV y 297 pacientes en el brazo trastuzumab SC, de los 596 pacientes asignados al azar, un paciente del brazo trastuzumab IV no recibió medicación en el estudio). Para muchos análisis, se proporcionó un conjunto de datos actualizados con fecha de corte a julio de 2012.

El CHMP concluyó que el estudio B022227 demostró un perfil de seguridad para Trastuzumab SC consistente con el perfil de seguridad conocido para trastuzumab IV sin nuevos hallazgos de seguridad, pero se observaron tasas más altas de algunos EAs en el brazo trastuzumab SC comparado con el brazo trastuzumab IV, Sin embargo no se han hecho conclusiones definitivas acerca de si se trata de una verdadera diferencia de seguridad entre las formulaciones y se proporcionará más información a través de un seguimiento adicional según lo acordado en el plan de gestión de riesgos. Todas las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se han incluido en el resumen de las características del producto.

²² European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Internet]. Fecha de consulta: Diciembre 2016. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

**Table 11. Summary of Frequencies of Serious and Severe Adverse Adverts (Overall and by Treatment phase, total patients with at least one AE)**

	Trastuzumab IV (N=298) n (%)	Trastuzumab SC (N=297) n (%)
All Adverse Events	282 (94.6)	290 (97.6)
Neoadjuvant phase	275 (92.3)	287 (96.6)
Adjuvant phase	201 (67.4)	206 (69.4)
Serious Adverse Events	42 (14.1)	64 (21.5)
Neoadjuvant phase	30 (10.1)	42 (14.1)
Adjuvant phase	10 (3.4)	24 (8.1)
Treatment free follow-up	3 (1.0)	3 (1.0)

Severe Adverse Events	156 (52.3)	159 (53.5)
Neoadjuvant phase	146 (49.0)	141 (47.5)
Adjuvant phase	31 (10.4)	38 (12.8)
Treatment free follow-up	3 (1)	3(1)

Efectos adversos graves

Table 1 Summary of Serious Adverse Events: All Treatment Phases

Body System/Adverse Event	Trastuzumab IV N=298	Trastuzumab SC N=297
ALL BODY SYSTEMS		
Total Pts with at least one AE	42 (14.1)	64 (21.5)
Total Number of AEs	52	87
Blood and lymphatic system disorders		
Total Pts with at least one AE	20 (6.7)	21 (7.1)
Total Number of AEs	20	22
Infections and infestations		
Total Pts with at least one AE	13 (4.4)	24 (8.1)
Total Number of AEs	13	26
Cardiac disorders		
Total Pts with at least one AE	2 (0.7)	5 (1.7)
Total Number of AEs	2	6
Injury, poisoning and procedural complications		
Total Pts with at least one AE	4 (1.3)	3 (1.0)
Total Number of AEs	5	3
Gastrointestinal Disorders		
Total Pts with at least one AE	4 (1.3)	2 (0.7)
Total Number of AEs	4	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	4 (1.3)
Total Number of AEs	1	4



Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	4 (1.3)
Total Number of AEs	1	4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	3 (1.0)
Total Number of AEs	1	3
Reproductive system and breast disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	3 (1.0)
Total Number of AEs	1	3
Vascular disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	3 (1.0)
Total Number of AEs	1	3
General disorders and administration site conditions		
Total Pts with at least one AE	-	3 (1.0)
Total Number of AEs	-	4
Psychiatric disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	2 (0.7)
Total Number of AEs	1	2
Immune system disorders		
Total Pts with at least one AE	2 (0.7)	-
Total Number of AEs	2	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Total Pts with at least one AE	-	2 (0.7)
Total Number of AEs	-	2
Nervous system disorders		

Body System/Adverse Event	Trastuzumab IV N=298	Trastuzumab SC N=297
Total Pts with at least one AE	-	2 (0.7)
Total Number of AEs	-	2
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions		
Total Pts with at least one AE	-	2 (0.7)
Total Number of AEs	-	2
Endocrine disorders		
Total Pts with at least one AE	1 (0.3)	-
Total Number of AEs	1	-
Investigations		
Total Pts with at least one AE	-	1 (0.3)
Total Number of AEs	-	1
Renal and urinary disorders		
Total Pts with at least one AE	-	1 (0.3)
Total Number of AEs	-	1
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Total Pts with at least one AE	-	1 (0.3)
Total Number of AEs	-	1

AE = adverse event; IV = intravenous; N, No. = number; Pts = patients; SC = subcutaneous.
J22227O outputs: Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.

Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.



Estudio SafeHer²³ (poster presentado en el congreso ESMO 2012). El estudio prospectivo, internacional, abierto, no aleatorizado, de dos cohortes SafeHer (NCT01566721) está en curso y evaluará la seguridad y tolerabilidad de trastuzumab subcutáneo adyuvante (Se administrará a través de una de dos rutas diferentes (jeringa manual [formulación del vial] o dispositivo de inyección de un solo uso [SID], que permite la autoadministración), con o sin quimioterapia, en 2500 pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo, con un período de seguimiento de cinco años para permitir evaluaciones de seguridad a largo plazo. Este estudio no compara la vía subcutánea con la vía endovenosa de trastuzumab.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS NACIONALES

En el siguiente cuadro se muestran los costos de adquisición y operación reportados²⁴ por las diferentes instituciones que adquirieron trastuzumab en ambas presentaciones hasta diciembre del 2016.

FECHA	NOMBRE_PRE	DESCR	PREADJ	PREDIST	PREOPE
2016-12	HOSPITAL DE LA AMISTAD PERU - COREA SANTA ROSA II-2	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	4727.59	5318.54	5909.49
2016-12	HOSPITAL III GOYENECHÉ	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5210.86	5862.21	6513.57
2016-12	HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	5909.49	6513.00
2016-12	HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5200.88	5720.97	6241.06
2016-12	HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	5745.34	6566.10
2016-12	HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	0.00	6566.10
2016-12	HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	0.00	6986.33
2016-12	INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5200.35	0.00	6500.44
2016-12	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - NORTE - DR. LUIS PINILLOS GANOZA	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	5909.49	6566.10
2016-12	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPASICAS	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5200.40	5850.45	6500.50
2016-12	HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5252.88	0.00	5778.17
2016-12	HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	TRASTUZUMAB 440 mg INYECTABLE	5200.35	5850.39	6500.40
2016-12	HOSPITAL DE LA AMISTAD PERU - COREA SANTA ROSA II-2	TRASTUZUMAB 120 mg/mL INYECTABLE 5 mL	4680.30	5265.34	5850.38
2016-12	HOSPITAL III GOYENECHÉ	TRASTUZUMAB 120 mg/mL INYECTABLE 5 mL	3744.24	4212.27	4680.30

²³ Gligorov J, Azim HA, Ataseven B, et al. SafeHer: a study of assisted and self-administered subcutaneous trastuzumab (H-subcutaneous) as adjuvant therapy in patients with early HER2-positive breast cancer. European Society for Medical Oncology Conference 2012; Vienna, Austria; Sept 28–Oct 2, 2012. Abstract 315TiP.

²⁴ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

**b. COSTOS INTERNACIONALES**

Al seleccionar los países de alta vigilancia sanitaria y en los de Latinoamérica se encontró que en Argentina, Chile, Ecuador y Francia se comercializarían ambas concentraciones, es decir 440 mg y 600 mg. De estos países solo en Ecuador y Francia se registran diferencias en el precio entre ambas concentraciones, siendo la concentración de 440 mg la de mayor precio.

Dose Form	Strength	Active Ingredient	Trade Name	Marketer	Name	Launch Country	Pack Launch Date	pack Description	Latest Retail Channel Price	Latest Hospital Channel Price
Inyectable	440MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	Argentina	30-nov-04	VIAL INFUS. 440MG 50ML	ARS 33228.98	
Inyectable	600MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	Argentina	30-nov-15	V.SC 600MG 5ML	ARS 33228.98	
Inyectable	440MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	Chile	30-Apr-2007	V.LIQUID C/ROL 440MG 50ML	CLP 1283389	
Inyectable	600MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	Chile	31-Jan-2013	VIAL 600MG 5ML	CLP 1283389	
Inyectable	440MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE PHARMA	Hoffmann-La Roche AG	Ecuador	28-feb-02	V IV C/ROLV 440MG	USD 1979.27	
Inyectable	600MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE PHARMA	Hoffmann-La Roche AG	Ecuador	31-Jan-2015	V.SC 600MG 5ML	USD 1846.02	
Inyectable	440MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	France		FL INJ 440MG		EUR 1829.708
Inyectable	600MG	trastuzumab	HERCEPTIN	ROCHE	Hoffmann-La Roche AG	France	30-sep-14	FL INJ SC 600MG 5ML		EUR 1373.040

Fuente: Newport Global for Generics. Thomson Reuters. 2016. (citado 21/12/2016)

En Brasil, Canadá, Colombia, México, Suiza, Estados Unidos y Uruguay se reporta precios solo para la concentración de 440 mg;

En Australia, Alemania, Italia, Portugal, Corea del Sur, España, Reino Unido y Suecia se reportan precios solo para la concentración de 600mg.

Se realizó el análisis de costos en base a los precios reportados por las instituciones del MINSA. Los costos pueden variar en diferentes entornos debido a los descuentos de adquisiciones negociados. Los costos no incluyen los costos de personal y otros costos asociados con la administración de infusiones intravenosas.

Medicamento	Dosis	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento (S/)
Trastuzumab 600 mg Inyectable subcutáneo	600mg/5ml cada 3 semanas x 18 ciclos	3744.24 - 4680.30 ²⁵	67,396.32 – 84,245.40
Trastuzumab 440mg inyectable endovenoso	Inicialmente 8 mg/kg como una dosis de carga seguida por dosis de mantenimiento una vez cada 3 semanas de 6 mg/kg completando 18 ciclos	5252.88 ²⁶	6014.7 + 4,570.10 x 17= 83,706.40

Paciente de 60kg
Dosis de carga: 22.9ml
Dosis de mantenimiento: 17.40ml
Cada ml cuesta 262.65

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg [dosis inicial] o 6 mg/kg [mantenimiento])

21 (mg/ml [concentración de la solución reconstituida])

Para fines del análisis de costo se considera el peso de 70kg según los estudios revisados y el costo del medicamento:

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer de mama en el Perú²⁷ y proyección de población INEI – 2018²⁸, siendo 9005 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

²⁵ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

²⁶ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>



Teniendo en cuenta la clasificación por subtipo²⁹, estadio clínico al diagnóstico³⁰ y afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS)³¹ a junio del 2017, se obtendría 612 casos al año.

c. ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS:

Se encontraron 3 poster:

Vivanco y cols. (Poster)³² Coste saving potential of subcutaneous administration of trastuzumab in breast cancer in spain Según este estudio, la sustitución de la primera dosis de carga de una dosis de mantenimiento se traduciría en un ahorro de costes. Para un paciente estándar 66 kg, el cambio en la formulación SC significaría el ahorro de 484 € en costes de medicamentos. Dado que los cálculos de dosis de trastuzumab IV se basan en el peso corporal del paciente, el ahorro podía ser mayor en pacientes con más peso.

Vivanco y cols. (poster)³³ subcutaneous single-use injection device and intravenous formulación in patients with her2-positive early breast cancer el estudio concluye que trastuzumab SC supone un ahorro de tiempo sustancial para los profesionales sanitarios y los pacientes y en consecuencia los costes de personal se ven reducidos en comparación con trastuzumab IV.

Samanta y cols (poster)³⁴ Cost savings with Trastuzumab® (Trastuzumab) subcutaneous vs. intravenous administration: a Time & Motion Study Un análisis de coste eficacia realizado en paralelo al estudio PrefHer en el Reino Unido (Time & Motion) evaluó el coste eficacia de la administración subcutánea de trastuzumab mediante dispositivo autoinyectable de único uso comparado con la intravenosa. La primera suponía un ahorro de 2.440 € por cada año de administración por paciente con cáncer de mama en estadio precoz, principalmente debido a menores costes en tiempo de administración, aunque también de preparación e insumos necesarios para la misma. En este estudio solo se analizaron los costes derivados de la administración, y no aquellos secundarios a toxicidad. Sin embargo, los datos derivados del estudio fase I y del fase III (estudio Hannah) no mostraron una mayor tasa de efectos secundarios, por lo que no cabe esperar un incremento en el coste derivado de estos.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Perú (2014)³⁵

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

²⁷ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

²⁸ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

²⁹ 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

³⁰ Información de Cáncer por estadio clínico. FISSAL. Enero – 2016

³¹ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

³² Vivanco y cols. (Poster) Coste saving potential of subcutaneous administration of trastuzumab in breast cancer in spain

³³ Vivanco y cols. (poster) subcutaneous single-use injection device and intravenous formulación in patients with her2-positive early breast cancer

³⁴ S Samanta F K, S Nawaz F S, S Lord F S, S McNamara FS, S Diment F V. PT Cost savings with Herceptin® (Trastuzumab) subcutaneous vs. intravenous administration: a Time & Motion Study. D 2013 PC St Gallen International Breast Conference, PLSt Gallen, Switzerland. I Poster no. 282.

³⁵ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>



- En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste 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 aromataasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) 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 > 2 cm de diámetro.

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

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ³⁶	European Medicines Agency (EMA) ³⁷
Trastuzumab 600mg/5ml Subcutáneo	No	Si, las mismas indicaciones autorizadas en Perú

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

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos³⁸ En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, se encuentra incluido el medicamento trastuzumab.

<i>trastuzumab</i>	<i>Dose form:</i> – <i>early stage HER2 positive breast cancer</i> – <i>metastatic HER2 positive breast cancer.</i>
--------------------	---

³⁶ 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>

³⁷ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Diciembre 2016 : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

³⁸ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.



c. PNUME

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**³⁹ no se encuentra incluido el medicamento trastuzumab 600mg inyectable subcutáneo, pero si trastuzumab 440mg inyectable endovenoso.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información científica disponible el Equipo Técnico acuerda incluir al medicamento Trastuzumab 600mg inyectable para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (inmunohistoquímica 3+ o FISH/CISH/SISH amplificado/+) en adyuvancia hasta 1 año, con farmacovigilancia intensiva según la normatividad vigente y uso de acuerdo a lo especificado en la ficha técnica.

Asimismo, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) debe establecer mediante un documento técnico normativo las condiciones de uso, seguimiento y evaluación de este medicamento en relación a las conclusiones antes mencionadas.

³⁹ 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