

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pertuzumab (Perjeta®) para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2-positivo

IPT, 9/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021†

El cáncer es considerado una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En España, se estiman 228.482 casos para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035 (1). La mortalidad debida al cáncer en España se relacionó con un 27,5% de las muertes en el año 2016. En concreto, el cáncer de mama es el cuarto tumor con mayor incidencia en nuestra población ocupando el primer lugar en la población femenina con una mortalidad asociada de aproximadamente 6500 muertes al año.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que se han identificado diferentes dianas terapéuticas que han modificado el curso de la enfermedad de forma significativa. Una de estas dianas terapéuticas es el receptor HER2, implicado en la regulación del crecimiento, diferenciación y supervivencia tumoral. La amplificación o sobreexpresión de este receptor se asocia con una mayor agresividad tumoral así como con mayores tasas de recurrencia y mortalidad.

El bloqueo de la actividad de HER2 con el desarrollo de trastuzumab determinó un nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de mama gracias a 4 grandes estudios con más de 12.000 pacientes incluidos en los que la incorporación de trastuzumab al tratamiento adyuvante, consiguió aumentar de forma significativa el intervalo libre de enfermedad, así como la supervivencia de las pacientes con una reducción del riesgo relativo de muerte a 11 años de seguimiento del 26% (2-5). No obstante, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes recaen a los 10 años tras recibir tratamiento con trastuzumab como terapia dirigida adyuvante. Las pacientes con enfermedad ganglionar tienen mayor riesgo de recurrencia; este riesgo también es mayor durante los primeros años en pacientes con receptores hormonales negativos (6).

De acuerdo con las principales guías clínicas (6-8), el tratamiento adyuvante se basa en la combinación de terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida de acuerdo con las características del paciente y de la enfermedad. En aquellas pacientes con expresión de receptores hormonales, se incluye el tratamiento antihormonal tras la fase de quimioterapia como parte fundamental del tratamiento. El tratamiento con pertuzumab en el contexto adyuvante está contemplado en las 3 guías de tratamiento en pacientes HER2+ con afectación ganglionar en combinación con trastuzumab y quimioterapia con diferentes matices en cada una de las guías. En el caso de NCCN, se considera apropiado el uso de pertuzumab adyuvante si no lo ha recibido en el tratamiento neoadyuvante. La guía de ASCO avala el uso de pertuzumab adyuvante en la población mencionada pero se desconoce la duración de tratamiento apropiada en aquellas pacientes que han recibido el fármaco en neoadyuvancia. Por último, ESMO recomienda el uso de pertuzumab en el

tratamiento adyuvante, aunque matiza igual que si se ha empleado durante la neoadyuvancia y se ha obtenido una respuesta patológica completa no hay datos de eficacia en este contexto. La recomendación final es tratar durante un año con pertuzumab/trastuzumab independientemente del momento de la cirugía.

Se han desarrollado otras moléculas dirigidas contra este receptor como lapatinib que han sido estudiadas en el contexto adyuvante. En el estudio ALTTO (9) se evaluó el uso de lapatinib en monoterapia, en combinación o de forma secuencial con trastuzumab no encontrándose diferencias significativas en la supervivencia global tras un periodo de seguimiento de 7 años.

Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (10).

PERTUZUMAB (PERJETA®)

Perjeta® se presenta como un concentrado para solución para perfusión de 420mg. Un vial de 14 ml de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml. Es un líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido (11).

Las indicaciones y dosis aprobadas de pertuzumab son las siguientes (11):

Cáncer de mama precoz en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída

Cáncer de mama metastásico 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.

Este informe se referirá a la indicación para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama HER2-positivo.

Los pacientes tratados con pertuzumab deberán presentar un tumor con sobreexpresión de HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación in situ (HIS) determinado por un ensayo validado.

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida posteriormente cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

En el tratamiento adyuvante, pertuzumab debe ser administrado en combinación con trastuzumab hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes). El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclinas y/o taxanos. Se debe iniciar el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab el día 1 del primer ciclo con taxanos y debe continuar en caso de que se interrumpa la quimioterapia si no aparece progresión o toxicidad inaceptable.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de enero de 2020.

Farmacología

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (subdominio II), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Este mecanismo de acción es complementario al de trastuzumab que se une al subdominio IV del receptor HER2.

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).

Eficacia

La eficacia de pertuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz se ha establecido mediante un ensayo clínico en fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, el estudio APHINITY (12, 13). En dicho estudio se reclutaron pacientes diagnosticadas de cáncer de mama no metastásico con ECOG 0-1, sin tratamiento antitumoral previo con enfermedad ganglionar o con tumores superiores a 1 cm en el caso de presentar ganglios negativos. También se incluyeron pacientes con enfermedad ganglionar negativa y cuyos tumores presentaran un tamaño inferior a 1 cm y superior a 0,5 cm y situación de alto riesgo: grado histológico 3, receptores hormonales negativos o edad inferior a 35 años. Las pacientes debían presentar una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) superior al 55% previo al inicio del tratamiento.

Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir pertuzumab o placebo, con trastuzumab y un régimen de quimioterapia a elección del investigador que podía contener o no antraciclinas. El inicio del tratamiento adyuvante debía producirse en las 8 primeras semanas tras la cirugía. El inicio del tratamiento con pertuzumab/placebo y trastuzumab comenzaba con el inicio de los taxanos. La duración del tratamiento con pertuzumab/placebo y trastuzumab fue de un año hasta un total de 18 ciclos o toxicidad que obligue a suspender el tratamiento.

Los esquemas de quimioterapia empleados fueron los siguientes:

- 3 o 4 ciclos de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) o epirubicina y ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino

La terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos se inició tras la finalización de la quimioterapia en concomitancia con el pertuzumab/placebo y trastuzumab según práctica clínica habitual. Las pacientes que requirieron radioterapia, ésta se inició tras la finalización del tratamiento de quimioterapia y de forma simultánea con la terapia antiHER2.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de enfermedad ipsilateral invasiva o afectación locorregional, enfermedad a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Dentro de los objetivos secundarios del estudio se incluyen la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (SLE) (incluye cáncer de mama no invasivo y otros tumores primarios, ambas situaciones excluidas del

objetivo primario), intervalo libre de recaída tanto local como a distancia, seguridad y calidad de vida relacionada con la salud.

Las pacientes fueron estratificadas de acuerdo con presencia o no de enfermedad ganglionar, régimen de quimioterapia, estado de receptores hormonales, región geográfica y versión del protocolo. El protocolo fue modificado tras el reclutamiento de 3655 pacientes para ampliar el tamaño muestral planteado inicialmente debido a un mayor reclutamiento del esperado de pacientes sin enfermedad ganglionar que impediría la correcta comparación con los datos esperados según la población del Breast Cancer International Research Group 006 trial (BCIRG006) (3) en la que se basó el diseño estadístico del estudio por ser una población de menor riesgo. La ampliación del tamaño muestral se realizó únicamente con pacientes con afectación ganglionar.

Un total de 4805 pacientes fueron aleatorizadas a las ramas de pertuzumab (2400 pacientes) o placebo (2405 pacientes). Las poblaciones de ambos brazos de tratamiento estaban balanceadas de acuerdo con la edad, tratamiento de quimioterapia recibido, tamaño del tumor, estado de afectación ganglionar y estado de receptores hormonales.

El 77% de las pacientes recibieron regímenes adyuvantes con antraciclinas y el 22% el esquema carboplatino-docetaxel. No se reflejaron diferencias relevantes en el tratamiento con radioterapia (72,8% vs. 72,2%) o tratamiento antihormonal adyuvante (87,3% vs. 85,8%) entre los grupos de tratamiento.

Los resultados presentados tras una mediana de periodo de seguimiento de 45,4 meses (48,3 meses en pacientes sin afectación ganglionar y 44,5 meses en pacientes con afectación ganglionar) y 74,1 meses (74,6 meses en pacientes sin afectación ganglionar y 73,5 meses en pacientes con afectación ganglionar) son los siguientes (11,12) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados estudio APHINITY tras 3 y 6 años

Variable	Grupo Pertuzumab N=2400(%)	Grupo placebo N=2405(%)	HR (IC 95%)	Valor p
SLEI a 3 años	94,1	93,2	0,81 (0,66-1,00)	0,045
SLEI a 3 años (incluyendo 2º tumor primario no mamario)	93,5	92,5	0,82 (0,68-0,99)	0,043
SLE a 3 años	93,4	92,3	0,81 (0,67-0,98)	0,033
Supervivencia global 1º análisis	96,7	96,3	0,89 (0,66-1,21)	0,467
SLEI a 6 años	90,6	87,8	0,76 (0,64-0,91)	0,0031
Supervivencia global 2º análisis	94,8	93,9	0,85 (0,67-1,07)	0,1694

El análisis final de supervivencia global preespecificado se realizará cuando se produzcan 640 fallecimientos. En el momento del análisis a los 3 años se habían producido un 26% de las muertes para dicha estimación, y en el análisis a los 6 años un 42,5%.

Se realizaron análisis preespecificados para valorar la tasa de pacientes libres de enfermedad a los 3 años de seguimiento en diferentes subgrupos de interés.

En el análisis realizado a los 3 años, las pacientes con afectación ganglionar presentaron beneficio de la adición del tratamiento con pertuzumab en la variable principal SLEI en comparación con las

pacientes que recibieron placebo (HR=0,77 [IC 95% 0,62-0,96]), siendo la reducción absoluta del riesgo del 1,8%. En cambio, en las pacientes sin enfermedad ganglionar no se observó beneficio de la adición de pertuzumab (HR=1,13 [IC 95% 0,68-1,86]). El test de interacción entre subgrupos no fue estadísticamente significativo (p=0,17). Posteriormente, en el análisis tras 6 años de seguimiento, se obtuvo una reducción absoluta del riesgo del 4,5% en el grupo de pacientes con afectación ganglionar (HR=0,72 (IC95% 0,59-0,87)) (tabla 2).

Atendiendo al estado de los receptores hormonales, el 64% de las pacientes presentaron receptores hormonales positivos. En el análisis intermedio realizado a los 3 años de seguimiento no se obtuvo un beneficio significativo en la población con receptores hormonales negativos que es la considerada de alto riesgo. Sin embargo, en el seguimiento a 6 años, se ha obtenido una diferencia significativa en la subpoblación con expresión de receptores hormonales con un HR 0,73 [IC 95% (0,59-0,92)] (tabla 2).

Tabla 2: Resultados por subgrupos tras seguimiento a 6 años

Subgrupos	Grupo Pertuzumab	Grupo placebo	HR (IC 95%)	Valor p
Enfermedad ganglionar seguimiento a 6 años				
• Pacientes con enfermedad ganglionar positiva	87,9	83,4	0,72 (0,59-0,87)	0,001
• Pacientes con enfermedad ganglionar negativa	95,0	94,9	1,02 (0,69-1,53)	0,834
Estado receptores hormonales seguimiento a 6 años				
• Pacientes con receptores hormonales positivos	91,2	88,2	0,73 (0,59-0,92)	0,008
• Pacientes con receptores hormonales negativos	89,5	87,0	0,83 (0,63-1,11)	0,219

La evaluación de la calidad de vida se realizó mediante 3 cuestionarios: EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 y EQ-5D-3L. Se identificó un aumento mayor de 10 puntos en la escala EORTC, QLQ-30, que se considera clínicamente relevante, en los síntomas relacionados con la diarrea en el grupo de pertuzumab en comparación con el grupo control durante la finalización del tratamiento con taxanos y posteriormente al mismo con el tratamiento antiHER2. Las pacientes en el grupo de pertuzumab en comparación con las pacientes del grupo control refirieron mayor anorexia en la finalización del tratamiento con taxanos así como un deterioro en las relaciones sexuales en el periodo de tratamiento antiHER2, ambos clínicamente relevantes.

La adición de pertuzumab al tratamiento adyuvante no ha empeorado globalmente la calidad de vida de los pacientes de acuerdo con los cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 y EQ-5D-3L en comparación con el tratamiento estándar. Los deterioros de calidad de vida experimentados por síntomas concretos durante al tratamiento se recuperaron una vez finalizado el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab.

Seguridad

Los datos de seguridad del uso de pertuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama derivan fundamentalmente del estudio APHINITY en el que se trataron 2364 pacientes con al menos una dosis del fármaco (11, 12).

Los datos publicados a 3 años de seguimiento, indican que el tratamiento fue completado por el 84,5% de pacientes en el grupo de pertuzumab frente al 87,4% del grupo placebo. Respecto de la población de seguridad, un 13,1% de las pacientes en el grupo de pertuzumab y un 11,5% en el grupo control discontinuaron algún fármaco del tratamiento debido a efectos adversos. Hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que modificaron o retrasaron/interrumpieron su régimen de tratamiento debido a eventos adversos, siendo un 51,5% de pacientes en el grupo de tratamiento con pertuzumab frente al 44,2% de pacientes tratadas con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (superior al 30% de eventos en cualquiera de los grupos) de cualquier grado fueron:

Con menor frecuencia, pero mayor incidencia en el grupo de pertuzumab destacan: erupción cutánea (25,8% vs. 20,3%), la anorexia (23,9% vs. 19,9%) y mucositis (23,4% vs. 18,6%). Por el contrario, se observó una menor incidencia de artralgias (28,7% vs. 32,5%), estreñimiento (28,9% vs. 31,6%) y edema periférico (17,1% vs. 20,1%) que en el grupo control.

Las reacciones grado 3 o superior fueron significativamente superiores en el grupo de pertuzumab con 1.518 pacientes afectadas (64,2%) frente a 1379 pacientes en el grupo control (57,3%). A continuación, se indican los eventos adversos grado 3 o superior con una incidencia superior al 5%:

Reacción adversa	Grupo Pertuzumab N=2.364	Grupo placebo N=2.405
Neutropenia	385 (16,3%)	377 (15,7%)
Neutropenia febril	287 (12,1%)	266 (11,1%)
Disminución del recuento de neutrófilos	228 (9,6%)	230 (9,6%)
Diarrea	232 (9,8%)	90 (3,7%)
Anemia	163 (6,9%)	113 (4,7%)

Reacción adversa	Grupo Pertuzumab N=2.364	Grupo placebo N=2.405
Diarrea	1.683 (71,2%)	1.086 (45,2%)
Nausea	1.632 (69,0%)	1.575 (65,5%)
Alopecia	1.577 (66,7%)	1.610 (66,9%)
Fatiga	1.154 (48,8%)	1.065 (44,3%)
Vómito	768 (32,5%)	733 (30,5%)
Artralgia	678 (28,7%)	782 (32,5%)
Estreñimiento	684 (28,9%)	758 (31,6%)

Se realizó un especial seguimiento de eventos cardiacos. Los eventos cardiacos primarios definidos como muerte cardiaca o como insuficiencia cardiaca clase NYHA III-IV con un descenso de la FEVI de al menos 10 puntos con respecto a la FEVI basal e inferior al 50% fueron significativamente más frecuentes en el brazo de pertuzumab (0,7%, 17 pacientes) que en el brazo control (0,3%, 8 pacientes). Entre dichos pacientes, 15 en el grupo de pertuzumab y 6

en el grupo de placebo, presentaron insuficiencia cardiaca grado III o IV según NYHA y una disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda. Dos pacientes en cada rama de tratamiento fallecieron por motivos cardiacos. Respecto al resto de pacientes, 7 en el grupo de pertuzumab y 4 en el grupo de placebo recuperaron valores superiores al 50% de FEVI.

No hubo diferencia en los eventos cardiacos secundarios definidos como descenso asintomático o con síntomas leves, clase NYHA II, con descenso de al menos 10 puntos con respecto a la FEVI basal e inferior al 50%, confirmado con una segunda medida de la FEVI tres semanas después con una frecuencia del 2,7% en la rama de pertuzumab y 2,8% en la control.

No se identificaron diferencias en la proporción de muertes producidas en ambos grupos de tratamiento que representaron un 0,8% de las pacientes con 18 y 20 muertes en los grupos de pertuzumab y placebo respectivamente. Únicamente se consideraron dos muertes relacionadas directamente con el tratamiento según el investigador, una en cada grupo.

DISCUSIÓN

La evidencia disponible para la aprobación de pertuzumab en el tratamiento adyuvante se basa en los datos del estudio APHINITY comentado anteriormente.

La variable principal del estudio, la SLEI, no es la variable estándar aplicada en estudios de adyuvancia ya que no incluye la aparición de segundos tumores primarios, si bien era considerada una variable secundaria. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad estándar formaba parte de las variables secundarias. La SLEI a pesar de ser una variable intermedia, se considera apropiada de acuerdo con el tiempo de seguimiento necesario para obtener resultados finales en la adyuvancia. La reducción absoluta de riesgo (RAR) de SLEI obtenida es de 0,9%, representando un HR=0,81. El beneficio clínico obtenido, aunque estadísticamente significativo, se encuentra por debajo del esperado en el diseño del estudio, en el que se esperaba una RAR del 2,6% y un HR de 0,75. La diferencia de resultados esperados frente a los obtenidos, parece deberse a un mejor comportamiento de la rama control, en la que se esperaba una tasa de SLEI del 89,2% a los 3 años, mientras que los resultados obtenidos se han encontrado un 4% por encima del valor. Esta situación se ha producido incluso con la corrección del protocolo tras el reclutamiento de 3655 pacientes, momento en el que se decide ampliar la muestra de estudio con 1000 pacientes más, únicamente con pacientes con afectación ganglionar consideradas de mayor riesgo excluyendo a pacientes con ganglios negativos. A pesar de este hecho, la población del estudio es ligeramente diferente a la del ensayo BCIRG 006, ya que en el estudio APHINITY se incluyó un menor porcentaje de pacientes con ganglios positivos 62,5% vs. 71%, así como un mayor porcentaje de pacientes con receptores hormonales positivos 64% vs. 53%. Este hecho puede contribuir a que sea una población con menor riesgo y se haya sobreestimado el número de eventos esperables a los 3 años de seguimiento.

La población considerada de alto riesgo la conforman pacientes con enfermedad ganglionar y pacientes con receptores hormonales negativos. Aproximadamente el 63% de las pacientes presentaban ganglios positivos (37% 1-3 ganglios y 25% > 4 ganglios). En este subgrupo, la reducción absoluta de riesgo es del 1,8% al tercer año de seguimiento (HR=0,77; p=0,02), 3,2% al cuarto año y 4,5% al 6 año de seguimiento. Sin embargo, dentro de las pacientes con ganglios afectados, hay una importante variabilidad en cuanto al riesgo basal: las pacientes con 4 o más ganglios positivos presentan una tasa de SLEI de 84,7%, mientras que en las que tienen 1-3 ganglios afectados es del 93,8%, y del 97,5% en las que carecen de afectación ganglionar. En el subgrupo de pacientes con cuatro o más ganglios positivos, la diferencia de la tasa de SLEI entre ambos

grupos alcanza un valor (2,8%) que muestra una mayor relevancia en el beneficio que el valor en la población global (1,1%). Esta diferencia entre pertuzumab y placebo se encontraría en el rango de magnitud del efecto sobre SLEI esperado en el diseño del estudio. En pacientes con 1-3 ganglios positivos, el beneficio neto fue idéntico al global del estudio (1,1% de SLEI a 3 años) y muy similar al de las pacientes con ganglios negativos (0,9%). En cualquier caso, la naturaleza del análisis impide sacar conclusiones robustas al respecto en los pacientes con al menos 4 ganglios afectados.

En pacientes sin afectación ganglionar no se presentan diferencias estadísticamente significativas con 32 eventos en el brazo de pertuzumab y 29 en el grupo control. Es necesario indicar, que, si bien el beneficio no se ha demostrado en este subgrupo, el número de eventos es muy bajo (< 4%) en comparación con los eventos en pacientes con enfermedad ganglionar (139 [9%] y 181 [12%], eventos en el brazo experimental y control, respectivamente) y es necesario establecer un mayor seguimiento para determinar el beneficio a largo plazo. El bajo número de eventos en el grupo de pacientes sin enfermedad ganglionar, así como el periodo de seguimiento no permite indicar un beneficio robusto en este grupo de pacientes.

Respecto a los subgrupos de pacientes, el test de interacción para cada subgrupo (enfermedad ganglionar y estado del receptor hormonal) no fue estadísticamente significativo. No obstante, en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar se observó una diferencia estadísticamente significativa del HR a favor de pertuzumab a los 3 y a los 6 años y una reducción absoluta del riesgo de recaída o muerte del 1,8% a los 3 años y del 4,5% a los 6 años, por lo que parece adecuado considerar que esta subpoblación obtiene un mayor beneficio del tratamiento. En el caso de pacientes que expresan receptores hormonales, se ha observado un beneficio significativo a los 6 años de tratamiento. Sin embargo, este beneficio no es esperable por el mecanismo de acción del fármaco y puede ser un factor de confusión al no disponer de las características basales de este grupo de pacientes como la afectación ganglionar. Es necesario un análisis en profundidad para poder extraer conclusiones que permitan asegurar un beneficio consistente en esta población.

De acuerdo con el tamaño tumoral, se observó mayor beneficio (HR= 0,62) en las pacientes que presentaban tumores de menor tamaño (< 2cm) en comparación con las que presentaban tumores de tamaño 2cm o superior. Sin embargo, no se identifica interacción con significación estadística entre los grupos de tratamiento para cada tamaño definido.

Los datos de supervivencia global no son maduros y no reflejan diferencias significativas en el análisis intermedio.

El resto de las variables secundarias de eficacia estudiadas: supervivencia libre de enfermedad (SLE) (incluye cáncer de mama no invasivo y otros tumores primarios, ambas situaciones excluidas del objetivo primario) e intervalo libre de recaída tanto local como a distancia, fueron favorables al tratamiento con pertuzumab, demostrando diferencias estadísticamente significativas con HR comprendidos en 0,79-0,82.

Los datos referentes a la seguridad del fármaco son consistentes con obtenidos en los estudios de la enfermedad metastásica (14) y en neoadyuvancia (15,16). Hubo mayor incidencia de reacciones adversas grado 3 o superior (64,2% vs. 57,3%), especialmente derivadas de una mayor incidencia de diarrea que supuso un deterioro significativo de la calidad de vida en las pacientes durante el tratamiento concomitante con taxanos así como de anemia. Los eventos cardiacos fueron, aunque de baja magnitud, mayores en el grupo de pertuzumab (0,7% vs. 0,3%) y, aproximadamente, en el 50% se recuperó la función cardiaca tras el cese de pertuzumab. El número de muertes relacionada con efectos adversos fue similar en ambos brazos de tratamiento. Debido a la manejabilidad de los

efectos adversos y reversibilidad se considera que pertuzumab no aporta una toxicidad relevante.

En relación con la calidad de vida de los pacientes, no se produjo un cambio significativo en comparación con el tratamiento control. Las modificaciones en la calidad de vida, en síntomas concretos como la diarrea o relaciones sexuales se relacionaron especialmente con el tratamiento quimioterápico y volvieron a límites basales una vez acabada el tratamiento antiHER2.

El estudio excluye a todos los pacientes que hayan recibido algún tratamiento antitumoral previo (radioterapia, quimioterapia, anti-HER2 u otros biológicos o inmunoterapia). Esto excluye a pacientes que hayan recibido neoadyuvancia, y es una importante limitación a la validez externa del estudio, pues implica a un alto número de pacientes. Los datos que apoyan el uso de pertuzumab en adyuvancia son más sólidos que en neoadyuvancia.

Asimismo, se desconocen las consecuencias del uso de pertuzumab en el contexto metastásico en pacientes previamente expuestas.

Neratinib tiene indicación aprobada en prolongación de una adyuvancia previa con trastuzumab, en pacientes HER2+ y RH+; el posicionamiento específico de este fármaco no es materia del presente informe. No está aprobado tras un régimen adyuvante con pertuzumab. Se carece de evidencia que permita comparar el beneficio de la adyuvancia con trastuzumab y posterior neratinib frente al uso de pertuzumab en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Pertuzumab asociado a trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2+ ha demostrado aumentar la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) en un 0,9% (HR 0,81, IC (0,66-1,00)) frente al tratamiento con trastuzumab, quimioterapia y placebo a los 3 años de seguimiento. Este incremento de la tasa de SLEI fue inferior al beneficio clínico esperado en el diseño del ensayo (reducción de 2,6% y HR de 0,75) en la población por intención de tratar.

La indicación autorizada señala a los pacientes con alto riesgo de recaída como aquellos con afectación ganglionar y receptores hormonales negativos. En un análisis exploratorio, el beneficio en SLEI en el subgrupo de pacientes con ganglios positivos fue del 1,8% a 3 años, 3,2% a los 4 años y 4,5% a los 6 años. Aunque el test de interacción no fue estadísticamente significativo, se considera que el beneficio absoluto observado es relevante clínicamente en el grupo de pacientes con afectación ganglionar tras 6 años de seguimiento. Las pacientes cuyos tumores no expresan receptores hormonales no parecen tener un mayor beneficio de la adición de pertuzumab, por lo que la negatividad de los receptores hormonales no debería ser un criterio de inicio de tratamiento en pacientes con ganglios negativos.

Además, la validez externa de los resultados podría ser cuestionable dado que se excluyeron pacientes con tratamientos antitumorales previos, si bien un elevado porcentaje de las pacientes incluidas en el estudio podrían ser candidatas a tratamiento neoadyuvante en la práctica clínica habitual.

Un 6,9% más de pacientes tratadas con pertuzumab presentaron eventos adversos grado 3 o superior, en su mayoría relacionados con la diarrea y manejables con tratamiento de soporte.

La calidad de vida global medida mediante diferentes escalas no fue modificada de forma significativa.

El seguimiento del estudio a 6 años ha permitido identificar que las pacientes con afectación ganglionar se benefician en mayor magnitud aunque de forma modesta de la adición de pertuzumab a pesar de que el test de interacción no fue significativo. El beneficio

clínico esperado por evitar una recaída en este subgrupo de pacientes justifica el empleo de pertuzumab en el contexto adyuvante.

La indicación de tratamiento con pertuzumab en el contexto adyuvante debería circunscribirse a pacientes con buena situación funcional (ECOG 0-1), con función cardíaca normal, con confirmación de amplificación de HER2 de acuerdo a técnicas validadas, con afectación ganglionar y con una comprensión adecuada de la magnitud limitada del beneficio y del aumento de la toxicidad.

No hay evidencia del uso de pertuzumab en el tratamiento adyuvante para pacientes que ya lo hayan recibido en neoadyuvancia, lo que supone una limitación externa. Los datos que apoyan el uso de pertuzumab en adyuvancia son más sólidos que en neoadyuvancia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Perjeta® (pertuzumab) en combinación con trastuzumab y quimioterapia en la indicación de tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.

REFERENCIAS

1. Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. Piccart-Gebhart MJ. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1659-72.
3. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
4. Gianni L. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(3):236-44.
5. Perez EA. et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(34):4491-7.
6. Cardoso F et al, Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30:1194-1220
7. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 3.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acceso diciembre 2019.
8. Denduluri N et al, Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433
9. Alvaro Moreno-Aspitia, Updated results from the phase III ALTO trial (BIG 2-06; NCCTG (Alliance) N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L) or their combination (L+T) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 502-502.
10. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.



11. Ficha técnica PERJETA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113813001/FT_113813001.pdf
12. Gunter von Minckwitz. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131.
13. Informe EPAR Pertuzumab. CHMP extension of indication variation assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. Sandra M. Swain et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer, *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.
15. Schneeweiss A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013; 24(9):2278-84.
16. Gianni L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant Pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1):25-32.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Javier Letéllez Fernández

FEA en Farmacia Hospitalaria (Hospital Universitario de Fuenlabrada)

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.