

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. TÍTULO: Pertuzumab (Perjeta®) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída.

2. FECHA DE EVALUACIÓN: Octubre de 2018 (actualización: Febrero-2019)

3. RESUMEN

El cáncer de mama, la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer en España, es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y biológico. El desarrollo de tratamientos frente a HER2 ha mejorado el pronóstico tanto de las pacientes con enfermedad metastásica como de las pacientes con cáncer de mama precoz del subgrupo de tumores HER2 positivo, que suponen el 20% de los casos de cáncer de mama, y en las que el tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab durante un año es el estándar actual.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que actúa inhibiendo la heterodimerización de HER2. En la enfermedad metastásica HER2 positiva, presenta beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global, mientras que en el contexto neoadyuvante fue aprobado por la FDA y la EMA a partir de los datos que mostraban un aumento claro de la tasa de respuesta completa patológica, sin evidencia en ese momento ni en análisis posteriores de beneficio en supervivencia libre de enfermedad o global.

A pesar de los beneficios del trastuzumab adyuvante, la mejoría del pronóstico en el contexto adyuvante de la enfermedad HER2 positiva se considera una necesidad no cubierta por los tratamientos actuales. A raíz de los datos del estudio APHINITY (fase III, aleatorizado frente a placebo, doble ciego), la FDA y la EMA han aprobado la indicación

de Pertuzumab para el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída. La asociación de Pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y quimioterapia genera un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), con una reducción del riesgo de recaída del 19% (HR: 0,81; IC95% 0,66-1,00) y una reducción absoluta del 1,7% a 4 años en la población por intención de tratar. Este beneficio parece depender fundamentalmente de los eventos en el grupo de alto riesgo definido por la presencia de ganglios positivos (HR 0,77; beneficio absoluto estimado a 4 años del 3,2%) y, menos claramente (comparación no significativa y test de interacción negativo), en el grupo de pacientes con receptores negativos. El balance entre el beneficio de reducción de la recaída, asociada a un gran impacto en años de vida perdidos y necesidad de tratamiento, y el incremento limitado en la toxicidad, especialmente en forma de diarrea y cardiotoxicidad, se considera por tanto favorable a Pertuzumab.

No hay datos maduros de supervivencia global y los objetivos exploratorios relacionados con la recaída a distancia (intervalo libre de recaída a distancia) no mostraron diferencias significativas. Existe incertidumbre con respecto a si las ganancias actuales en cuanto al riesgo de recaída se mantendrán en el mismo rango o aumentarán con un mayor seguimiento, así como con respecto al posible impacto en supervivencia global de la mejoría discreta en la SLEI. No hay tampoco datos disponibles con respecto a la integración con Pertuzumab neoadyuvante, aunque las agencias reguladoras han considerado que la indicación debía considerarse también en pacientes después de neoadyuvancia..

De acuerdo al sistema de clasificación de ESMO, el beneficio de Pertuzumab en adyuvancia se categoriza como grado B, y por tanto dentro del grupo de tratamientos con intención curativa que se consideran asociados a un beneficio clínico significativo (ganancia en SLEI con límite inferior del IC95% de la HR superior a 0,65 en ausencia de datos de supervivencia global maduros). La indicación de Pertuzumab adyuvante ha sido aceptada, con un grado moderado de recomendación, como una opción de tratamiento en pacientes de alto riesgo por las guías de práctica clínica de ASCO (ganglios positivos), NCCN y AGO.

Los datos expuestos apoyan la recomendación de la SEOM de la aprobación del uso de Pertuzumab en combinación con quimioterapia y trastuzumab en pacientes con cáncer de

mama HER2 positivo (determinado con un procedimiento validado y con criterios de calidad adecuados para la determinación) en estadios precoces y con características de alto riesgo, definidas por la presencia de ganglios positivos. Los datos en tumores con receptores hormonales negativos no se consideran suficientes para recomendar el fármaco en pacientes de dicho grupo que no tengan a la vez afectación ganglionar. En las pacientes que hayan recibido Pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, si se opta por su utilización como tratamiento adyuvante, deben completarse un total 18 ciclos de tratamiento con Pertuzumab y trastuzumab, independientemente del momento de la intervención o de la respuesta al tratamiento, pero se considera incierto el beneficio de su uso en las pacientes que tras neoadyuvancia han obtenido una respuesta completa patológica.

No hay datos clínicos ni biomarcadores disponibles que permitan seleccionar mejor a las pacientes, por lo que la decisión sobre el uso de Pertuzumab adyuvante debe realizarse en un entorno de comprensión adecuada por la paciente del beneficio escaso en términos absolutos (en torno al 3% en la SLEI a 4 años), las dudas con respecto a posibles ganancias futuras en supervivencia global, el balance con la mayor toxicidad (mayor en eventos cardíacos, diarrea y anemia) y los inconvenientes de la administración intravenosa.

4. CONTENIDO:

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico

Pertuzumab

4.1.2. Nombre comercial

Perjeta®

4.1.3. Estructura química

Anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado producida en células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída, en combinación con trastuzumab y quimioterapia

4.1.5. Laboratorio

Roche Farma, S.A.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01XC13

4.1.7. Vía de administración

Vía intravenosa, en perfusión

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Uso hospitalario, bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

4.1.9. Presentaciones y precios.

Presentación única: vial de 420 mg/14 mL (30 mg/mL) concentrado para solución (250 mL) para perfusión.

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de pertuzumab consiste en la inhibición de la dimerización de los receptores HER2. Pertuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, se une al subdominio II del dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2, bloqueando así la heterodimerización dependiente de ligando con otros receptores de la misma familia (HER1, HER3 y HER4). El resultado de la inhibición de la heterodimerización es el bloqueo de la activación de las vías de señalización intracelular dependientes de ligando, especialmente de las vías MAPK y PI3K. El bloqueo de la vía MAPK conduce a una detención del crecimiento celular, mientras que la promoción de vías de apoptosis es fundamentalmente debida a la inhibición de la vía PI3K-Akt-mTOR. Por otra parte, Pertuzumab también ejerce sus efectos mediante mecanismos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

EMA:

- 4 de marzo de 2013. Aprobación de Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- 28 de julio de 2015. Aprobación de Perjeta® en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio , o precoz con alto riesgo de recaída.

- 31 de mayo de 2018. Aprobación de Perjeta® en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída y publicación del EPAR el 28 de junio de 2018.
 - o NOTA: La aprobación actual es una extensión de la previa e implica el cambio de redacción de la indicación en neoadyuvancia, redactada ahora como: Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio , o precoz con alto riesgo de recaída.

FDA:

- 8 de junio de 2012. Aprobación de Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- 30 de septiembre de 2013. Aprobación acelerada de Perjeta® en combinación con trastuzumab y docetaxel como tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadios iniciales (diámetro mayor de 2 cm o ganglios positivos) como parte de un régimen completo de tratamiento del cáncer de mama precoz.
- 20 de diciembre de 2017. Aprobación de Perjeta® en combinación con trastuzumab y quimioterapia como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída

Para la indicación evaluada:

- **NICE (Reino Unido):** en revisión; están disponibles los documentos y borradores de evaluación (Appraisal consultation 1 y 2), publicados el 15-junio y el 17-agosto-2018, respectivamente, incluyendo el informe del Evidence Review Group. Dictamen previsto para el 9-enero-2019.

- Otras agencias:

- CADTH (Canadá): en revisión (no hay documentos disponibles ni se especifica fecha prevista)

- HAS (Francia), IQWiG (Alemania), PBAC (Australia): sin datos.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Posología

La dosis de carga inicial recomendada de Pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos. Se recomienda un periodo de observación de 30- 60 minutos después de completar cada perfusión. El periodo de observación se debe completar antes del comienzo de la perfusión posterior de trastuzumab o quimioterapia.

Perjeta y trastuzumab se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de perfusión. Perjeta y trastuzumab pueden ser administrados en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para trastuzumab administrado como:

- una perfusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg/kg de peso corporal seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal. o
- una dosis fija subcutánea de trastuzumab en inyección (600 mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un taxano, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados antes que el taxano.

Cuando se administre con Perjeta, docetaxel se puede iniciar a 75 mg/m², y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m² dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m² en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, de nuevo dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² una vez a la semana durante 12 ciclos semanales.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas.

En el cáncer de mama precoz, en la indicación de adyuvancia, Perjeta 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) como parte de un régimen completo para el cáncer de mama precoz e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. Se debe iniciar el tratamiento con Perjeta y trastuzumab el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso en caso de que se interrumpa la quimioterapia.

Modificaciones y retrasos de la dosis

En general no se recomienda la disminución de la dosis de Pertuzumab ni de trastuzumab. En caso de cardiotoxicidad, reacciones infusionales u otra toxicidad que así lo aconseje, se realizarán omisiones, retrasos o suspensión del fármaco, pero no reducciones de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con trastuzumab también se debe interrumpir el tratamiento con Perjeta.

Cuando se hayan producido retrasos u omisiones de dosis de Perjeta inferiores a seis semanas, la dosis de 420 mg de Pertuzumab debe administrarse lo antes posible sin esperar a la siguiente dosis prevista, volviendo después al esquema original. Si pasan seis o más semanas, se debe volver a administrar la dosis de carga de 840 mg de Pertuzumab (en perfusión de 60 minutos), con dosis posteriores de mantenimiento (420 mg) cada 3 semanas.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad igual o superior a 65 años. No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay recomendaciones específicas para las dosis en insuficiencia renal grave y no se ha estudiado la seguridad y eficacia del fármaco en situaciones de insuficiencia hepática ni en edad pediátrica.

Preparación

La preparación debe ser realizada por un profesional sanitario y debe garantizarse la esterilidad de la solución preparada para perfusión. No debe utilizarse solución de glucosa 5% para diluir Perjeta porque es inestable en estas soluciones. No debe mezclarse con otros medicamentos.

Forma de administración

Pertuzumab se administra por vía intravenosa mediante perfusión en un periodo de 60 minutos; si la primera perfusión se tolera bien, las perfusiones posteriores pueden administrarse en periodos de 30 a 60 minutos. No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o bolo.

4.2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de Pertuzumab, dentro del rango de dosis recomendado, se ajusta a un modelo bicompartimental lineal. En general, los datos farmacocinéticos de Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama precoz obtenidos del estudio APHINITY (n=72) son similares a los datos previamente conocidos en pacientes con cáncer de mama metastásico.

4.2.4.1. Absorción

Pertuzumab se administra en perfusión intravenosa.

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución del compartimento central (V_c) y periférico (V_p) fue de 3,11 litros y 2,46 litros, respectivamente.

4.2.4.3. Metabolismo

El metabolismo de Pertuzumab no se ha estudiado directamente; los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo

4.2.4.4. Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de Pertuzumab fue de 0,235 L/día y la mediana de semivida fue de 18 días. Las covariables con mayor influencia en el CL de Pertuzumab son la albúmina basal y el peso corporal magro, pero no hay una repercusión importante sobre la capacidad para alcanzar concentraciones diana de Pertuzumab en los valores extremos de las dos variables, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis de Pertuzumab de acuerdo a los valores de albúmina o de peso. No se ha observado relación entre la exposición de Pertuzumab y el aclaramiento de creatinina en el rango de 27 a 244 ml/min, por lo que la exposición fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (30 a 60 ml/min). No se observaron tampoco diferencias entre pacientes con cáncer de mama precoz y cáncer de mama metastásico.

4.2.4.5. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos

La administración de Pertuzumab no modifica la farmacocinética de trastuzumab ni la administración de trastuzumab modifica la farmacocinética de Pertuzumab de acuerdo a los estudios farmacocinéticos del ensayo APHINITY y a su comparación con los datos farmacocinéticos de los ensayos HERA y CLEOPATRA. La administración de Pertuzumab tampoco parece modificar la farmacocinética del carboplatino o el paclitaxel.

4.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La evaluación de la eficacia de Pertuzumab como tratamiento adyuvante se basa en un solo ensayo fase III, el estudio APHINITY (estudio de registro)¹ y en la información aportada por el informe de la EMA (*CHMP extension of indication variation assessment report*) de abril-2018.² Aunque no existe todavía un dictamen del NICE, el informe realizado por el Evidence Review Group,³ así como la documentación remitida por la compañía y los comentarios a la misma están disponibles públicamente⁴ y han sido también revisados para esta evaluación.

El **estudio APHINITY** (Tabla 1) es un estudio multicéntrico internacional fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos brazos paralelos en el que se

compara el tratamiento adyuvante con quimioterapia, trastuzumab y Pertuzumab (brazo experimental) con el tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab (brazo control) en pacientes con cáncer de mama precoz tratado quirúrgicamente con intención curativa. La determinación de HER2 fue confirmada por un laboratorio centralizado previamente al reclutamiento y los receptores hormonales debían ser conocidos.

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: APHINITY

Referencia: von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 122–131.

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: Estudio multicéntrico internacional fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos brazos paralelos

Nº de pacientes: 4805

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: Brazo experimental: tratamiento adyuvante con quimioterapia, trastuzumab y Pertuzumab. Brazo control: tratamiento adyuvante con quimioterapia y trastuzumab

Duración del tratamiento: 52 semanas

Sobrecruzamiento: no

Objetivos:

- objetivo principal: SLEI (supervivencia libre de enfermedad invasiva)
- objetivos secundarios: SLEI-SPNM, SLE, SG, ILR, ILRD
- objetivos terciarios (exploratorios): ILCM, CVRS

Principales criterios de inclusión y de exclusión: Pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo, con ganglios positivos o con ganglios negativos y criterios de alto riesgo (grupo cerrado para reclutamiento tras inclusión de los primeros 3655 pacientes), tratado quirúrgicamente con intención curativa, con ECOG 0-1, con función cardíaca normal (FEVI >55%). Exclusión de pacientes con tumores T4 o T0; exclusión de pacientes con antecedentes de otras neoplasias o de tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia o tratamiento anti-HER2.

Análisis estadístico: Log-rank test estratificado, estimación por el método de Kaplan-Meier y modelo de Cox estratificado para la comparación entre ambas ramas, la estimación de la SLEI en cada grupo y la HR, respectivamente. Potencia del 80% para detectar una HR de 0.75 con un nivel de significación del 5% bilateral y con una diferencia mínima detectable del 1.9% (que corresponde a una HR de 0.818) entre ambas ramas.

Las pacientes incluidas debían presentar un ECOG 0-1 y tener una función cardíaca adecuada, con FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) de al menos 55%. La inclusión en el estudio se permitía inicialmente (versión A del protocolo) tanto para pacientes con ganglios positivos con cualquier tamaño tumoral (excepto T0) como para pacientes con ganglios negativos con tamaño tumoral mayor de 1 cm o con tamaño tumoral mayor de 0.5 cm con al menos un factor de riesgo (grado histológico 3, receptores hormonales negativos o edad menor de 35 años). En noviembre-2012 se modificó el protocolo (versión B) para limitar la inclusión únicamente a pacientes con ganglios positivos y ampliar la muestra prevista en 1000 pacientes dado que la población hasta entonces reclutada (3655 pacientes) presentaba características de menor riesgo que la población del ensayo BCIRG-006, que había sido tomado como referencia para el plan

estadístico. En ambas versiones del protocolo se excluyeron pacientes con tumores T4 (incluyendo el cáncer inflamatorio).

Se incluyeron 4805 pacientes (4804 evaluables para eficacia), aleatorizadas con una proporción 1:1 a recibir Pertuzumab (840 mg iv como dosis de carga seguida de 420 mg iv cada 21 días) o placebo, junto con el tratamiento adyuvante convencional con quimioterapia y trastuzumab (8 mg/kg iv como dosis de carga, seguida de 6 mg iv /kg/21 días). Como esquemas de quimioterapia se permitían tanto esquemas con antraciclinas y taxanos secuenciales (FEC o FAC x 3-4 ciclos seguido de docetaxel x 3-4 ciclos; FEC o FAC x 3-4 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 semanas; EC o AC x 3-4 ciclos seguido por docetaxel x 3-4 ciclos; EC o AC x 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 semanas) como esquemas sin antraciclinas (docetaxel y carboplatino). En el caso de los regímenes con antraciclinas con AC o EC se admitía su administración con esquema de dosis densas (cada dos semanas x 4 ciclos con soporte de GCSF). El tratamiento anti-HER2 (trastuzumab y Pertuzumab o trastuzumab y placebo) debía iniciarse de forma concurrente con el componente de taxanos del régimen de quimioterapia. La duración del tratamiento con trastuzumab y Pertuzumab o con trastuzumab y placebo fue de 52 semanas (equivalente a un máximo de 18 dosis durante un año). El tratamiento posterior a la quimioterapia incluía la radioterapia y la hormonoterapia adyuvantes de acuerdo a práctica clínica habitual.

La aleatorización se estratificó de acuerdo al estado ganglionar, el tipo de quimioterapia adyuvante (con o sin antraciclinas), la positividad o no para receptores hormonales, la región geográfica y la versión del protocolo (versión A versus versión B, a partir de noviembre de 2012).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI; *invasive disease free survival* o *iDFS*) definida como el tiempo desde la aleatorización a la recaída de tumor infiltrante en la mama ipsilateral, la recaída locorregional infiltrante, la recaída a distancia, la muerte debida a cualquier causa o el cáncer de mama infiltrante contralateral. Se excluyeron de la definición todos los segundos tumores de primario no mamario, los carcinomas mamarios in situ y las neoplasias cutáneas.

Las variables secundarias fueron, por este orden, la supervivencia libre de enfermedad invasiva incluyendo los segundos tumores primarios no mamarios (SLEI-SPNM), la

supervivencia libre de enfermedad (SLE, que incluye como eventos los segundos tumores primarios no mamarios y los carcinomas ductales in situ ipsilaterales o contralaterales), la supervivencia global (SG, definida como el tiempo desde la aleatorización a la muerte por cualquier causa), el intervalo libre de recaída (ILR, definido como el tiempo entre la aleatorización y la fecha de recaída local, regional o a distancia, sin incluir como evento la muerte del paciente), el intervalo libre de recaída a distancia (ILRD, definido como el tiempo entre la aleatorización y la fecha de recaída a distancia, sin incluir como evento la muerte del paciente ni la recaída no a distancia).

Como variables exploratorias se evaluaron el intervalo libre de cáncer de mama (ILCM) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS o HRQoL) de acuerdo a los cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 y EQ-5D-3L.

La comparación entre las tasas de SLEI entre la población con intención de tratar (ITT) de las dos ramas del estudio se realizó con el test log-rank estratificado y la estimación de los porcentajes para cada grupo se realizaron por el método de Kaplan-Meier. La estimación de la hazard ratio (HR) para la SLEI se realizó con un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Para la variable principal, SLEI, el cálculo inicial (versión A del protocolo) estableció un tamaño muestral de 3806 pacientes para demostrar una HR de 0.75, con una potencia del 80% y una significación del 5% bilateral. De acuerdo a cálculos basados en los datos de la población del estudio BCIRG 006, se estimó una SLEI a 3 años del 88%⁵ con 379 eventos requeridos para el análisis primario, calculado para los 55 meses. Debido a una inclusión superior a la esperada de pacientes sin afectación ganglionar, el plan estadístico inicial se modificó en la versión B del protocolo, tras la que solo se permitió la inclusión de pacientes con ganglios positivos, con un aumento del tamaño muestral a 4800 pacientes. Se realizó un ajuste de la estimación de la SLEI a 3 años del 89.2% para el grupo control (placebo) y del 91.8% para la rama experimental con Perjeta (diferencia del 2.6%), siendo una HR=0.818 la diferencia mínima detectable con una significación del 5% bilateral (magnitud del efecto del tratamiento mínima detectable: 1.9%), y manteniéndose el plan de evaluación tras 379 eventos.

El plan estadístico para la evaluación de la supervivencia global (SG) no se modificó en la versión B del protocolo e incluía cuatro análisis, con la consiguiente corrección del nivel de alfa a 0.05 para los cuatro análisis, y estando previsto el análisis final para

aproximadamente 10 años tras la inclusión del último paciente (640 eventos). El primer análisis de SG es simultáneo a la evaluación final de la SLEI y se comunicó de forma conjunta con éste.

La comparación entre grupos para las variables secundarias se realizó con la misma metodología, y como método de ajuste por contrastes múltiples del valor de p se utilizó un diseño jerárquico (orden: SLEI, SLEI-SPNCM, SLE, SG) de acuerdo al cual solo se admite el análisis estadístico de la siguiente variable secundaria si la anterior es estadísticamente significativa. Las variables ILR e ILRD se analizaron, pero sin ajuste de la p para comparaciones múltiples.

La evaluación por subgrupos se definió previamente en el plan estadístico inicial, si bien la categorización de la variable ganglios positivos se modificó en la versión B del protocolo y no se realizaron varios de los análisis por subgrupos previamente definidos (estado menopáusico, tamaño tumoral, etc).

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

En el estudio APHINITY se incluyeron, durante un periodo de 22 meses, 4805 pacientes (4804 evaluables para eficacia), con una distribución de factores pronóstico, edad y tratamiento bien balanceada entre las dos ramas de tratamiento. La mediana de edad fue de 51 años y el 99% eran mujeres. El 53-55% de las pacientes habían sido intervenidas mediante mastectomía. Aproximadamente el 63% de las pacientes presentaban ganglios positivos (37% 1-3 ganglios y 25% ≥ 4 ganglios); se consideraron como ganglios positivos también los pN1mic (pero no los ganglios con células tumorales aisladas), aunque no se especifica en los resultados del estudio qué porcentaje de pacientes se incluían en esta categoría. El 77% de las pacientes recibieron regímenes adyuvantes con antraciclinas y el 22% el esquema carboplatino-docetaxel. El 64% de las pacientes presentaron receptores hormonales positivos, una cifra superior a la encontrada en otros estudios de tratamiento adyuvante para enfermedad HER2. El 40% de las pacientes tenían tumores menores de 2 cm y solo un 6-7% tumores de 5 o más cm de diámetro. La mayoría de pacientes (72%) recibió radioterapia adyuvante y la mayoría de las pacientes (87.3% en el brazo con Pertuzumab, 85.8% en el brazo con placebo) con receptores hormonales positivos recibieron hormonoterapia adyuvante. Las pequeñas diferencias en el uso de

hormonoterapia adyuvante y en la distribución geográfica fueron evaluadas por la EMA, concluyendo que no sesgaban los resultados del estudio.

Tras una mediana de seguimiento de 45,4 meses, correspondiente a 394 eventos (19 de diciembre de 2016), el estudio alcanzó su objetivo principal, demostrándose una reducción del riesgo de recaída invasiva con una *hazard ratio* (HR) de 0,81 (IC 95%: 0,66 a 1,00; $p=0,0446$) en las pacientes que habían recibido Perjeta como parte de su régimen de tratamiento adyuvante en comparación con las pacientes del brazo control (placebo). La curva de Kaplan-Meier para la SLEI (Figura 1) muestra una separación de las curvas a partir de los 20 meses y arroja unos valores estimados de SLEI a 3 años de 94,1% en el grupo con Pertuzumab frente al 93,2% en el grupo control (diferencia absoluta de 0.9%). La estimación de la SLEI a 4 años es del 92,3% en el grupo con Pertuzumab frente al 90,6% en el grupo control, correspondiente a una diferencia absoluta de 1,7% en la SLEI. Los análisis de sensibilidad no mostraron ningún tipo de diferencias entre ambas ramas en cuanto al seguimiento de las pacientes en cada brazo ni encontraron otros factores que potencialmente pudieran sesgar los resultados.

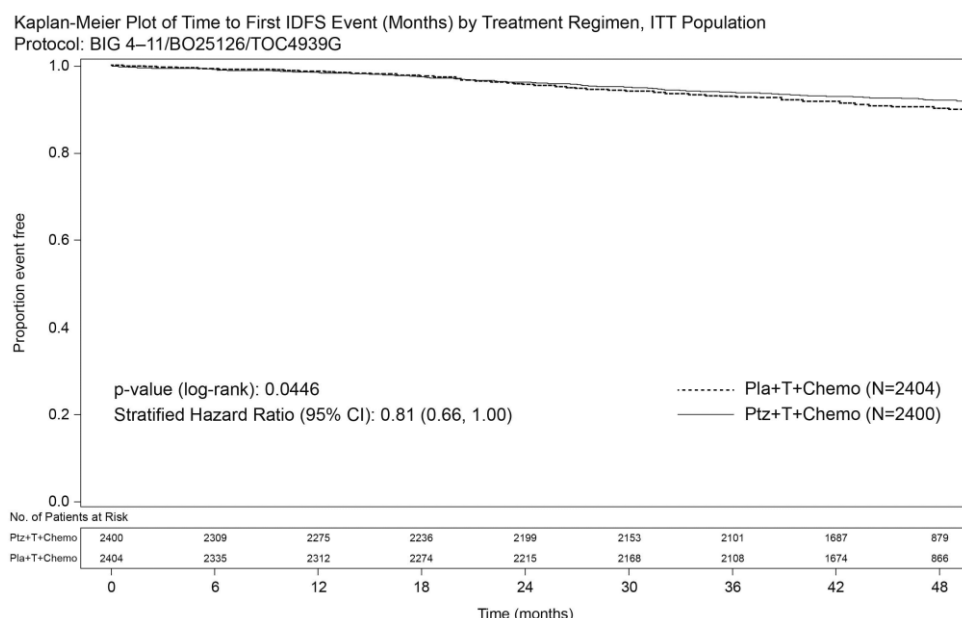


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SLEI (estudio APHINITY) en la población por intención de tratar (ITT).

Con respecto al tipo de eventos relacionados con la SLEI, aproximadamente dos tercios de ellos (65,5% en el brazo de Pertuzumab y 66,2% en el brazo control) correspondieron

a recaídas a distancia (4.7% en el brazo de Perjeta frente al 5.8% en el brazo control), mientras que las recaídas locorregionales o contralaterales fueron del 1.3% y el 1.9%, respectivamente. No hubo diferencias en la tasa de recaídas en sistema nervioso central (1.9% versus 1.8%).

Los resultados de todas las variables primarias y secundarias de eficacia se resumen en la Tabla 2. Tanto la SLEI-SPNM como la SLE fueron también significativamente mejores en el brazo de Pertuzumab, con hazard ratio y magnitudes de beneficio similares. En general, los resultados del análisis de las variables secundarias (SLEI-SPNM, SLE, ILR, ILRD) son consistentes con el análisis de la variable principal (SLEI), aunque solo los dos primeros son interpretables dado que para el análisis de los dos últimos no se realizó ningún tipo de ajuste por comparaciones múltiples. No se demostraron diferencias en el análisis del intervalo libre de recaída a distancia.

El análisis de **supervivencia global** no muestra diferencias significativas, pero los datos se consideran inmaduros dado que solo han ocurrido un 26% (169 de 640 previstos) de los eventos requeridos para el análisis final (Figura 2).

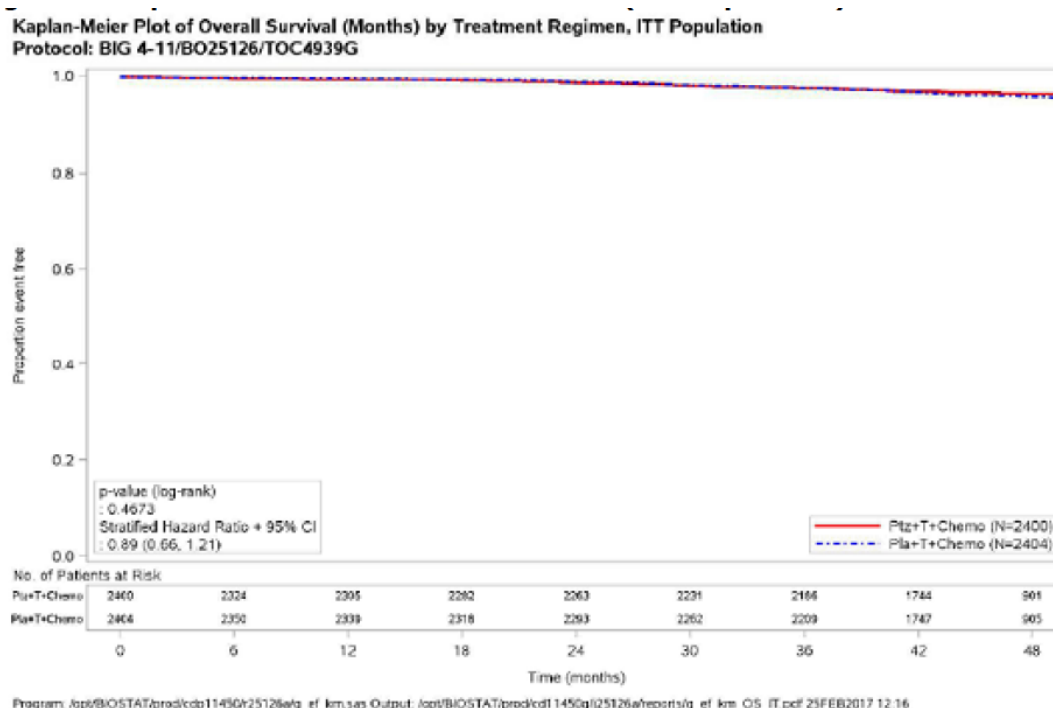


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la SG (estudio APHINITY) en la población por intención de tratar (ITT).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio en la población con intención de tratar: APHINITY				
Referencia: von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G <i>et al.</i> Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377 : 122–131.				
Variable	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia (n=2400)	Placebo + trastuzumab + quimioterapia (n=2405)	p	HR ^c
Variable principal				
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)				
Número de eventos (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)	0,0446	0,81 IC95%= 0,66-1,00
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	94,1 (93,1-95,0)	93,2 (92,2-94,3)		
Variables secundarias				
Supervivencia libre de enfermedad invasiva incluyendo segundo primario no mamario (SLEI- SPNM)				
Número de eventos (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)	0,0430	0,82 IC95%= 0,68-0,99
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	93,5 (93,1-95,0)	92,5 (92,2-94,3)		
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)				
Número de eventos (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)	0,0327	0,81 IC95%=0,67-0,99
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	93,4 (92,4-94,4)	92,3 (91,2-93,4)		
Supervivencia global (SG) ^b				
Número de eventos (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)	0,4673	0,89 IC95%=0,66-1,21
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	97,7 (97,0-98,3)	97,7 (97,1-98,3)		
Variables secundarias evaluadas sin ajuste para comparaciones múltiples				
Intervalo libre de recaída				
Número de eventos (%)	138 (5,8%)	173 (7,2%)	0,043	0,79 IC95%= 0,63-0,99
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	95,2 (94,3-96,1)	94,3 (93,3-95,2)		
Intervalo libre de recaída a distancia				
Número de eventos (%)	119 (5,0%)	145 (6,0%)	0,10	0,82 IC95%=0,64-1,04
Tasa libre de eventos a los 3 años (IC 95%) ^a	95,7 (94,9-96,5)	95,1 (94,2-96,0)		

a. Tasa libre de eventos a los 3 años estimada por el método de Kaplan-Meier.

b. Datos del primer análisis intermedio.

c. Todos los análisis son estratificados por estado ganglionar, versión del protocolo, receptores hormonales (determinación centralizada) y régimen de quimioterapia adyuvante (antraciclinas versus no antraciclinas)

Con respecto a las variables de **calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)** se consideró como clínicamente significativa una diferencia de 10 o más puntos con respecto a la puntuación basal. La evolución de la función física y el estado global de salud fue similar en ambas ramas del estudio, con un descenso significativo durante la quimioterapia y una mejoría progresiva hasta volver a niveles basales durante el tratamiento anti-HER2 posterior (Figura 3). Las puntuaciones para diarrea (EORTC QLQ-C30) aumentaron durante el tratamiento con taxanos en ambos brazos, pero el empeoramiento solo fue clínicamente significativo al final del tratamiento con taxanos y durante el tratamiento anti-HER2 posterior en el brazo con Pertuzumab (Figura 4). También fueron peores las puntuaciones en el brazo con Pertuzumab para la pérdida de apetito (final del periodo con taxanos) y para el disfrute sexual (tras la finalización de la quimioterapia y de forma sostenida durante el tratamiento anti-HER2). Por tanto, la CVRS, especialmente la relacionada con la diarrea, parece ser ligeramente peor en el grupo de pacientes tratadas con Pertuzumab.

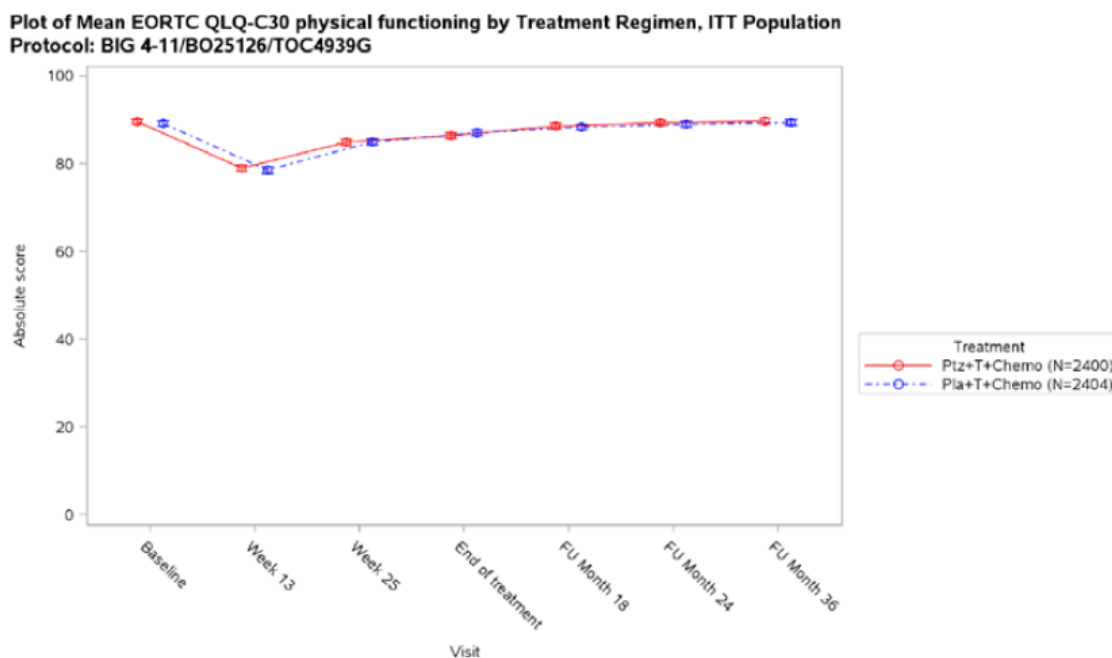


Figura 3. Puntuaciones medias de estado de salud global (EORTC QLQ-C30) en la población con intención de tratar (ITT).

Plot of Mean EORTC QLQ-C30 diarrhoea by Treatment Regimen, ITT Population
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G

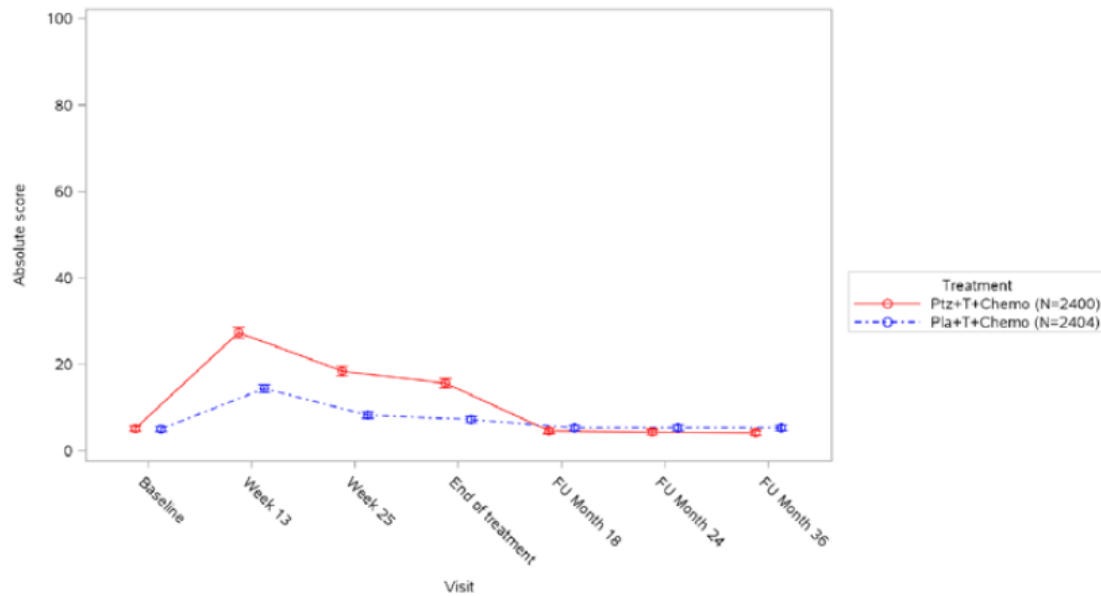


Figura 4. Puntuaciones medias de diarrea (EORTC QLQ-C30) en la población con intención de tratar (ITT).

Se realizó un **análisis de subgrupos** para el objetivo primario (SLEI) de acuerdo a los subgrupos definidos previamente en el plan estadístico, aunque el estudio no tenía una potencia suficiente para este análisis (Figura 5). En general, la eficacia pareció similar en los distintos subgrupos y el test de interacción entre tratamiento y subgrupo no fue significativo en ningún caso, aunque tampoco tenía una potencia suficiente.

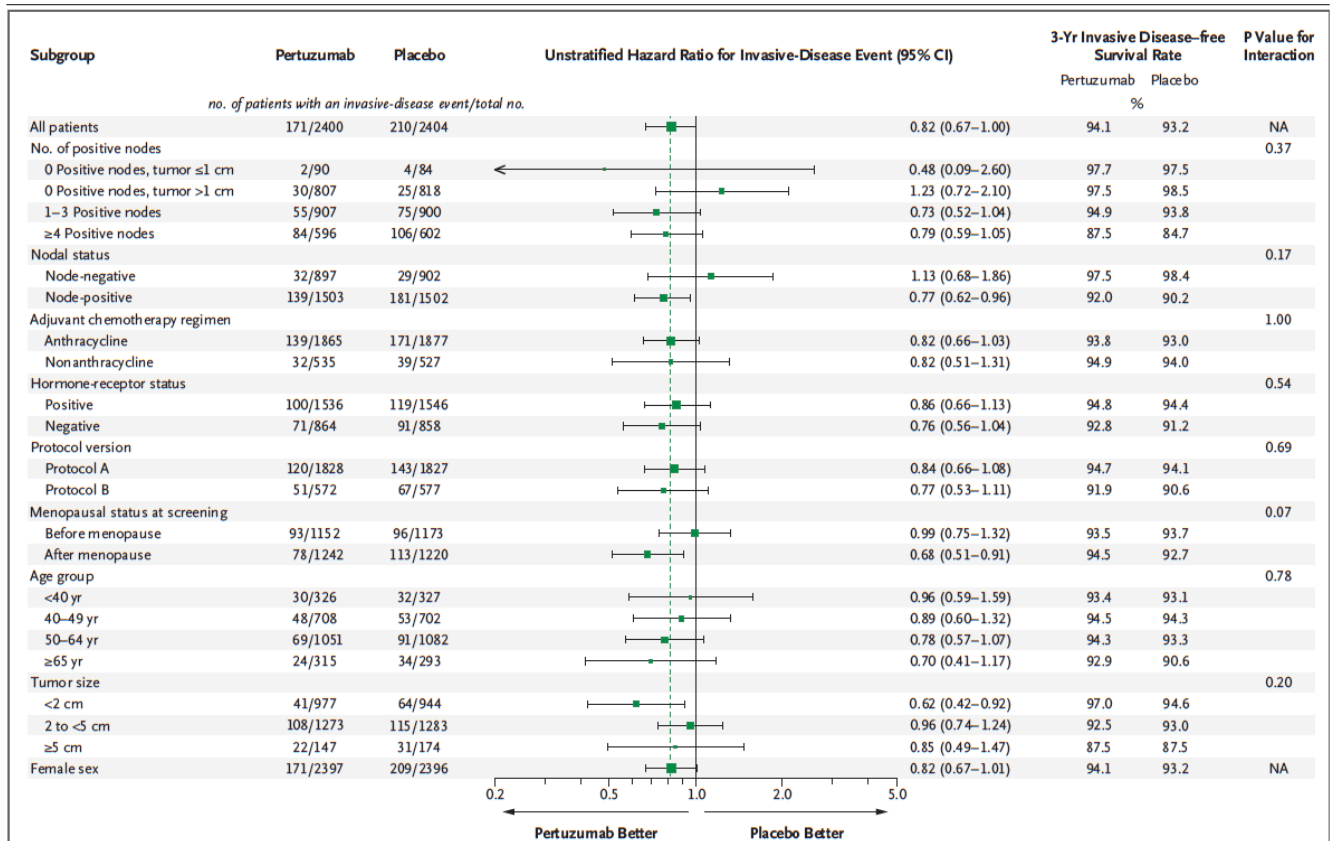


Figura 5. Análisis de subgrupos en el estudio APHINITY: *forest-plot* de *hazard-ratios* con intervalos de confianza del 95% y tasa de eventos a 3 años (análisis no estratificado) para la SLEI.

Dada la escasa diferencia en términos de SLEI entre ambas ramas de tratamiento para la población por intención de tratar del estudio, el análisis de subgrupos se focalizó en las poblaciones con más eventos o **poblaciones de cáncer de mama con alto riesgo de recaída**, definidas por la presencia de ganglios positivos y por la negatividad para receptores hormonales (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio APHINITY : análisis de la variable principal (SLEI) en subgrupos de cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída
Referencia: von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 122–131.

Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia (n=2400)	Placebo + trastuzumab + quimioterapia (n=2405)	p	HR
Ganglios positivos vs. negativos				
Ganglios positivos (n=3005) Número de eventos (%) Tasa libre de eventos a los 3 años Tasa libre de eventos a los 4 años	139 (9,2%) 92,0 89,9	181 (12,1%) 90,1 86,7	0,02	0,77 IC95%= 0,62-0,96
Ganglios negativos (n=1799) Número de eventos (%) Tasa libre de eventos a los 3 años Tasa libre de eventos a los 4 años	32 (3,6%) 98,4 96,7	29 (3,2%) 97,5 96,2	0,64	1,13 IC95%=0,68-1,86
Receptores hormonales negativos vs. positivos				
Receptores hormonales negativos (n=1722) Número de eventos (%) Tasa libre de eventos a los 3 años Tasa libre de eventos a los 4 años	71 (8,2%) 92,8 91,0	91 (10,6%) 91,2 88,7	0,08	0,76 IC95%= 0,56-1,04
Receptores hormonales positivos (n=3082) Número de eventos (%) Tasa libre de eventos a los 3 años Tasa libre de eventos a los 4 años	100 (6,5%) 94,8 93,0	119 (7,7%) 94,4 91,6		0,86 IC95%=0,66-1,13

En el **subgrupo de pacientes con ganglios positivos**, las pacientes de la rama de Pertuzumab presentaron una mejoría en la SLEI estadísticamente significativa ($p=0,02$) con una HR de 0,77 (IC95%: 0,66-0,96) y con una diferencia absoluta en la estimación de la tasa libre de eventos de 1,9% a 3 años y de 3,2% a 4 años (Figura 6). No hubo evidencia de beneficio en el subgrupo de pacientes con ganglios negativos (ver Tabla 3).

Kaplan-Meier Plot of Time to First IDFS Event (Months) by Treatment Regimen, Node Positive Cohort, ITT Population
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G

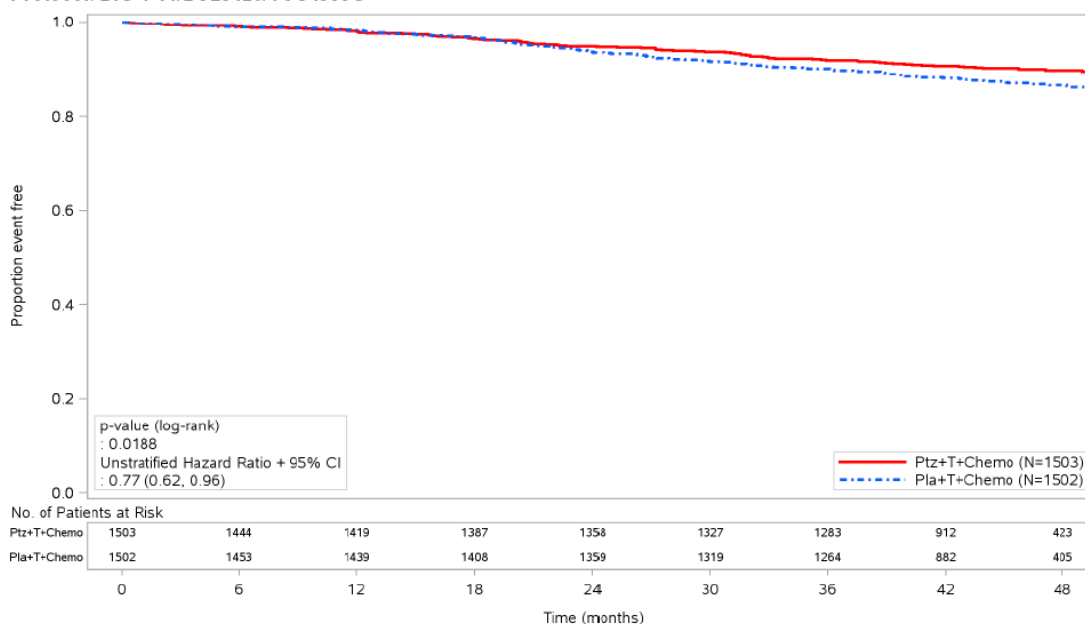


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la SLEI (estudio APHINITY) en el subgrupo de ganglios positivos.

En el **subgrupo de pacientes con receptores hormonales negativos** la diferencia absoluta en la tasa libre de eventos estimada a 3 años (2.6%) y a 4 años (2,3%) fue mayor que en el grupo con receptores hormonales positivos, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos y por tanto, aunque la diferencia de eventos fue más clara en el grupo con receptores negativos, no es posible concluir que el beneficio de añadir Pertuzumab dependa del estado de los receptores hormonales (ver Tabla 3 y Figura 5).

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

En cuanto a la **validez del ensayo**, el estudio APHINITY en el que se fundamenta la indicación de Pertuzumab en adyuvancia es un estudio fase III, adecuadamente diseñado, con enmascaramiento y controlado con placebo, con potencia suficiente para demostrar diferencias entre las ramas de tratamiento en la población por intención de tratar. Tanto el diseño del estudio como las características de las pacientes incluidas, con una

distribución similar entre ambos grupos de factores pronóstico y tipo de tratamiento, son adecuados. Los criterios de elegibilidad de las pacientes son los habituales, y la limitación para incluir pacientes con ECOG 0-1 es también adecuada dado el tipo de tratamiento adyuvante administrado (antraciclinas y taxanos secuenciales o carboplatino-docetaxel, ambos en combinación con trastuzumab, que solo en casos muy concretos podrían plantearse en pacientes con ECOG 2). El diseño adyuvante puro, sin incluir la estrategia neoadyuvante, puede limitar o dificultar la aplicabilidad en el contexto actual de tratamiento de la enfermedad precoz HER2 de alto riesgo (**ver sección 4.6.2**).

El estudio alcanzó su objetivo primario en la población por intención de tratar, con una diferencia estadísticamente significativa en la SLEI (HR:0,81, IC95%=0,66-1,00). Aunque el análisis por subgrupos se había definido previamente en el protocolo del estudio, no tenía una potencia suficiente, quizá con la excepción de los grupos definidos de acuerdo a la presencia de ganglios positivos o negativos. Dada la magnitud escasa de beneficio absoluto en la población ITT, la solicitud inicial de aprobación fue restringida a los subgrupos de cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída, en los que, aunque el beneficio relativo es similar en términos de HR (0,77 para ganglios positivos, $p=0,02$; 0,76 para receptores hormonales negativos, $p=0,08$), el mayor nivel de riesgo basal genera un beneficio absoluto mayor de Pertuzumab para las pacientes en la SLEI estimada (para ganglios positivos, 1,9% a 3 años y 3,2% a 4 años). No hay datos maduros de supervivencia global y existen incertidumbres con respecto al impacto a largo plazo, así como con respecto al grado de beneficio necesario para justificar la introducción del tratamiento (**ver sección 4.6.2**) y con respecto las poblaciones que se deben considerar como de alto riesgo (**ver sección 4.6.3**).

Desde el punto de vista de la **utilidad práctica**, los resultados serían directamente aplicables al contexto adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo, específicamente en el grupo de pacientes intervenidas con ganglios positivos, en las que el primer tratamiento es la cirugía. La integración del tratamiento adyuvante con Pertuzumab en las pacientes tratadas con Pertuzumab de forma neoadyuvante ha sido asumida directamente por las agencias reguladoras (EMA, FDA), así como por el NICE británico, en la aprobación de la indicación y consistiría en la continuación, independientemente del momento de la cirugía, hasta 18 ciclos de Pertuzumab. Sin embargo, la opción por esta estrategia, que obedece a razones de

práctica habitual, ocurre en ausencia de datos sobre su eficacia dado que el ensayo APHINITY no incluía esta población de pacientes y se desconoce el beneficio adicional de Pertuzumab en ese contexto, especialmente en pacientes que han alcanzado una respuesta completa patológica (**ver sección 4.6.9**). Por último, en el contexto adyuvante, tras la aprobación por la EMA del tratamiento adyuvante extendido con Neratinib, puede haber dudas sobre la integración de ambas modalidades de tratamiento en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con ganglios positivos y receptores hormonales positivos (**ver sección 4.6.9**).

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de Pertuzumab en la indicación de tratamiento adyuvante.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline (Mayo 2018)⁶

En el Focus Update de la guía sobre selección óptima de quimioterapia y tratamientos dirigidos en el cáncer de mama precoz de mayo-2018 se incluyen recomendaciones sobre la utilización de Pertuzumab adyuvante. La guía indica que, en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo se puede añadir un año de tratamiento adyuvante con Pertuzumab al tratamiento con quimioterapia y trastuzumab (alto nivel de evidencia, con grado de recomendación moderado), preferencialmente su uso en pacientes con ganglios positivos dado el beneficio clínico absoluto insignificante en el grupo de pacientes con ganglios negativos. Se indica que no hay datos que sirvan de guía para establecer la duración de Pertuzumab en pacientes que han recibido Pertuzumab neoadyuvante y que han conseguido una respuesta completa patológica.

NCCN Guidelines. Breast cancer. Versión 1.2018 (March 20, 2018)⁷

En los esquemas de opciones de tratamiento que constituyen la guía, que no se ha actualizado en el texto que los justifica, se incluye como opción (por defecto, recomendación de categoría 2A: basada en evidencia de menor nivel, con consenso uniforme del panel en que la intervención es apropiada) la administración de Pertuzumab asociado al tratamiento adyuvante con trastuzumab en el tratamiento posterior a

tratamiento neoadyuvante y cirugía. En pacientes con tumores HER2 positivos que han sido intervenidas quirúrgicamente y para las que se plantea tratamiento sistémico adyuvante, y que presentan ganglios positivos (tanto en el grupo con receptores negativos, BINV-7, como en el grupo con receptores positivos, B INV-5) se plantea como alternativa (categoría 2A de recomendación por defecto) la administración de quimioterapia adyuvante con trastuzumab y Pertuzumab (la alternativa sin Pertuzumab con quimioterapia adyuvante y trastuzumab se considera categoría 1).

AGO Guidelines Breast. Versión 2018.3⁸

Para la administración de Pertuzumab con trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios axilares positivos (N+) o/y receptores hormonales negativos (HR-) se asigna un nivel de evidencia 1a y un grado B de recomendación. La recomendación AGO es + (en un rango de ++ a --), descrita como intervención terapéutica de beneficio limitado para los pacientes, que puede ser llevada a cabo.

Para la administración de Pertuzumab con trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios axilares negativos (N-) o/y receptores hormonales positivos (HR+) se asigna un nivel de evidencia 1b y un grado B de recomendación. La recomendación AGO es +/- (en un rango de ++ a --), descrita como intervención terapéutica que no ha mostrado beneficio para los pacientes y que puede ser llevada a cabo solo en casos individuales, o como imposibilidad para dar una recomendación general de acuerdo al conocimiento actual.

Guía SEOM de cáncer de mama precoz 2018.⁹

Las guías SEOM de cáncer de mama precoz, publicadas en noviembre-2018, plantean como opción, con nivel de evidencia I y grado de recomendación B, la administración adyuvante de Pertuzumab y trastuzumab (18 ciclos) en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo (ganglios positivos o/y receptores hormonales negativos). Se admite también la administración de Pertuzumab hasta 18 ciclos en pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante. La guía reconoce el beneficio significativo, pero modesto, en SLE sin impacto en SG, y recomienda un balance adecuado de riesgos y beneficios cuando se evalúe el uso de doble bloqueo adyuvante en las pacientes.

Otras guías.

No hay recomendaciones ni en la guía de práctica clínica de ESMO ni en el consenso de Saint Gallen de 2017,¹⁰ dado que sus últimas actualizaciones son anteriores a la comunicación de los resultados del estudio APHINITY.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

No se dispone de otros medicamentos en la misma indicación, como tratamiento añadido de forma concomitante al tratamiento adyuvante con trastuzumab y con quimioterapia. Sin embargo, recientemente, aunque como tratamiento adyuvante extendido (tras completar un año de tratamiento adyuvante con trastuzumab), el CHMP de la EMA ha aprobado la indicación, restringida al grupo con receptores positivos, de **neratinib (Nerlynx®; Puma Biotechnology Ltd.)** como tratamiento adyuvante en cáncer de mama precoz HER2 positivo. La aprobación se basa en los resultados del ensayo **ExteNET¹¹** que mostró una HR de 0.66 (IC 95%: 0,49-0,90; p=0,008) para la SLEI para el grupo tratado con neratinib, con una estimación de la SLEI a 2 años (método de Kaplan-Meier) del 94,2% para el grupo tratado con neratinib y del 91,9% para el grupo control. El beneficio en SLEI fue especialmente relevante en el grupo (n=1631) de pacientes con receptores positivos (HR 0,49, IC95%: 0,31-0,75), con una diferencia absoluta en la SLEI estimada a dos años del 4,1% (95,6% vs 91,5%). Un análisis posterior, tras una mediana de seguimiento de 5,2 años mostró que las diferencias en SLEI a favor del grupo tratado con neratinib se mantenían (HR 0,73, IC95%: 0,57-0,92; p=0,008) con una diferencia absoluta en la estimación de la SLEI a 5 años de 2,5% (90,2% vs 87,7%).¹² Los datos de supervivencia global no son todavía maduros (análisis previsto para finales de 2019). La toxicidad más importante de neratinib fue la diarrea (95% de pacientes de cualquier grado, frente al 35% del grupo control; 40% grado 3 frente al 2% en el grupo control), sin diferencias en efectos adversos a largo plazo tras 5 años de seguimiento.¹² La guía ASCO de mayo-2018 establece el mismo grado de recomendación para neratinib que para Pertuzumab, apoyando su uso preferencial en pacientes con receptores hormonales positivos y ganglios positivos y especifica que no hay datos sobre el beneficio añadido de neratinib en pacientes que han recibido también Pertuzumab en el contexto neoadyuvante o adyuvante.⁶

Con respecto a la **comparación entre Neratinib y Pertuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz HER2 positivo**, la subpoblación en la que neratinib ha mostrado mayor eficacia es la población con receptores hormonales positivos, a diferencia de la población de alto riesgo (ganglios positivos, independientemente de los receptores hormonales) definida como el subgrupo en el que el tratamiento con Pertuzumab consigue mayores beneficios. El grado de beneficio con neratinib parece ser superior de acuerdo a la HR tanto en la población ITT como en el subgrupo con mayor eficacia, si bien el balance con la toxicidad es peor dada la alta incidencia de diarrea, que solo aumenta discretamente con Pertuzumab. El contexto de administración es también diferente (concomitante con el tratamiento estándar en el caso de Pertuzumab, frente al esquema de adyuvancia extendida de neratinib, que supone para las pacientes prolongar durante un año más el tratamiento y los controles médicos estrechos). Ambos estudios son similares, sin embargo, en la escasa magnitud del beneficio absoluto en términos de supervivencia libre de enfermedad invasiva, en torno al 2% en la población ITT (2,5% a 5 años con neratinib; 1,7% a 4 años con Pertuzumab). La estrategia de dirigir la aprobación a los subgrupos con mayor eficacia mejora en ambos el grado de beneficio, con HR de 0,60 para neratinib en pacientes con receptores hormonales positivos y HR de 0,77 para Pertuzumab en pacientes con ganglios positivos, si bien en ambos casos la magnitud del beneficio absoluto sigue siendo discreta, especialmente en el caso de Pertuzumab (3,2% a 4 años, frente al 4,4% a 5 años de neratinib). Aproximadamente la mitad de los eventos evitados con neratinib y un tercio de los evitados con Pertuzumab son recaídas locales o regionales, y ninguno de los dos estudios ha mostrado diferencias en los objetivos secundarios relacionados con la recaída a distancia (ILRD para Pertuzumab, SLD y TRD para Neratinib). Tampoco hay datos maduros de supervivencia global para ninguno de los dos fármacos.

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Los datos de toxicidad de Pertuzumab en el contexto adyuvante, en combinación con quimioterapia y trastuzumab, se basan en la población de seguridad (N= 4769) del estudio

APHINITY. Estos datos son consistentes con los datos previos de más de 2000 pacientes incluidos en estudios de Pertuzumab en el contexto del cáncer de mama metastásico o del tratamiento neoadyuvante, sin que se hayan encontrado nuevas toxicidades o efectos no esperados. En el informe de la EMA se hace referencia así mismo a la población de más de 160000 pacientes tratados post-autorización hasta la fecha de solicitud de la indicación, en la que tampoco se han identificado nuevos problemas de seguridad.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado comunicadas en el estudio APHINITY (Figura 7) fueron la diarrea (71,2% en el brazo de Pertuzumab vs. 45,2% en el brazo con placebo; $p<0,0001$), la náusea (69,0% vs. 65,5%; $p=0,009$), la fatiga (48,8% vs. 44,3%; $p=0,002$), los vómitos (32,5% vs. 30,5%; ns), las artralgias (28,7% vs. 32,5%; ns), el estreñimiento (28,9% vs. 31,6%; ns), la estomatitis (28,4% vs 23,8%; $p=0,0003$) y la anemia (27,7% vs. 23,2%; $p=0,0003$). Menos frecuentes, pero también con más incidencia en el brazo de Pertuzumab, fueron el rash cutáneo (25,8% vs. 20,3%; $p<0,0001$), la anorexia (23,9% vs 19,9%; $p=0,0008$) y la inflamación de mucosas (23,4% vs 18,6%; $p<0,0001$).

La incidencia de eventos adversos grado 3 o mayor fue superior en el brazo de Pertuzumab (64,2% vs. 57,3%), fundamentalmente debido a la mayor frecuencia de la diarrea (9,8% vs. 3,7%). La diarrea relacionada con Pertuzumab fue más precoz (7 vs. 10 días), de mayor grado y más prolongada (mediana de 8 vs. 6 días; 20 vs. 8 días para la diarrea grado 3-4) y ocurrió con más frecuencia cuando Pertuzumab se asoció a taxanos, especialmente docetaxel. Más del doble de pacientes en el brazo de Pertuzumab requirieron loperamida (35,6% vs. 14,8%). La anemia grado 3 o mayor fue también más frecuente en el brazo con Pertuzumab (6,9% vs. 4,7%). No hubo mayor frecuencia de neutropenia grado > 3 (16,3% vs. 15,7%) ni de neutropenia febril en el brazo de Pertuzumab.

Otros eventos significativamente más frecuentes en el brazo con Pertuzumab fueron las reacciones infusionales. Las reacciones infusionales de cualquier grado ocurrieron en el 10,2% de las pacientes con Pertuzumab y en el 7,8% de las pacientes con placebo; las reacciones grado 3 o superiores fueron infrecuentes (0,8% vs. 0,6%).

		Treatment Arm	
		Ptz+H+Chemo (N = 2364)	Pla+H+Chemo (N = 2405)
Patients with			
	Any AE	99.9%	99.5%
	Grade 3 – 5 AE	64.2%	57.3%
	Serious AE	29.3%	24.3%
	AE leading to treatment withdrawal ^a	13.1%	11.5%
	AE leading to Perjeta/placebo withdrawal	7.0%	5.8%
	AE leading to any treatment interruption/modification ^b	51.5%	44.2%
	AE leading to Perjeta/placebo interruption/modification	30.6%	26.3%
	AEs leading to death ^c	0.8% ^d	0.8% ^d
	Death due to recurrent disease	2.0%	2.6%
	Death due to other causes ^e	0.3%	0.5%
Cardiac Safety			
	Primary cardiac event ^f	0.7%	0.3%
	Secondary cardiac event ^g	2.7%	2.8%
Other Events to Monitor			
	Diarrhea: All Grades	71.3%	45.2%
	Grade ≥ 3	9.9%	3.7%
	Rash: All Grades	51.9%	41.7%
	Grade ≥ 3	2.5%	1.5%
	Leukopenia: All Grades	49.8%	48.1%
	Grade ≥ 3	37.3%	35.0%
	Infusion-Related Reaction: All Grades	54.7%	51.3%
	Grade ≥ 3	2.7%	2.1%
	Anaphylaxis & Hypersensitivity: All Grades	4.9%	3.6%
	Grade ≥ 3	0.8%	0.7%
	Interstitial Lung Disease: All Grades	0.8%	0.9%
	Grade ≥ 3	0.2%	0.2%
	Mucositis: All Grades	57.0%	49.1%
	Grade ≥ 3	4.9%	2.3%

Figura 7. Resumen de los eventos adversos (AE) más frecuentes en el estudio APHINITY.

Con respecto al riesgo de cardiotoxicidad, los eventos cardíacos primarios (definidos como muerte cardíaca o como insuficiencia cardíaca 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 inferiores al 1%, pero significativamente más frecuentes en el brazo de Pertuzumab (0,7%, 17 pacientes) que en el brazo control (0,3%, 8 pacientes). El número de muertes cardíacas fue el mismo en ambos brazos de tratamiento (2 en cada brazo, en todos los casos dentro del grupo tratado con antraciclinas) y la diferencia en eventos cardíacos derivó de los casos de insuficiencia cardíaca (15 versus 6; 0,6% frente a 0,2%), que en la gran mayoría de casos ocurrieron en los dos primeros años desde la inclusión y afectaron al grupo tratado con antraciclinas (15/17 pacientes con Pertuzumab y 7/8 pacientes con placebo). No hubo diferencia en los eventos cardíacos 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 2,8% (66 y 67 eventos) en ambas ramas del ensayo. En el corte de datos del estudio de mayo-2017, entre las pacientes con eventos cardíacos no fatales, un 53% de las tratadas con Pertuzumab y un 57% de las tratadas con placebo habían mostrado una recuperación de la FEVI, pero la mediana del tiempo a la recuperación de la FEVI fue más larga en el brazo de Pertuzumab (27 semanas frente a 16 semanas).

La incidencia de eventos adversos severos (SAE) fue globalmente mayor en el brazo de Pertuzumab que en la rama con placebo (29,3% versus 24,3%, respectivamente).

También fue mayor la necesidad de modificaciones de dosis (30,6% vs. 26,3%) y la frecuencia de eventos adversos, sobre todo diarrea y neutropenia, que originaron modificaciones del tratamiento (51,5% vs. 44,2%). El número de muertes relacionada con efectos adversos fue similar en ambos brazos de tratamiento (0,8%: 18 versus 20 pacientes).

4.5.2. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Si bien los datos farmacocinéticos no hacen necesario ajustar la dosis en pacientes de edad igual o superior a 65 años, debe tenerse en cuenta que es mayor la incidencia de eventos adversos, especialmente diarrea (77%). Dado que el número de pacientes mayores de 75 años era muy pequeño (1,2%; n=56) no se realizó un estudio específico del grupo, pero la incidencia de diarrea, anemia, anorexia y pérdida de peso es mayor en ese grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay recomendaciones específicas para las dosis en insuficiencia renal grave y no se ha estudiado la seguridad y eficacia del fármaco en situaciones de insuficiencia hepática ni en edad pediátrica.

4.5.3. **Contraindicaciones y otras precauciones**

Hipersensibilidad a Pertuzumab o a alguno de sus excipientes

4.5.4. **Monitorización recomendada.**

Monitorización clínica periódica de la toxicidad.

Monitorización cardíaca con determinación de FEVI basal y cada 12 semanas durante el tratamiento.

4.6. **APLICABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA**

4.6.1. **ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico.**^{13,14}

De acuerdo a la versión 1.1 de la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS), el tratamiento adyuvante con Pertuzumab se clasifica, dentro de los tratamientos adyuvantes o con potencial curativo, como **grado B** dado que el límite inferior del intervalo de confianza de la HR para la supervivencia libre de enfermedad es de 0.66 (intervalo aceptado para el nivel B: 0.65 a 0.80), siendo esta el objetivo primario y en ausencia de datos maduros de supervivencia global.

4.6.2. **Valoración crítica de los ensayos y los estudios disponibles (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, aplicabilidad y utilidad práctica)**

La indicación de tratamiento adyuvante se basa en un solo ensayo clínico fase III, aunque en general metodológicamente correcto y suficientemente potenciado para alcanzar su objetivo principal. Desde el punto de vista de su aplicabilidad clínica en el contexto actual, se plantean varios problemas en relación con el estudio, que se indican a continuación.

a) La **variable principal de supervivencia libre de enfermedad invasiva** tal y como se utilizó en el estudio no incluyó los segundos tumores primarios no correspondientes a cáncer de mama, que es la definición habitualmente aceptada. Sin embargo, esta variable es en realidad más estricta y de hecho la SLEI incluyendo los segundos tumores primarios

no mamarios fue la primera variable secundaria en el estudio y se demostró el mismo nivel de positividad (HR 0,82; $p=0,043$). El uso de variables de SLEI corresponde a lo establecido por agencias reguladoras y es aceptable en el contexto del tratamiento adyuvante, en el que los beneficios en supervivencia global son muy tardíos.

b) Población del ensayo y aplicabilidad en el contexto actual de tratamiento de la enfermedad HER2 positiva. La población del ensayo puede diferir de la población actual con cáncer de mama precoz HER2 positivo en varios aspectos. En primer lugar, la distribución de factores pronóstico es algo mejor de la habitual, con una mayor frecuencia de tumores con receptores hormonales positivos y frecuencia algo inferior de ganglios positivos en comparación con otros estudios como el BCIRG 006⁵. Esta situación, además de la deriva de los estadios y la mejora progresiva de los tratamientos, junto con un posible sesgo hacia la inclusión en el estudio de pacientes que no recibían neoadyuvancia podría justificar las cifras de supervivencia libre de enfermedad invasiva especialmente buenas observadas en el grupo control y superiores a las observadas en estudios previos y probablemente superiores a las habituales en el contexto clínico.

En segundo lugar, se excluyeron los tumores T4, incluyendo el carcinoma inflamatorio; aunque podrían plantearse dudas de aplicabilidad en este grupo, es un contexto de enfermedad, con frecuencia irresecable, en el que está habitualmente justificada la utilización de Pertuzumab neoadyuvante por la necesidad de una mayor respuesta. Por otra parte, la mayoría de tumores T4 presentarán metástasis ganglionares axilares y serían por tanto incluibles dentro de la indicación de Pertuzumab adyuvante.

Por último, la principal duda con respecto a la aplicabilidad en el contexto actual, es la integración con el tratamiento neoadyuvante con Pertuzumab. El estudio APHINITY, que se había iniciado a finales de 2011, finalizó su inclusión en agosto de 2013, por lo que los criterios de inclusión no contemplaban la entrada de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante con Pertuzumab, que es el contexto en el que en la actualidad se utiliza Pertuzumab en la práctica clínica en pacientes de alto riesgo. Por ello, la situación clínica que refleja la población del ensayo no corresponde exactamente a la situación actual, en la que la mayoría de pacientes con ganglios positivos reciben tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab, y en muchos casos con Pertuzumab tras su aprobación en 2013 (FDA) y 2015 (EMA).

c) Magnitud limitada del beneficio de Pertuzumab e incertidumbres con respecto a su impacto a largo plazo.

El principal problema que plantea el estudio APHINITY con los resultados comunicados hasta la fecha es la magnitud limitada del beneficio, y la incertidumbre tanto con respecto al beneficio a largo plazo como al posible impacto en supervivencia.

c.1. Con respecto a la **relevancia clínica de la magnitud del beneficio** ofrecido por Pertuzumab en términos de supervivencia libre de enfermedad invasiva, la ganancia en la población ITT es escasa, con solo en torno a un 1% a 3 años, mientras que a 4 años se estima una diferencia en la SLEI del 1.7% para la población general. En el grupo de ganglios positivos, al que se circunscribe especialmente esta evaluación, las diferencias son mayores (HR 0,77), y en términos absolutos se estiman en 1.9% a 3 años y 3.2% a 4 años. Aun así, las diferencias referidas generan una NNT (número necesario a tratar) de alrededor de 30 para evitar una recaída y, más allá de la *hazard ratio*, están en el límite de lo que podría considerarse relevante clínicamente en términos de SLEI o de SLE. A modo de ejemplo, el límite de relevancia clínica para el cálculo de no inferioridad en una población diferente (RH positivos, HER2 negativo) y de menor riesgo, pero también en el contexto adyuvante, fue del 3% (del 90% al 87%) en el estudio TAILORx.¹⁵ Es cierto que son cifras similares a las de algunos estudios en adyuvancia, que influyeron en la introducción de los taxanos en el cáncer de mama N0 con criterios de alto riesgo, como el estudio GEICAM/2003-02 (HR 0,77 y diferencia del 2,7% en SLE a 5 años),¹⁶ o en la no demostración de la no inferioridad de paclitaxel frente al esquema AC en pacientes N0/N1 (1-3 ganglios) (HR 1,27; diferencia absoluta del 3% en SLR y del 1% en SG).¹⁷ Sin embargo, en ese contexto también había estudios con una magnitud de beneficio mayor, en torno al 6-7%, como el estudio TARGET 0 (TAC versus FAC)¹⁸ en ganglios negativos o el estudio BCIRG-001 en ganglios positivos,¹⁹ que ocurrían en la población por intención de tratar y no en un subgrupo y que iban acompañadas además de ganancias incipientes o al menos mejores HR en SG (diferencia no significativa del 1,8% a 6 años en el primero, y HR 0,74 con ganancia del 7% en el segundo). Las diferencias escasas cuantitativamente en adyuvancia hormonal (también en torno al 3% para los inhibidores de aromatasa frente a tamoxifeno) han cambiado la práctica clínica, pero con HR en torno a 0,70 para la SLE, impacto en OS (HR 0,88) y con diferencias evidentes en cuanto a coste y toxicidad.²⁰

Si se utiliza la escala de ESMO como criterio independiente para la valoración del significado clínico,¹³ el beneficio clínico de Pertuzumab se categoriza como grado B y considera significativo. Debe comentarse que en el contexto de los tratamientos con intención curativa, la escala considera únicamente la HR dado que el impacto absoluto depende del riesgo basal de las pacientes. La preferencia por la utilización del límite inferior del intervalo de confianza de la HR frente al uso de valores centrales puntuales está justificada estadísticamente y trata de obtener un grado adecuado de inclusividad, evitando descartar tratamientos potencialmente beneficiosos.²¹ Sin embargo, para mejorar el grado de discriminación y evitar graduar de forma excesiva estudios con beneficios clínicamente no significativos, en los tratamientos sin intención curativa se considera no solo la HR sino también el beneficio absoluto, lo que no ocurre en la valoración de tratamientos adyuvantes. En casos como el actual, en el que el beneficio absoluto es cuantitativamente limitado, la clasificación no se modifica. Otros sistemas, como el marco de valoración de ASCO, utilizan el valor puntual de HR.²² El IQWiG alemán²³ utiliza el límite superior del intervalo de confianza del 95% y en casos como el actual (IC95% del HR: 0.66-1.00) el beneficio se clasificaría como menor (menor: 1.00; considerable: 0.95; mayor: 0.85). Por tanto, como conclusión, Pertuzumab genera beneficios clínicamente significativos en SLEI solo en el grupo de alto riesgo, pero su magnitud es discreta y está cerca del valor límite para su consideración como significativos.

c.2. Incertidumbre con respecto a la evolución en el tiempo de las diferencias en SLEI.

La cuantía de las diferencias a 4 años es en la actualidad limitada, aunque claramente superior a la de las diferencias estimadas a 3 años. El valor real del tratamiento con Pertuzumab podría depender de si las diferencias aumentan o no en los próximos años o se mantienen similares en el seguimiento posterior. No hay otros estudios en los que se utilice Pertuzumab en el contexto adyuvante, por lo que el modelo más comparable y que afecta a la misma población es el de los estudios fase III de tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo. En el estudio HERA, las diferencias en SLE aumentaron en un 1% del 3º al 5º año, manteniéndose posteriormente en torno al 6% hasta los 10 años, con curvas prácticamente paralelas a partir del 4º-5º año.²⁴ En el estudio BCIRG 006, a los 4 años habían ocurrido aproximadamente dos tercios de los eventos de SLE en la población ITT y la separación entre los brazos con y

sin trastuzumab de las curvas de SLE no aumentó entre el 5º y el 10º año (diferencia absoluta del 6-9% a 5 años y del 5-6% a 10 años).^{5,25} Por último, en el estudio conjunto de los estudios B31 y N9831, las diferencias en las curvas de SLE no aumentaron entre el 4º y el 10º año (HR de 0,52 al 4º año y 0,60 al 10º año).²⁶

Por tanto, con la incertidumbre que genera el seguimiento todavía limitado (4 años) y el lento ritmo de eventos en el estudio APHINITY, quizá condicionado por el mayor porcentaje de pacientes con receptores hormonales positivos, parece improbable que vaya a haber grandes variaciones en la magnitud del beneficio absoluto del tratamiento con Pertuzumab frente al tratamiento sin Pertuzumab.

c.3. Incertidumbre con respecto al beneficio potencial en supervivencia global

El impacto de la SLEI en SG es habitualmente tardío y el análisis actualmente disponible es muy inmaduro (análisis final previsto para 2023), aunque la HR es solamente del 0,89 en la población ITT (diferencia absoluta a 3 años del 0,4%). En los ensayos fase III con trastuzumab, el impacto en SLE se ha trasladado con cuantías iguales o discretamente menores a la SG en plazos más tardíos, si bien en verdad que desde los primeros años se observaban diferencias relevantes en la SG. Así, en el análisis conjunto de los estudios B31 y N9831 las diferencias en SG aumentaron entre el 4º y el 10º año, llegando a una magnitud de beneficio del 9%, si bien en el 4º año la diferencia en SLEI era ya del mismo orden de magnitud y el beneficio en SG era evidente con una HR de 0,63.²⁶ En el ensayo BCIRG 006, el estudio con una población más parecida a la de APHINITY, a los 5 años la diferencia absoluta en SG era ya del 5-6% (HR 0,63 para AC-TH y 0,77 para TCH), y esa diferencia apenas aumentó en el análisis a 10 años (4,6-7,2%).²⁵ Por último, en el estudio HERA, más difícil de valorar por el elevado cross-over a trastuzumab, la HR aumentó del 4º año (0,85) al 11º año (0,74) en la población ITT, con un beneficio absoluto del 6,5%, pero apenas lo hizo en el grupo de alto riesgo por receptores negativos, en el que la HR para SG ya era significativa y de 0,75 al 4º año y de 0,70 al 11º año.²⁷ La incertidumbre con respecto a cuál será el beneficio final en SLEI de la adición de Pertuzumab en el grupo de alto riesgo hace muy difícil estimar cual será el impacto final en SG, pero con las cifras actuales de beneficio en SLEI y la HR para SG actual no es esperable un beneficio superior al 3% a 10 años (que estaría en el límite para categorías B o C de la puntuación ESMO de beneficio clínico de tratamientos con intención curativa) e incluso podría no haber beneficio final en SG dado que de momento no se demuestran diferencias significativas en el intervalo libre de recaída a distancia.

d) **Impacto en tratamientos posteriores.** El diseño del ensayo no contempla el crossover y por el carácter adyuvante en una población con cifras elevadas de supervivencia libre de enfermedad a medio plazo está menos influido por líneas posteriores. Aunque, en ausencia de datos sobre la eficacia de Pertuzumab en primera línea en poblaciones tratadas con Pertuzumab adyuvante, es posible un impacto en la utilización de Pertuzumab en pacientes con recaída precoz (menos de 12-18 meses), el número de eventos precoces es escaso y no es probable que pueda influir de forma relevante en los resultados a largo plazo del estudio.

4.6.3. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales y categorización.

La European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) americana han evaluado la eficacia y seguridad de Pertuzumab en la indicación de tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz. Ambas han aprobado su uso en pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo de alto riesgo, sin especificar en ninguno de los dos casos la definición de alto riesgo en el texto de la indicación, para la que en el caso de la ficha técnica española remite a la sección de propiedades farmacodinámicas (5.1), donde se describen los resultados del estudio APHINITY y el análisis de subgrupos centrado en pacientes con ganglios positivos y receptores hormonales negativos.

La aprobación de la indicación, solicitada como una extensión de la indicación en neoadyuvancia, ha implicado también en ambos casos una nueva redacción que integra la indicación neoadyuvante y la indicación adyuvante. En el caso de la EMA, que es la indicación relevante en España, la redacción es la siguiente:

Perjeta está indicado 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 (ver sección 5.1)*
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída (ver sección 5.1)*

Con criterios ESMO, la administración de Pertuzumab como tratamiento adyuvante se considera una intervención con beneficio clínicamente significativo (grado B). De acuerdo a las guías ASCO y AGO, el contexto de alto riesgo en el que se puede considerar su uso son los estadios precoces con ganglios positivos, no estando suficientemente fundamentada la inclusión como grupo de alto riesgo de la enfermedad precoz con receptores hormonales negativos para ninguna de las dos guías.

Categorización

Puede plantearse el uso adyuvante de Pertuzumab, en combinación con trastuzumab y quimioterapia, en aquellas pacientes con cáncer de mama que cumplan los siguientes criterios:

- Cáncer de mama en estadios precoces (II-III) HER2 positivo confirmado con una técnica validada e interpretada de acuerdo a criterios de consenso ASCO/CAP
- Presencia de ganglios positivos (pN1-3 en el contexto adyuvante; cN1-3 o/ypN1-3 en el contexto neoadyuvante)
- Buena situación funcional definida por un ECOG 0-1
- Función cardíaca normal, definida como una FEVI igual o superior al 55%
- Cirugía definitiva con intención curativa con margen macroscópico negativo
- Tratamiento adyuvante de entrada o tratamiento neoadyuvante previo (con o sin Pertuzumab), independientemente de la respuesta, aunque con incertidumbre en el grupo de pacientes con respuesta completa patológica tras neoadyuvancia.
- Prescripción y control por un especialista en cáncer con suficiente experiencia en el tratamiento de esta enfermedad.
- Administración del fármaco en el ámbito hospitalario.

4.6.4. Innovación en el marco de la indicación.

La indicación actual es una nueva indicación de un fármaco previamente aprobado e introducido clínicamente tanto en enfermedad metastásica (2013) como en enfermedad localmente avanzada (2015) por lo que, aunque su introducción en el contexto adyuvante es novedosa (primer tratamiento con doble bloqueo HER2 útil en adyuvancia) y responde

a una necesidad no cubierta de este grupo de pacientes, Pertuzumab no puede considerarse un fármaco innovador en la actualidad.

4.6.5. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

El mecanismo de acción de Pertuzumab es la inhibición de la heterodimerización del receptor HER2, por lo que la presencia demostrada de amplificación de HER2 es un biomarcador clave para su utilización. Para la inclusión en el estudio APHINITY era necesaria la confirmación en un laboratorio central de la sobreexpresión de HER2. En el estudio se describe el screening de un total de 6236 pacientes, y la mitad de los fallos de screening (aproximadamente 700 pacientes) se atribuyen a la falta de confirmación central de la positividad para HER2. Por tanto, es fundamental asegurar la positividad para HER2 con un ensayo validado y la existencia de políticas de calidad y validación de resultados en aquellos centros donde se introduzca el tratamiento.

Existen datos que apoyan la utilidad del nivel de expresión de HER2 (proteína y mRNA)²⁸ como biomarcador de la eficacia del doble bloqueo HER2. Dentro del estudio de subgrupos del estudio APHINITY se realizó un análisis de la influencia del grado de expresión de HER2 como factor relevante para la SLEI.² Solo el 8,2% de pacientes presentaron una IHQ 2+ y un 25% una ratio <4 en el FISH para HER2. La HR fue más favorable a Pertuzumab en los grupos con IHC 3+ (0,77, IC95% 0,62-0,95) y ratio HER2 (FISH) ≥ 4 (HR 0,73, IC95% 0,57-0,93), frente a HR de 1,23 y 1,10 para los grupos IHC 2+ y ratio HER2 (FISH) < 4. El análisis se considera exploratorio, pero podría ser potencialmente tenido en cuenta a la hora de la toma de decisiones en pacientes con expresión de HER2 en el límite.

La negatividad para receptores hormonales ha sido considerada a la vez como un factor pronóstico y como un factor predictivo de mayor eficacia del tratamiento adyuvante con Pertuzumab, tanto en el estudio APHINITY como en la información sometida a la EMA y al NICE por la compañía farmacéutica. Sin embargo, como se expone en la **sección 4.6.8 (análisis de subgrupos)**, el hecho de que sea un grupo de mal pronóstico no equivale a

que haya datos suficientes para considerar que Pertuzumab como tratamiento adyuvante sea más eficaz en el grupo de pacientes con RH negativos.

No existen datos disponibles en el contexto adyuvante que permitan relacionar el mayor beneficio clínico de Pertuzumab con ningún biomarcador de los establecidos como relevantes para la sensibilidad al doble bloqueo HER2 en el contexto neoadyuvante, como la infiltración linfocitaria, firmas genómicas inmunes, o el subtipo intrínseco HER2.²⁹ En el protocolo del estudio APHINITY se establece la recogida obligatoria de muestras de tejido tumoral y plasma, dirigidas al estudio de biomarcadores de sensibilidad al tratamiento, por lo que es esperable que haya información adicional sobre biomarcadores potenciales en el futuro.

4.6.6. Valoración del fármaco desde una perspectiva de la calidad de vida del paciente.

La administración de Pertuzumab en adyuvancia en el estudio APHINITY se asocia a una mayor toxicidad (diarrea especialmente, pero también náuseas, fatiga, anemia, toxicidad cardíaca y mucositis), así como a un discreto empeoramiento de las puntuaciones de calidad de vida relacionadas con la diarrea (incluso tras la finalización de la quimioterapia) y el disfrute sexual en el periodo posterior (también tras la finalización de la quimioterapia). La toxicidad cardíaca grave es inferior al 1%, pero superior a la que se observa con trastuzumab + quimioterapia, y asociada a un tiempo más lento de recuperación. A pesar de ello, el tratamiento solo supone un empeoramiento discreto del riesgo de toxicidad con respecto a la quimioterapia y trastuzumab adyuvantes.

El tratamiento con Pertuzumab adyuvante también puede suponer una carga mayor para las pacientes en cuanto a tiempo de estancia en el hospital de día oncológico y a la necesidad de utilizar la vía intravenosa, en contraste con la situación actual en la mayoría de centros, en los que la administración del tratamiento adyuvante con trastuzumab se realiza por vía subcutánea una vez finalizada la quimioterapia. La necesidad de acceso venoso puede implicar la prolongación del tiempo de uso de catéteres centrales y más molestias y riesgo de complicaciones para las pacientes.

El balance en cuanto a toxicidad y calidad de vida debe hacerse con la recaída tanto locorregional como metastásica, que son eventos con un fuerte impacto en la calidad de vida y en la supervivencia de las pacientes.

4.6.7. Valoración de aspectos relacionados con impacto social y en el sistema sanitario.

Con respecto al **impacto en cuidadores y en la familia del paciente**, la administración de Pertuzumab puede implicar cargas adicionales derivadas del aumento discreto en la toxicidad y del aumento de las estancias en hospital de día oncológico. El balance, sin embargo, debe hacerse con el significado que tiene también para ellos evitar la recaída de la neoplasia, especialmente en forma de enfermedad metastásica, que supone tratamiento indefinido y el fallecimiento de la mitad de las pacientes antes de los 5 años.

Con respecto al **impacto para el sistema sanitario en el uso de otros recursos**, la necesidad de que la administración de Pertuzumab en adyuvancia se realice por vía intravenosa aumentará los tiempos de estancia y la carga de trabajo en hospitales de día y servicios de Farmacia con respecto al tratamiento habitual actual, que consiste en la administración de trastuzumab subcutáneo en la mayoría de centros. Sin embargo, lo esperable es que la necesidad de vía intravenosa para Pertuzumab, una vez que el acceso venoso está disponible en la paciente, haga menos relevante la vía por la que se administra el trastuzumab, probablemente conduciendo a la introducción de fármacos biosimilares de trastuzumab con menor coste, y generando así una mejor relación coste-efectividad con respecto al tratamiento convencional.⁴ Con respecto a las diferencias de toxicidad, la diarrea puede motivar una mayor necesidad de atención hospitalaria y un leve incremento en el número de ingresos por toxicidad, especialmente durante la fase de administración de quimioterapia con taxanos.

Con respecto a la estimación del **número de pacientes** que podrían recibir tratamiento, teniendo en cuenta las cifras aproximadas de 26000 pacientes anuales con cáncer de mama en España (cifras de 2016) y que el 18% (4750) de los casos son HER2 positivos, un 65% de ellos como máximo podrían tener ganglios positivos (3100 pacientes). Asumiendo que aproximadamente un 15% de esas pacientes no estarían en condiciones de recibir quimioterapia basada en antraciclinas o taxanos-carboplatino por

edad (10% mayores de 75 años) o comorbilidad, las cifras de pacientes que podrían recibir tratamiento adyuvante con Pertuzumab están en torno a 2600 /año. Con la magnitud absoluta actual de beneficio, que corresponde a una NNT de 30 el tratamiento de esas 2600 pacientes anuales evitaría 86 recaídas.

4.6.8. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general y balance entre beneficio y toxicidad

El balance entre beneficio y toxicidad para la indicación en el grupo de pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo de alto riesgo debe tener en cuenta la no curabilidad y el impacto en supervivencia (mediana en torno a 5 años), años de vida perdidos y calidad de vida de las pacientes que presentan una recaída con enfermedad a distancia, que es la forma más frecuente de recaída en este grupo. La reducción del 23% en el riesgo de recaída o muerte observada en el estudio APHINITY en las pacientes de alto riesgo con ganglios positivos, se considera por ello, a pesar de su magnitud y de la incertidumbre sobre si el beneficio será mayor a largo plazo y sobre su impacto en supervivencia global, un beneficio clínicamente significativo, que es inferior al ofrecido por trastuzumab, pero comparable al conseguido con otros tratamientos en el contexto adyuvante. La toxicidad del tratamiento es aumentada por la adición de Pertuzumab, básicamente en forma de diarrea, con repercusión transitoria sobre la calidad de vida, y con un discreto aumento de la cardiotoxicidad en forma de insuficiencia cardiaca (0,6% vs 0,3%). La toxicidad es mayor en pacientes con edad superior a los 65 años, lo que debe ser tenido en cuenta para el balance con los beneficios en este grupo.

En consecuencia, el balance entre el beneficio de disminuir el riesgo de recaída y el discreto aumento de la toxicidad es favorable a su utilización, aunque la decisión sobre el tratamiento debería realizarse de forma individualizada tras una información completa a las pacientes sobre la magnitud limitada del beneficio.

b. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos.

En el análisis del estudio APHINITY anteriormente expuesto se definen dos subgrupos de alto riesgo en los que se ha propuesto la indicación: ganglios positivos y receptores hormonales negativos, que analizamos de forma separada. No hay otros subgrupos definidos por características clínicas o biomarcadores en los que pueda plantearse una mayor eficacia del tratamiento.

c.1. Cáncer de mama precoz HER2 positivo con ganglios positivos.

Los datos para SLEI del subgrupo de pacientes con ganglios positivos (HR 0,77 con estimación de beneficio absoluto del 1.9% a 3 años y del 3.2% a 4 años) se han expuesto anteriormente y dado que recogen el mayor número de eventos del estudio APHINITY, han sido considerados suficientes y válidos para la aprobación de Pertuzumab adyuvante en pacientes de alto riesgo, mientras que en el grupo de tumores con ganglios negativos ni era necesaria su administración (3,5% de recaídas a tres años) ni había evidencia de beneficio. Dado que la magnitud del beneficio es limitada incluso dentro de este grupo, se podría plantear seleccionar poblaciones de mayor riesgo en función del número de ganglios positivos. El análisis por subgrupos planificado del estudio APHINITY contemplaba las categorías 1-3 ganglios positivos y ≥ 4 ganglios positivos, con HR similares (0,73 y 0,79, respectivamente), aunque con un mayor número proporcional de eventos en el segundo grupo (N1-3: 75/900 en la rama control versus 55/907 en la rama de Pertuzumab; N ≥ 4 : 106/602 en la rama control versus 84/596).² En un análisis adicional (Figura 8) solicitado por NICE para la evaluación de Pertuzumab adyuvante⁴ se recoge un estudio más detallado por subgrupos en el que la HR y el número de eventos

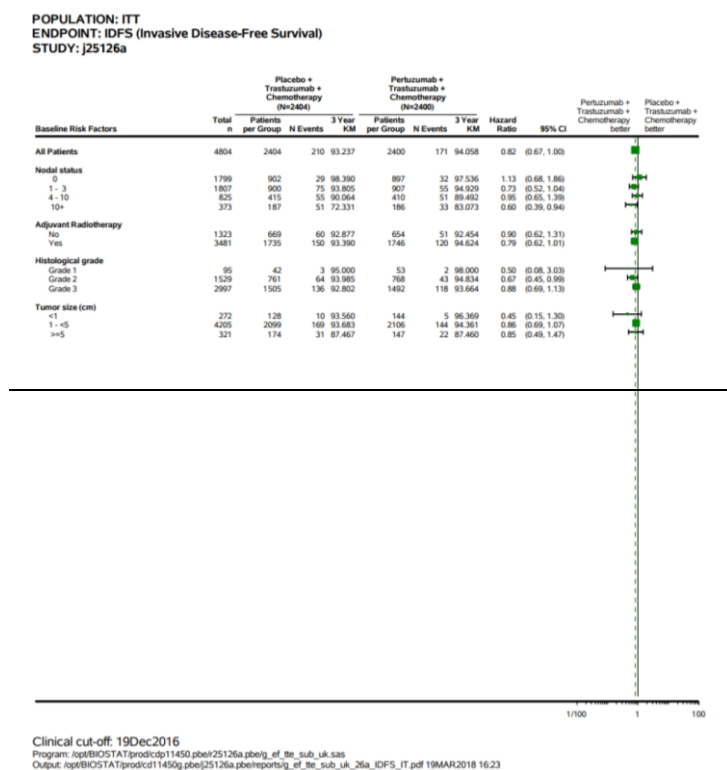


Figura 8. Análisis adicional por subgrupos para SLEI en la población por intención de tratar (ITT) del estudio APHINITY

para el grupo de >10 ganglios positivos parece apoyar esa estrategia (HR 0,60, con 51/187 eventos en el grupo control frente a 33/186 en el grupo con Pertuzumab). Sin embargo, la distribución de eventos en el grupo de 4 a 10 ganglios positivos (HR 0,95, con 55/415 y 51/410 eventos, respectivamente) frente a los datos ya referidos de 1-3 ganglios no sugería un beneficio mayor en el primer grupo. Una situación similar ocurría en el estudio HERA, con HR peor (0,82) en el grupo de 4 o más ganglios positivos frente al grupo de 1-3 ganglios positivos (HR 0,64).²⁷ Además de que todos estos análisis no están potenciados suficientemente (solamente son significativos para el grupo de >10 ganglios) y deberían considerarse exploratorios, de momento los datos disponibles tampoco apoyan claramente una estrategia de establecer un punto de corte en el número de ganglios para decidir qué población tratar o no con Pertuzumab adyuvante.

c. 2. Cáncer de mama precoz HER2 positivo con receptores hormonales negativos.

La mayor eficacia del doble bloqueo HER2 en el cáncer de mama con receptores hormonales negativos es apoyada por datos previos que muestran un aumento mayor de la tasa de RCp de la combinación Pertuzumab-trastuzumab frente a trastuzumab en ese

grupo de pacientes, que se asocia con más frecuencia al subtipo intrínseco *HER2 enriched*.³⁰

En el estudio APHINITY, estas razones y la búsqueda de poblaciones que recogieran el mayor número de eventos y evitaran la dilución del efecto en la población ITT, motivaron un análisis de subgrupos en el que la negatividad para receptores hormonales se asoció a una HR de 0,76 (discretamente mejor que la HR de 0,86 del grupo con receptores hormonales positivos) (ver sección 4.3.2 y Tabla 3). La diferencia absoluta en la tasa libre de eventos a 4 años es del 2,3% frente al 1,4% del grupo con receptores positivos. Sin embargo, esa diferencia en HR y eventos es dudosamente significativa desde el punto de vista clínico, la HR no llegó a ser significativa (IC95%=0,56-1,04) y el test de interacción para el efecto de Pertuzumab y los receptores hormonales tampoco fue significativo. Por tanto, aunque las pacientes con receptores hormonales negativos tienen peor pronóstico (91% vs 93% de SLEI a 4 años) no parece suficientemente contrastado un mayor beneficio para el grupo de pacientes con receptores negativos a no ser que además presenten ganglios positivos.

4.6.9. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que existen varias indicaciones: contexto preferible para la utilización, impacto de las limitaciones en líneas previas para su uso y eficacia en líneas posteriores, aportación en el conjunto de la trayectoria de la enfermedad, fármacos desplazados por la indicación.

La introducción de Pertuzumab en el tratamiento adyuvante puede fundamentalmente afectar a la secuencia de tratamientos en tres contextos:

a) Integración con el tratamiento neoadyuvante.

La aprobación de Pertuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se basó en los resultados de los estudios TRYPHAENA,³¹ NeoSPHERE³² y BERENICE,³³ que mostraron un aumento significativo en la tasa de respuestas completas patológicas (RCp), considerada un marcador de SLE.³⁴ La introducción del Pertuzumab (4-6 ciclos combinados con quimioterapia neoadyuvante con taxanos) en la práctica clínica habitual, especialmente en la población con ganglios positivos y receptores hormonales positivos, plantea dudas con respecto a su integración con la estrategia adyuvante dado que el

estudio APHINITY excluía a dichas pacientes. No hay datos sobre el beneficio adicional de Pertuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes que ya han recibido Pertuzumab neoadyuvante y tampoco es posible determinar si el grado de respuesta completa patológica es útil para seleccionar las pacientes que puedan beneficiarse de continuar el tratamiento. El grupo de pacientes con respuesta completa patológica (ypT0/Tis ypN0) presentaba en los estudios citados un excelente pronóstico, con una HR de 0,27 para la SLE y una SLE estimada superior al 90% a 3 años en el estudio TRYPHAENA,³⁵ y con una HR de 0,54 y una SLP del 85% a 5 años en el estudio NeoSPHERE.³⁶ Por tanto, y teniendo en cuenta además que hay datos suficientes que apoyan la relación entre la presencia de RCp y la supervivencia libre de enfermedad y global al nivel del paciente individual (HR 0,39 y 0,34, respectivamente en el meta-análisis del CTNeoBC),³⁴ podría ser discutible su inclusión en el grupo de pacientes de alto riesgo. A pesar de estas consideraciones, la integración del tratamiento adyuvante con Pertuzumab en las pacientes tratadas con Pertuzumab de forma neoadyuvante ha sido asumida directamente en su evaluación por las agencias reguladoras (EMA, FDA), así como por el NICE británico y debe plantearse como la continuación, independientemente del momento de la cirugía, hasta 18 ciclos de Pertuzumab, aunque esta decisión supone prescindir del valor de la RCp como marcador pronóstico. Es posible que la estrategia de uso de Pertuzumab tras neoadyuvancia sea modificada por la próxima presentación de los datos del estudio KATHERINE, del que a la fecha de este informe únicamente se conoce que ha alcanzado su objetivo principal (beneficio significativo en SLEI en pacientes con enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab en tumores HER2 positivos con estadio cT1-4/cN0-3), aunque de nuevo los brazos de tratamiento no incluían Pertuzumab en el esquema neoadyuvante. En este contexto de ausencia de representación de las poblaciones tratadas con neoadyuvancia en la práctica clínica, de incertidumbre sobre el beneficio potencial en poblaciones de pacientes con distinto nivel de respuesta y de buen pronóstico de las pacientes con RCp, así como de escaso impacto absoluto de Pertuzumab en la SLEI de poblaciones de bajo riesgo, el beneficio de la utilización de Pertuzumab adyuvante en pacientes con ganglios positivos al diagnóstico que alcanzan RCp no puede considerarse demostrado y su uso, por tanto, se realizará en condiciones todavía mayores de incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio.

En segundo lugar, y de forma recíproca en lo que respecta al tratamiento neoadyuvante, los datos en adyuvancia del estudio APHINITY hacen que la administración de Pertuzumab en neoadyuvancia puede ser cuestionable, salvo como facilitador del tratamiento local conservador en casos concretos, en el grupo de pacientes con estadios clínicos T2-T3 N0, en los que no existe un beneficio demostrado en supervivencia ni en los estudios de neoadyuvancia ni en el estudio APHINITY.

b) Impacto en el uso de Pertuzumab en la primera línea de enfermedad metastásica

Es esperable que las recaídas que ocurran tras la introducción de Pertuzumab en el tratamiento adyuvante puedan no ser tratadas de nuevo con Pertuzumab en primera línea (si ocurren en los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento). No existen datos para determinar si la eficacia de la primera línea actualmente estándar (taxanos, Pertuzumab y trastuzumab) será similar a la comunicada en el estudio CLEOPATRA en aquellas pacientes que hayan recibido previamente Pertuzumab adyuvante, una población nueva y no representada en dicho estudio.

c) Integración con el tratamiento adyuvante con Neratinib.

La aprobación de neratinib por la EMA (ver sección 4.4) podría conducir a dudas prácticas sobre el beneficio de ambos tratamientos en ausencia absoluta de datos de ensayos o práctica clínica que permitan optar por una u otra estrategia o que permitan definir el valor de la administración secuencial de ambos tratamientos. No se conoce ni el beneficio ni la toxicidad de neratinib adyuvante en pacientes que hayan recibido Pertuzumab con el tratamiento neoadyuvante o adyuvante (tal y como se indica en las guías de práctica clínica de ASCO y de NCCN). En el grupo concreto de pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo que presenten a la vez ganglios positivos y receptores hormonales positivos no está claro si la mejor estrategia es la adición de Pertuzumab o la adyuvancia extendida con neratinib, aunque el balance con la toxicidad puede ser relevante para la toma de decisiones.

4.6.10. Aspectos relacionados con los métodos e intervalos de la evaluación de la eficacia del tratamiento así como con la toma de decisiones para evitar prolongar tratamientos no eficaces.

Al tratarse de un estudio adyuvante no procede la evaluación de respuesta y no hay recomendaciones específicas que realizar sobre el seguimiento de las pacientes más allá de la atención al correcto seguimiento de la cardiotoxicidad de acuerdo a lo recogido en la ficha técnica del fármaco (evaluación basal de FEVI y control cada 12 semanas) y en las guías de práctica clínica sobre el manejo de fármacos cardiotóxicos.³⁷

4.6.11. Puntos sin información suficiente y propuesta de obtención de datos adicionales.

Se consideran puntos sin información suficiente o con incertidumbres relevantes los siguientes aspectos:

- a) Magnitud del beneficio en SLEI y posible impacto en SG a largo plazo
- b) Integración con el tratamiento neoadyuvante y definición del beneficio añadido de Pertuzumab adyuvante al tratamiento neoadyuvante en distintas situaciones de respuesta, especialmente en el grupo con respuesta completa patológica.
- c) Biomarcadores de eficacia del doble bloqueo HER2 con Pertuzumab y trastuzumab en adyuvancia.
- d) Datos de eficacia de Pertuzumab en poblaciones especiales o no incluidas en el estudio: tumores T4, incluyendo cáncer de mama inflamatorio, y varones.
- e) Necesidad de datos adicionales sobre cardiotoxicidad y recuperación tras tratamiento con Pertuzumab.

6. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados del estudio APHINITY, Pertuzumab es una opción de tratamiento adyuvante, en combinación con trastuzumab y quimioterapia, para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con buena situación general y función cardíaca normal que presenten criterios de alto riesgo, definidos como la presencia de ganglios afectados por la neoplasia. De acuerdo a la indicación de las agencias reguladoras, y en base a criterios de práctica clínica, pero sin datos disponibles de ensayo

clínico, en las pacientes tratadas con Pertuzumab en neoadyuvancia en las que se indique tratamiento adyuvante con Pertuzumab, este puede administrarse el número establecido de ciclos para completar el tratamiento (hasta 18 ciclos en total), independientemente del momento de la intervención quirúrgica, pero el beneficio real de la administración en el grupo de pacientes que han alcanzado respuesta completa patológica es dudoso.

El nivel de evidencia se considera alto, si bien derivado de un solo ensayo clínico (estudio APHINITY) en el que gran parte de los eventos ocurrieron en el grupo con ganglios positivos, con una reducción del riesgo de recaída invasiva del 23%, que se traduce en un beneficio estimado a 4 años del 3,2% en ese subgrupo de pacientes. De acuerdo a la clasificación ESMO, ese nivel de beneficio se considera clínicamente significativo, aunque está en el límite del beneficio absoluto significativo, debe ser considerado desde el punto de vista de la eficiencia y existen incertidumbres con respecto a su evolución en el tiempo y a su repercusión a largo plazo en la supervivencia global, que serán resueltas con un seguimiento más prolongado. Debido a la cuantía de la reducción del riesgo de recaída y la no disponibilidad de datos a largo plazo, la indicación del tratamiento debe realizarse con una comprensión adecuada por la paciente del beneficio limitado, de la toxicidad, de la necesidad de vía intravenosa y de las incertidumbres en cuanto a su repercusión en la supervivencia global.

Las principales toxicidades del tratamiento son la diarrea, manejable con medidas habituales, y un aumento de la cardiotoxicidad, que es inferior al 1%. El balance con la toxicidad se considera compensado por la reducción del riesgo de recaída locorregional y a distancia, pero debe ser tenido en cuenta especialmente en pacientes por encima de los 65 años.

7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación del uso de Pertuzumab en combinación con quimioterapia y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadios precoces y con características de alto riesgo, definidas por la presencia de ganglios positivos. En las pacientes que hayan recibido Pertuzumab como tratamiento

neoadyuvante, si se opta por su utilización como tratamiento adyuvante, deben completarse un total 18 ciclos de tratamiento con Pertuzumab y trastuzumab, independientemente del momento de la intervención o de la respuesta al tratamiento, pero se considera incierto el beneficio de su uso en las pacientes que tras neoadyuvancia han obtenido una respuesta completa patológica.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso de acuerdo a otros criterios clínicos o a biomarcadores. Los datos en tumores con receptores hormonales negativos no se consideran suficientemente claros para recomendar el fármaco en pacientes de dicho grupo que no tengan a la vez afectación ganglionar.

La indicación del tratamiento debe realizarse con una comprensión adecuada por la paciente de la magnitud del beneficio, de su balance con la toxicidad y de la incertidumbre con respecto a su impacto a largo plazo. Es también fundamental que la determinación de HER2 sea realizada con procedimientos validados y de acuerdo a criterios de consenso internacionales, en centros con una política de calidad activa para su realización.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 122–131.
- 2 EMA. CHMP extension of indication variation assessment report: Perjeta (Procedure No. EMEA/H/C/002547/II/0034). 2018.
- 3 Grove A, Andronis L, Gallacher D, Nduka C, Court R, Vepa A *et al.* Single technology appraisal pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (ID1192): A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2018. 2018.
- 4 NICE. NICE: Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2 positive breast cancer (ID1192). Public project documents (acceso el 20-Agosto-2018). 2018.
- 5 Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M *et al.* Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1273–1283.
- 6 Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ *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**: 2433–2443.
- 7 Gradishar W, Anderson B, *et al.* NCCN Clinical Practice Guideline: Breast Cancer.

- Version 1.2018-March 2018. 2018.
- 8 AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. 2018.
 - 9 Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E *et al*. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; **21**: 18–30.
 - 10 Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S *et al*. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; **28**: 1700–1712.
 - 11 Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ *et al*. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016. doi:10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
 - 12 Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H *et al*. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 1688–1700.
 - 13 Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C *et al*. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016. doi:10.1093/annonc/mdw258.
 - 14 Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y *et al*. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; **28**: 2340–2366.
 - 15 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF *et al*. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; : 1–11.
 - 16 Martín M, Ruiz A, Borrego MR, Barnadas A, González S, Calvo L *et al*. Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide (FAC) Versus FAC Followed by Weekly Paclitaxel As Adjuvant Therapy for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-02 Study. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 2593–2599.
 - 17 Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R *et al*. Comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Single-Agent Paclitaxel As Adjuvant Therapy for Breast Cancer in Women With 0 to 3 Positive Axillary Nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2311–2317.
 - 18 Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E *et al*. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2200–10.
 - 19 Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A *et al*. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 72–80.
 - 20 EBCTG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; **386**: 1341–1352.
 - 21 Dafni U, Karlis D, Pedeli X, Bogaerts J, Pentheroudakis G, Tabernero J *et al*. Detailed statistical assessment of the characteristics of the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) threshold rules. *ESMO Open* 2017; **2**: e000216.
 - 22 Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, Hopman WM, Azariah B, Pramesh CS *et al*.

- Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 887–894.
- 23 Skipka G, Wieseler B, Kaiser T, Thomas S, Bender R, Windeler J *et al.* Methodological approach to determine minor, considerable, and major treatment effects in the early benefit assessment of new drugs. *Biometrical J* 2016; **58**: 43–58.
- 24 Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)* 2017; **389**: 1195–1205.
- 25 Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, *et al.* Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel. *Cancer Res* 2015; **76**: S5-04.
- 26 Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE *et al.* Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3744–3752.
- 27 Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; **389**: 1195–1205.
- 28 Bulbul A, Araujo-Mino E, Dayao ZR. The Conundrum of Adjuvant HER2 Treatment Options. *Front Oncol* 2018; **8**: 177.
- 29 Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N *et al.* HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 545–554.
- 30 Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, Brasó-Maristany F, Gomis RR, Perou CM *et al.* Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2018; **67**: 63–70.
- 31 Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R *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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2013; **24**: 2278–84.
- 32 Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C *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**: 25–32.
- 33 Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018; **29**: 646–653.
- 34 Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; pii: S0140-6736(13)62422–8.
- 35 Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M *et al.* Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety

- study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer* 2018; **89**: 27–35.
- 36 Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A *et al*. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 791–800.
- 37 López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P *et al*. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Española Cardiol* 2017; **70**: 474–486.