



SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA  
 DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA  
 DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Cáncer de mama en personas de 15 años y más - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En mujeres con cáncer de mama Her2(+) que recibirán quimioterapia neoadyuvante ¿Se debe “adicionar trastuzumab y pertuzumab” en comparación a “sólo trastuzumab”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Mujeres con cáncer de mama Her2(+) que recibirán quimioterapia neoadyuvante.

**Intervención:** Adicionar pertuzumab y trastuzumab.

**Comparación:** Adicionar sólo trastuzumab.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, calidad de vida, eventos adversos serios.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer de mama (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

### C. RESULTADOS

#### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en mujeres con cáncer de mama Her2(+) con indicación de quimioterapia neoadyuvante, en los cuales a un grupo se agregó pertuzumab y trastuzumab a la quimioterapia contra solo agregar trastuzumab. Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyeron un solo estudio primario, el cual corresponde a un ensayo aleatorizado. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Adición de pertuzumab a trastuzumab más quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	7 [1-7]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado [8]

#### Selección de la evidencia

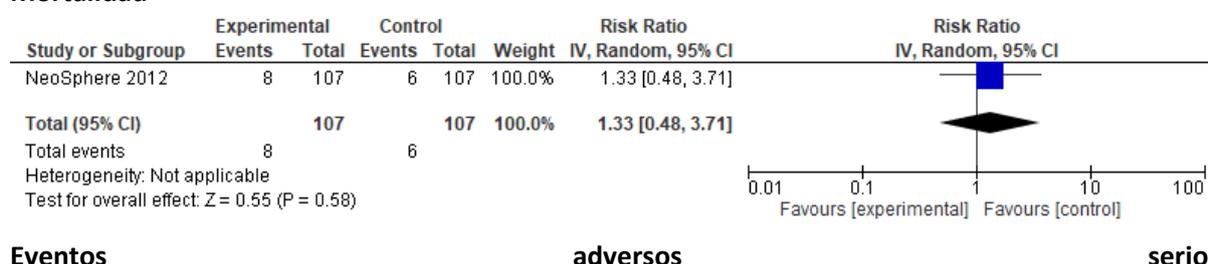
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que el ensayo [8] incluido por todas las revisiones sistemáticas es relevante para la pregunta, ya que aborda específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

#### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática entrega un estimador agregado del efecto para todos los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió extraer los datos directamente del ensayo identificado [8] para construir la tabla de resumen de resultados.

#### Forest plots

##### Mortalidad



##### Eventos

##### adversos

##### serios

<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADICIONAR TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HER2(+) QUE RECIBIRÁN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.						
Pacientes	Mujeres con cáncer de mama Her2(+) que recibirán quimioterapia neoadyuvante.					
Intervención	Adicionar pertuzumab + trastuzumab.					
Comparación	Adicionar sólo trastuzumab.					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Adicionar sólo trastuzumab	Adicionar pertuzumab + trastuzumab	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b>	RR 1,33 (0,48 a 3,71) -- 214 pacientes/ 1 ensayo [8].	56 por 1000	75 por 1000	Diferencia: 19 más (29 menos a 152 más)	⊕○○○ <sub>1,2</sub> Muy baja	Adicionar pertuzumab a trastuzumab podría aumentar la mortalidad en mujeres con cáncer de mama Her2(+) que reciben quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Calidad de vida</b>	No medido o reportado por los estudios primarios.				⊕⊕○○ <sub>1</sub> Baja	Adicionar pertuzumab a trastuzumab podría mejorar la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama Her2(+) que reciben quimioterapia neoadyuvante, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Eventos adversos serios***</b>	RR 0,61 (0,30 a 1,23) -- 214 pacientes/ 1 ensayo [8]	168 por 1000	102 por 1000	Diferencia: 66 menos (118 menos a 39 más)	⊕○○○ <sub>1,2,3</sub> Muy baja	Adicionar pertuzumab a trastuzumab podría disminuir la tasa de eventos adversos serios como neutropenia, neutropenia febril, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis fulminante, diarrea, entre otros en mujeres con cáncer de mama Her2(+) que reciben quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

\* El riesgo CON trastuzumab está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON trastuzumab + pertuzumab (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

\*\*El seguimiento fue a 12 semanas, excepto en mortalidad que se utilizó los datos de un reporte a 5 años [10].

\*\*\*Eventos adversos de grado 3 o superior, entre los que se encuentran neutropenia, neutropenia febril, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatitis fulminante, diarrea, entre otros.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no fue ciego.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. En el desenlace mortalidad, se decidió disminuir un nivel de certeza adicional por los pocos eventos registrados (n=14).

<sup>3</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por sesgo de reporte, ya que los resultados de este único estudio son insuficientes para establecer la seguridad del fármaco, y no se han considerado otros estudios de seguridad de pertuzumab, de la combinación pertuzumab/trastuzumab o de la terapia antiHER2 dual. No es posible establecer si la menor tasa de eventos adversos serios podría deberse al sesgo del estudio (por ej. ausencia de ciego) o a un efecto real.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.



## REFERENCIAS

1. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clinical breast cancer*. 2013;13(5):315-24.
2. Bria E, Carbognin L, Furlanetto J, Pilotto S, Bonomi M, Guarneri V, Vicentini C, Brunelli M, Nortilli R, Pellini F, Sperduti I, Giannarelli D, Pollini GP, Conte P, Tortora G. Impact of neoadjuvant single or dual HER2 inhibition and chemotherapy backbone upon pathological complete response in operable and locally advanced breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(7):847-56.
3. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, Takahashi M, Seki T, Matsumoto A, Murata T, Ashrafian H, Athanasiou T, Okabayashi K, Kitagawa Y. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(9):1-1.
4. Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(5):e0127404.
5. Zhang X, Zhang XJ, Zhang TY, Yu FF, Wei X, Li YS, He J. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC cancer*. 2014;14(1):625.
6. Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(2):259-70.
7. Squires H, Pandor A, Thokala P, Stevens JW, Kaltenthaler E, Clowes M, Coleman R, Wyld L. Pertuzumab for the Neoadjuvant Treatment of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(1):29-38.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. 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. *The Lancet. Oncology*. 2012;13(1):25-32.
9. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC, Tamimi RM. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3308-14.
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 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. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(6):791-800

**ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- #1 breast\*
- #2 mammary\*
- #3 mammography
- #4 mastectomy
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 cancer\*
- #7 neoplas\*
- #8 tumor\*
- #9 tumour\*
- #10 carcinoma\*
- #11 maligna\*
- #12 adenocar\*
- #13 metasta\*
- #14 mass
- #15 masses
- #16 nodul\*
- #17 oncolog\*
- #18 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19 early\*
- #20 localised
- #21 localized
- #22 #19 OR #20 OR #21
- #23 trastuzumab\*
- #24 Herceptin
- #25 Herzuma
- #26 #23 OR #24 OR #25
- #27 pertuzumab\*
- #28 2C4
- #29 Perjeta
- #30 #27 OR #28 OR #29
- #31 #5 AND #18 AND #22 AND #26 AND #30