



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pertuzumab (Perjeta®) para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo

IPT, 5/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2017<sup>†</sup>

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Según las estimaciones más recientes cada año se diagnostican en España unos 25.200 casos, siendo la franja de 45 a 65 años la de mayor incidencia. La tasa relativa ajustada por 100.000 habitantes/año es de 84,9, similar a la de otros países occidentales (1).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de CM son diagnosticados en estadios localizados, y en esta fase la enfermedad es potencialmente curable. Sin embargo, entre el 5 y 10% de los casos presenta metástasis al diagnóstico, y hasta el 30-40% de las pacientes con enfermedad localizada sufrirá una recaída. En España la supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico es de aproximadamente el 83%, aunque cae hasta el 20% en la enfermedad diseminada (2).

El receptor HER2 pertenece a la familia de las glicoproteínas Her, que controlan numerosos procesos celulares como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis (3). El dominio extracelular del receptor contiene el lugar de unión al ligando, y el dominio intracelular consta de actividad tirosin-quinasa (TK). HER2 no tiene ligando conocido, y Her3 carece de actividad TK intracelular. Para que la señal de transducción intracelular tenga lugar es necesario que se produzca la dimerización de estos receptores en la superficie de la célula, ya sea entre dos miembros diferentes de la familia (heterodimerización) o entre dos receptores HER iguales (homodimerización). El heterodímero HER2-HER3 es el que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa (4).

En los últimos años el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en el CM. Con el desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2, el pronóstico del CM HER2 positivo ha mejorado ostensiblemente. Actualmente disponemos de cuatro agentes anti-HER2 aprobados por las agencias reguladoras internacionales: trastuzumab, lapatinib y, más recientemente, pertuzumab y trastuzumab emtansina.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido al subdominio IV de la porción extracelular del receptor HER2, capaz de inhibir la vía de señalización del receptor HER2 por varios mecanismos de acción. La combinación de quimioterapia con trastuzumab ha modificado notablemente la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo. Trastuzumab es actualmente el tratamiento anti-HER2 de elección en la primera línea de tratamiento del CM metastásico HER2-

positivo, así como en el tratamiento neoadyuvante del CM localizado o localmente avanzado HER2 positivo (5,6).

En la enfermedad localizada o localmente avanzada añadir trastuzumab a la quimioterapia adyuvante ha mostrado en diversos ensayos clínicos y en un meta-análisis una reducción del riesgo de recurrencia y muerte (7). En el tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía), la utilización de trastuzumab ha supuesto una mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de la supervivencia global (SG), así como una mayor tasa de respuestas completas patológicas (pCR) (8, 9). Aproximadamente el 40% de las pacientes con CM localizado HER2 positivo de alto riesgo desarrollará una recidiva y morirá a consecuencia de la enfermedad. Los principales factores pronósticos en el CM localizado son la afectación ganglionar y el tamaño tumoral, considerándose de alto riesgo los tumores en estadios II y III (tamaño tumoral > 2 cm y/o afectación ganglionar).

Múltiples ensayos clínicos y un meta-análisis han demostrado que el tratamiento neoadyuvante tiene una eficacia similar al tratamiento adyuvante en términos de SLE y SG (10). Sin embargo, la administración de quimioterapia y terapia anti-HER2 previa a la cirugía tendría una serie de ventajas: facilitar la resección quirúrgica o el resultado cosmético de la cirugía, aumentar tasa de cirugías conservadoras de la mama, evaluar la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*, identificar biomarcadores predictivos de respuesta, realizar un tratamiento precoz sobre micrometástasis, etc.

En los últimos años, en la mayoría de ensayos clínicos de neoadyuvancia se ha utilizado la pCR como el objetivo primario del estudio. En muchos de ellos, se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la pCR y el pronóstico a largo plazo (SLE y SG), especialmente en los subtipos de CM con mayor agresividad biológica y clínica, como el HER2 positivo. En un reciente meta-análisis, la asociación entre la pCR y el pronóstico a largo plazo en el subgrupo de pacientes con CM HER2 positivo fue significativa (SLE HR=0,39; IC95%: 0,31-0,50; y SG HR=0,34; IC95%: 0,24-0,47), aunque no llegó a validarse que la pCR pudiera ser una variable subrogada de SLE y SG (11).

## PERTUZUMAB (PERJETA®)

Perjeta® 420 mg es un concentrado para solución para perfusión. Un vial de 14 ml de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml. Es un líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido (12).

Pertuzumab tiene actualmente dos indicaciones (12):

- En combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2 positivo, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- En combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída.

Este informe se referirá a la indicación para el tratamiento neoadyuvante con cáncer de mama HER2-positivo, disponiéndose de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación de cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2 positivo.

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

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de junio de 2016

En el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama pertuzumab debe ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con trastuzumab y quimioterapia en neoadyuvancia, como parte de un régimen de tratamiento para cáncer de mama precoz. Después de la cirugía, los pacientes deben ser tratados con trastuzumab en adyuvancia para completar un año de tratamiento (12).

Pertuzumab, trastuzumab y la quimioterapia deben administrarse secuencialmente. Pertuzumab y trastuzumab se pueden infundir en cualquier orden, pero la quimioterapia se administrará después de ambos.

### Farmacología

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN, que se une de forma específica al dominio de dimerización (subdominio II) de la región extracelular del receptor HER2, a diferencia de trastuzumab que se une al subdominio IV.

Se trata del primer agente inhibidor de la dimerización del HER2, un mecanismo de acción complementario al de trastuzumab.

### Eficacia

Se han publicado dos ensayos clínicos fase II randomizados que han evaluado la adición de pertuzumab al tratamiento neoadyuvante del CM HER2 positivo: estudios NeoSphere y Tryphaena.

Además, actualmente hay otros dos ensayos clínicos en marcha en la enfermedad localizada: el estudio post-autorización de seguridad Berenice, otro ensayo fase II randomizado también en el entorno neoadyuvante, y el estudio post-autorización de eficacia Aphinity, ensayo fase III en el contexto adyuvante, realizado para confirmar el impacto en SLE y SG de pertuzumab en la enfermedad localizada. Estos dos ensayos están pendientes de resultados.

El estudio NeoSphere es un ensayo fase II, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, que evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de pertuzumab y/ o trastuzumab, con o sin quimioterapia (docetaxel), como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CM HER2 positivo localizado o localmente avanzado (13). El objetivo primario del estudio fue la tasa de pCR en la mama, definida como la ausencia de carcinoma infiltrante residual en el tumor primario en el momento de la cirugía, permitiéndose la persistencia de carcinoma *in situ*. Se incluyeron 417 pacientes, con tumores mayores de 2 cm, con o sin afectación ganglionar, localmente avanzados o inflamatorios, con buen estado general (ECOG 0-1) y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 55%. Fueron estratificados según la extensión loco-regional del CM (localizado, localmente avanzado o inflamatorio) y el estado de los receptores hormonales (RH), y asignados aleatoriamente a una de siguientes cuatro ramas de tratamiento:

- Rama A (n=107): trastuzumab (8 mg/ kg ciclo 1 luego 6 mg/ kg ciclos 2-4) + docetaxel (75 mg/ m<sup>2</sup> ciclo 1 se puede ir aumentar hasta 100 mg/ m<sup>2</sup> si se tolera) x 4 ciclos.
- Rama B (n=107): pertuzumab (840 mg ciclo 1 luego 420 mg ciclos 2-4) + trastuzumab (misma dosis que en rama A) + docetaxel (misma dosis que en rama A) x 4 ciclos.
- Rama C (n=107): pertuzumab+ trastuzumab x 4 ciclos (Igual dosis que en rama B).
- Rama D (n=96): pertuzumab + docetaxel x 4 ciclos (igual dosis que en rama B).

Tras los 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante, se realizó la resección quirúrgica, y tras la misma, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de quimioterapia adyuvante con esquema FEC (5-

Fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida) y trastuzumab hasta completar el año de tratamiento. Las pacientes asignadas a la rama de trastuzumab más pertuzumab (rama C) recibieron tras la cirugía 4 ciclos de docetaxel previo a los 3 ciclos de FEC.

La adición de pertuzumab a trastuzumab más docetaxel se asoció con un incremento significativo en la tasa de pCR en la mama del 16,8% (45,8% en la Rama B vs. 29% en la Rama A; P=0,0141). Las ramas C y D mostraron porcentajes de pCR inferiores a los de la rama control (A). Además, se observó un incremento en la tasa de pCR en la mama y ganglios axilares del 17,8% en la rama que incluía la doble terapia anti-HER2 frente a la rama control (39,3% vs. 21,5%). Aunque el objetivo primario fue comparar la tasa de pCR sólo en la mama, la pCR en la mama y axila tiene una mejor correlación con resultados a largo plazo (como la SLE), y fue definida como objetivo exploratorio en este estudio. En las pacientes con tumores con RH negativos la tasa de pCR fue superior, así como la magnitud del beneficio obtenido con la adición de pertuzumab (63,2% [36/57] vs. 36,8% [21/57], en ramas B y A en RH negativos; y 26% [13/50] vs. 20% [10/50] en ramas B y A en RH positivos).

El estudio Tryphaena es también un ensayo fase II randomizado, multicéntrico, abierto, que evaluó la tolerabilidad y actividad de pertuzumab y trastuzumab en combinación con regímenes estándar de neoadyuvancia con o sin antraciclinas (14). Aunque el objetivo primario era la seguridad cardiaca, también se analizó la eficacia evaluando la pCR en la mama. Se incluyeron 225 pacientes con tumores operables mayores de 2 cm, con o sin afectación ganglionar, o con un carcinoma inflamatorio, con buen estado general (ECOG 0-1) y con FEVI > 55%. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres ramas:

- Rama A (n=73): Esquema FEC + trastuzumab + pertuzumab x 3 ciclos, seguido de pertuzumab-trastuzumab-docetaxel x 3 ciclos.
- Rama B (n=75): Esquema FEC x 3 ciclos seguido de pertuzumab-trastuzumab-docetaxel x 3 ciclos.
- Rama C (n=77): Esquema TCH (Docetaxel-Carboplatino-trastuzumab) + pertuzumab x 6 ciclos.

Tras el tratamiento neoadyuvante, los pacientes seleccionados se sometieron a cirugía y luego recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año.

La pCR en la mama fue del 61,6% con el esquema de la Rama A, del 57,3% con el esquema de la Rama B, y del 66,2% con el esquema de la Rama C. La pCR en la mama y ganglios fue del 56,2%, 54,7% y 63,6%, respectivamente.

### Seguridad

El perfil de seguridad de pertuzumab se ha evaluado en más de 1.600 pacientes en ensayos clínicos aleatorizados y aproximadamente en 11.346 pacientes expuestos tras la comercialización (20).

Los datos iniciales de seguridad de pertuzumab se obtuvieron de los ensayos fase II BO17929 y TOC3487s, que combinaron pertuzumab más trastuzumab. En el primero de ellos el tratamiento fue bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes la diarrea (64%), la astenia (33%), y las náuseas (27%) (15). El segundo estudio se detuvo tras la inclusión de 11 pacientes, tras registrarse 6 casos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI < 55%): grado 1 en tres pacientes, grado 2 en dos, y grado 3 en un paciente (16).

Los principales datos de seguridad de pertuzumab proceden de la evaluación de los 804 pacientes que recibieron al menos un ciclo en el ensayo Cleopatra (17). La seguridad fue valorada por un

Comité de Monitorización de Seguridad y por un Comité Independiente de Revisión Cardíaca. En el momento del análisis primario del mismo, la adición de pertuzumab a la combinación trastuzumab-docetaxel fue en general bien tolerada y no incrementó de manera relevante la mayoría de efectos adversos asociados a la rama control. Los efectos adversos de cualquier grado que aumentaron con la adición de pertuzumab (comparándolos con la incidencia en la rama control) fueron: diarrea (66,8% vs. 46,3%, respectivamente), rash (33,7% vs. 24,2%), mucositis (27,8% vs. 19,9%), prurito (14% vs. 10,1%), cefalea (20,9% vs. 16,9%), sequedad cutánea (10,6% vs. 4,6%) y neutropenia febril (13,8% vs. 7,6%). Por el contrario, la incidencia de estreñimiento (15% vs. 24,9%) y de edema periférico (23,1% vs. 30%) fue menor en la rama experimental.

La incidencia de efectos adversos grado 3-4 fue ligeramente superior en la rama experimental frente a la rama control, siendo los más destacados: neutropenia (48,9% vs. 45,8%, respectivamente), neutropenia febril (13,8% vs. 7,6%), y diarrea (7,9% vs. 5%).

Después de 1 año de seguimiento adicional tras interrumpir el tratamiento con docetaxel, la disfunción ventricular izquierda ocurrió con una frecuencia < 10%, en el ensayo clínico CLEOPATRA (5,4% en el grupo tratado con pertuzumab y 8,6% en el grupo tratado con placebo, que incluye disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática en 1,2% en el grupo tratado con pertuzumab y 3,3% de las pacientes del grupo tratado con placebo). En este estudio, pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel no se asoció con una mayor incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) sintomática ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y trastuzumab y docetaxel. La mayoría de los efectos adversos ocurrieron durante la administración concomitante de los anticuerpos y docetaxel, con una disminución de los mismos (de todos los grados y los de > grado 3) en la fase de tratamiento post-docetaxel.

En los estudios Neosphere y Tryphaena la combinación de pertuzumab, tras trastuzumab y quimioterapia fue igualmente bien tolerada, sin que añadir pertuzumab se asociara con una mayor toxicidad relevante. En el período neoadyuvante del estudio Neosphere los efectos adversos más frecuentes fueron alopecia, neutropenia, diarrea, náuseas, fatiga, rash e inflamación de la mucosa.

La seguridad cardíaca de la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia neoadyuvante también fue buena en estos dos estudios, realizados en neoadyuvancia. En la rama de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel del estudio Neosphere tan sólo una paciente (0,9%) desarrolló una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de grado 3, durante el período adyuvante, que fue asintomática. Todos los casos registrados de descensos de la función del ventrículo izquierdo se recuperaron, a excepción de uno. En el estudio Tryphaena la administración concomitante de pertuzumab, trastuzumab y antraciclina tuvo una toxicidad cardíaca similar a la administración secuencial y al régimen sin antraciclina (TCH). La incidencia de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo sintomática fue (0%- 2,7%), y sólo en el 3,9%-5,6% de las pacientes se describió descenso de la FEVI por debajo del 50%.

## DISCUSIÓN

En los últimos años se está produciendo un cambio en los criterios para la aprobación de nuevos fármacos anti-neoplásicos por parte de la FDA y de la EMA, de manera que en ciertas situaciones los resultados de eficacia se evalúan en función de variables sustitutivas o subrogadas, como ocurre con la tasa pCR en la neoadyuvancia del CM.

Como se comentó previamente, el meta-análisis realizado con los estudios de neoadyuvancia no pudo validar la pCR como una variable subrogada de SLE y SG, a pesar de la asociación significativa existente entre la pCR y el pronóstico a largo plazo identificada en la mayoría de ensayos (10). Esto pudo deberse a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas, la ausencia de terapias dirigidas (con la excepción de trastuzumab en el ensayo NOAH), y la inclusión de subtipos clínicos de CM con menor agresividad y bajas tasas de pCR, que se beneficiarían menos de una quimioterapia neoadyuvante.

En la Guía de la EMA para la evaluación de medicamentos oncológicos se incluye un apartado sobre el papel de la pCR como variable de eficacia en ensayos en neoadyuvancia en cáncer de mama, estableciéndose los requisitos necesarios para la aprobación de fármacos en este contexto. Todos estos requisitos se cumplen en el caso de pertuzumab (18).

Por ello, basándose en la probable asociación significativa entre la pCR con las variables de supervivencia a largo plazo (SLE y SG) se ha llevado a cabo la aprobación de pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante del CM HER2 positivo, con el compromiso de realizar un ensayo clínico fase III confirmatorio en términos de SLE y SG (18). Los resultados de los estudios de neoadyuvancia NeoSphere y Tryphaena muestran la seguridad y la eficacia de la combinación de pertuzumab y trastuzumab con distintos esquemas de quimioterapia, con un incremento significativo en la tasa de pCR. Mas aún, según los datos del estudio GeparSepto (19) en el cual se incluyeron 396 pacientes (33% del total) HER2+ (289 HER2+/RH+ y 107 HER2+/RH-) que recibieron tratamiento neoadyuvante con 12 semanas de paclitaxel vs. nab-paclitaxel seguidos de 4 ciclos de EC, combinados con trastuzumab + pertuzumab x 8 ciclos durante toda la quimioterapia; en las pacientes con tumores HER2 positivos se obtuvo una pCR en 123 (62%) de 199 del grupo de nab-paclitaxel y en 106 (54%) de las 197 pacientes del grupo de paclitaxel. En los pacientes HER2+/RH+ la pCR fue del 56% [79/140] con nab-paclitaxel frente al 50% [74/149] con paclitaxel, y en aquellos pacientes HER2+/RH- la pCR fue del 75% [44/59] con nab-paclitaxel frente al 67% [32/48] con paclitaxel. Aunque el objetivo principal de este estudio era la comparación de nab-paclitaxel con paclitaxel en una población de pacientes más amplia (HER2+ y HER2-), los resultados de eficacia y seguridad del subgrupo HER2+ apoyan los datos de los estudios anteriores NeoSphere y Tryphaena y lo extienden a la combinación con paclitaxel.

Aunque pertuzumab no ha mostrado incrementar la cardiotoxicidad en los estudios realizados, es necesario un seguimiento a largo plazo. Por otro lado, se ha realizado un ensayo fase III confirmatorio en adyuvancia (estudio Aphinity), y un estudio para valorar la seguridad cardíaca en neoadyuvancia (Berenice), ambos pendientes de resultados.

Los datos por subgrupos muestran un mayor impacto de la doble terapia anti-HER2 (pertuzumab más trastuzumab) en las pacientes con tumores con RH negativos, aunque tanto en pacientes con tumores RH negativos como RH positivos se observó un aumento de la tasa de pCR. Sin embargo, dado que los subgrupos son pequeños no pueden extraerse conclusiones firmes.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de los ensayos fase II muestran que la administración de pertuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo localizado o localmente avanzado consigue una mayor tasa de pCR, sin embargo, no existen datos concluyentes sobre el posible efecto de esta variable subrogada sobre resultados de SLE y SG a largo plazo.

Para la administración de pertuzumab en neoadyuvancia deben seleccionarse adecuadamente las pacientes, que deben cumplir los siguientes criterios:

- Cáncer de mama HER2 positivo de alto riesgo, definido como: tamaño tumoral mayor de 2 cm con o sin afectación ganglionar, o bien tumor localmente avanzado o inflamatorio, sin enfermedad metastásica.
- Buen estado general (ECOG 0-1).
- FEVI > 55%.

Deberían administrarse entre 3 y 6 ciclos con pertuzumab, junto con trastuzumab y quimioterapia. Con el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) deberían administrarse 6 ciclos. Con los esquemas secuenciales con antraciclinas, pertuzumab se administraría junto con docetaxel y trastuzumab durante 3-4 ciclos.

Tras la cirugía las pacientes completarán el tratamiento habitual con trastuzumab. No hay evidencia para administrar más de 6 ciclos de trastuzumab.

Estas conclusiones deberán revisarse cuando se obtengan los resultados de los estudios confirmatorios en marcha.

En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, sería razonable la utilización de paclitaxel.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Una vez realizado el análisis económico, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de pertuzumab para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo.*

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403; y GLOBOCAN 2012: [Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012](#). ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16].
2. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The “El Álamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(7):508-18.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
4. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):694-705.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-92.
6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.
7. Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *Plos one* 2011; 6: e21030.
8. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377-84.
9. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-85.
10. Mauri DI, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-94.
11. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.
12. Ficha técnica de Perjeta®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.
14. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
15. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(7):1138-44.
16. Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9):2710-6.
17. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366 (2):109-19.
18. The role of the pathological Complete Response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf). [último acceso el 27/01/17].
19. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):345-56.
20. Perjeta-H-C-2547-II-0010: EPAR - Assessment Report - Variation. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002547/WC500191986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002547/WC500191986.pdf).



## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha**

**Programa Armonización del CatSalut**

**Andrés Redondo Sánchez**

Facultativo Especialista de Área de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica.**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.