

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. RESUMEN

El cáncer de mama representa un problema de Salud Pública de primera magnitud, tanto por su incidencia, como por su mortalidad. Desde un punto de vista genómico, es una enfermedad heterogénea, distinguiéndose varios subtipos intrínsecos que difieren en su comportamiento y probabilidad de respuesta a determinadas terapias. Aproximadamente el 15% de los casos son tumores HER2+; el desarrollo de tratamientos específicos frente a HER2 ha mejorado el pronóstico tanto en las pacientes con enfermedad metastásica como en las pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama.

El cáncer de mama precoz (CMP) es una enfermedad potencialmente curable, gracias a la cirugía, radioterapia y terapias sistémicas neo/adyuvantes. A pesar de los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento inicial, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con CMP van a presentar metástasis a lo largo de la evolución de su enfermedad, que les pueden comprometer la vida. Para minimizar este riesgo de recidiva precisamos avanzar en la investigación de tratamientos pre/postoperatorios que aumenten las tasas de curación.

La incorporación de trastuzumab y pertuzumab a la quimioterapia neo/adyuvante ha incrementado las tasas de respuesta completa patológica (PCR) y la supervivencia libre de enfermedad. Alcanzar una PCR tras una terapia neoadyuvante se correlaciona con supervivencia en pacientes con cáncer de mama HER2+. Sin embargo, no hay regímenes adyuvantes específicos para aquellas pacientes con CMP HER2 en las que queda enfermedad residual tras la terapia neoadyuvante y por lo tanto, que tienen un mayor riesgo de recurrencia tumoral y menor supervivencia.

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab y un agente citotóxico antimicrotúbulo (DM1) unidos mediante un enlace estable. T-DM1 actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2+ y ejerce por un lado el efecto de trastuzumab y por otro el efecto citotóxico propio de DM1. T-DM1 ya ha demostrado ser eficaz y clínicamente manejable a partir de la segunda línea del cáncer de mama HER2-positivo metastásico.

El estudio fase III aleatorizado KATHERINE ha demostrado la eficacia de T-DM1 como tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y terapia dirigida a HER-2. 14 ciclos de TDM-1 adyuvante redujo a la mitad el riesgo de recidiva de la enfermedad o muerte en comparación con trastuzumab. Los datos de supervivencia global son inmaduros. TDM-1 demostró beneficios consistentes en todos los subgrupos de pacientes. Aunque la toxicidad con TDM-1 fue mayor, el balance beneficio-riesgo fue muy favorable a la vista de la eficacia obtenida.

Los resultados del estudio KATHERINE se consideran clínicamente significativos y relevantes reduciendo el número de pacientes que progresen a un estadio no curable. La FDA y la EMA han aprobado T-DM1 en esta indicación a raíz de los datos de este estudio KATHERINE.

2. TÍTULO: Trastuzumab emtansina (T-DM1) como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Marzo 2020.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1 IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico

Trastuzumab emtasina

4.1.2. Nombre comercial

Kadcyla®

4.1.3. Estructura química

Trastuzumab emtasina es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión, unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular, a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato).

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento adyuvante para pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

4.1.5. Laboratorio

Roche Farma, S.A.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, Código ATC: L01XC14

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

Viales de 100 mg and 160 mg.

4.2 ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. Mecanismo de acción

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene el anticuerpo monoclonal humanizado antiHer2 IgG1 Trastuzumab y DM1, un maintansinoide inhibidor de microtúbulos, unidos a través de un enlace tioéter.

Trastuzumab emtansina combina los mecanismos de acción de trastuzumab y DM1, uniéndose de forma selectiva al subdominio IV del receptor HER2 en la superficie de las células tumorales, donde ejerce su actividad anti-HER2.

La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas.

La unión a HER2 causa la internalización de trastuzumab emtansina mediada por el receptor y la consiguiente degradación en lisosomas, lo que da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1.

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

EMA:

- 15 de noviembre de 2013: Aprobación de T-DM1, como agente único, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación.

- 16 de diciembre de 2019: Aprobación de T-DM1, como agente único, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o en ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER2.

FDA:

- 22 de febrero de 2013: aprobación de T-DM1, como agente único, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo avanzado que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación.

- 3 de mayo de 2019: aprobación de T-DM1 para el tratamiento adyuvante de pacientes con CMP HER2+ y enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con un taxano y un tratamiento basado en trastuzumab.

Para la indicación evaluada:

- NICE (Reino Unido): sin datos
- Otras agencias: CADTH (Canadá), 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 trastuzumab emtansina recomendada es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días).

En el cáncer de mama precoz, en la indicación de adyuvancia, las pacientes deben recibir T-DM1 durante un total de 14 ciclos a no ser que se produzca recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Modificaciones y retrasos de la dosis

Puede que sea necesaria la omisión, reducción o suspensión del fármaco para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas.

Si se reduce la dosis de trastuzumab emtansina, no se debe aumentar la dosis posteriormente.

Dosis inicial: 3,6 mg/kg

Primera reducción de dosis: 3 mg/kg

Segunda reducción de dosis: 2,4 mg/kg

Reducciones posteriores de dosis en caso necesario: Suspender el tratamiento

Preparación

T-DM1 debe ser administrado mediante perfusión intravenosa bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

No debe utilizarse solución de glucosa 5% para diluir T-DM1 porque es inestable en estas soluciones. No debe mezclarse con otros medicamentos.

Forma de administración

TDM-1 se administra por vía intravenosa mediante perfusión, la primera dosis en 90 minutos y las siguientes, si no han ocurrido reacciones previas, en 30 minutos.

Los pacientes deben ser sometidos a observación durante la perfusión y al menos 90 minutos después de la primera dosis y hasta 30 minutos en las posteriores.

4.2.4. Farmacocinética

El análisis farmacocinético poblacional no sugirió diferencias en la exposición a trastuzumab emtansina basadas en el estado de la enfermedad (adyuvante vs. entorno de la enfermedad metastásica).

4.2.4.1. Absorción

Trastuzumab emtansina se administra en perfusión intravenosa.

4.2.4.2. Distribución

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y del estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, la concentración sérica máxima (C_{max}) media del Ciclo 1 de trastuzumab emtansina alcanzada fue de 83,4 ($\pm$ 16,5) μ g/ml y 72,6 ($\pm$ 24,3) μ g/ml, respectivamente. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen central de distribución de trastuzumab emtansina tras administración por vía intravenosa fue de (3,13 l) y se aproximó al del volumen plasmático.

4.2.4.3. Metabolismo

Se predice que T-DM1 sufra deconjugación y catabolismo mediante proteólisis en los lisosomas celulares. Estudios de metabolismo in vitro con microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1 se metaboliza principalmente por CYP3A4 y en menor grado por CYP3A5. DM1 no inhibió enzimas principales de CYP450 in vitro. En plasma humano, se detectan bajos niveles de catabolitos de T-DM1; MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, y DM1. In vitro, DM1 fue un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

4.2.4.4. Eliminación

El aclaramiento de T-DM1 fue de 0.68 L/día y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue de unos 4 días. No se observó acumulación de T-DM1 tras administración intravenosa repetida cada 3 semanas.

Los análisis farmacocinéticos de población mostraron que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de T-DM1.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no es necesario ajustar dosis inicial. Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a 29 mL/min) son limitados ($n = 1$), y por tanto no pueden realizarse recomendaciones sobre su dosificación. Debe monitorizarse con cuidado en esta población.

Los datos farmacocinéticos en pacientes con función hepática normal e insuficiencia hepática leve y moderada muestran que las concentraciones plasmáticas de DM1 y de los catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y comparables entre pacientes con y sin insuficiencia hepática y que la exposición sistémica (AUC) de trastuzumab emtansina en el Ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue aproximadamente 38% y 67% menor que en los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición de trastuzumab emtansina (AUC) en el Ciclo 3 después de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada estuvo dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.2.4.5. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Los estudios de metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida, por CYP3A5. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, debido a que existe el potencial de que se incremente la exposición y la toxicidad de DM1. Se considerará el uso concomitante de un medicamento alternativo cuyo potencial de inhibición de CYP3A4 sea mínimo o nulo. Si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 es inevitable, se considerará

retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina hasta que los inhibidores potentes se hayan eliminado de la circulación (aproximadamente 3 semividas de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si no se puede retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, se deberá controlar estrechamente a los pacientes por si se produjeran reacciones adversas.

4.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La evaluación de la eficacia de T-DM1 como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2, se basa en un solo ensayo fase III, el estudio KATHERINE (estudio de registro) y en la información aportada por el CHMP (*Committee for Medical Products for Human Use*) de la Agencia Europea del Medicamento del 14 de Noviembre 2019.

El estudio KATHERINE (B027938) (Tabla 1) es un estudio multicéntrico internacional fase 3, aleatorizado, abierto en pacientes con cáncer de mama HER2+ que tras haber sido tratadas con quimioterapia y terapia antiHER2 preoperatoria presentaban, tras la cirugía, enfermedad invasiva residual en mama y/o en los ganglios axilares.

Se incluyeron 1486 pacientes aleatorizadas 1:1 a recibir T-DM1 (trastuzumab emtansina) 3,6 mg/kg administrado de forma intravenosa (IV) cada tres semanas (Q3W) o trastuzumab 6 mg/kg administrado IV cada tres semanas durante un total de 14 ciclos; o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que suspendieron el tratamiento con T-DM1 podían completar el tratamiento con trastuzumab hasta la duración del tratamiento de estudio prevista (hasta 14 ciclos), según las consideraciones de toxicidad.

Se incluyeron pacientes con carcinoma de mama invasivo no metastásico HER2+ histológicamente confirmado por un laboratorio central (en biopsia previa al tratamiento o si no fue posible, en tejido tumoral residual después de cirugía), con tumores T1-4/N0-3/M0 (quedando excluidos los T1a-bN0) al diagnóstico, que debían haber recibido al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, con al menos 9 semanas de taxanos y 9 semanas de trastuzumab. Los pacientes podían haber recibido más de una terapia

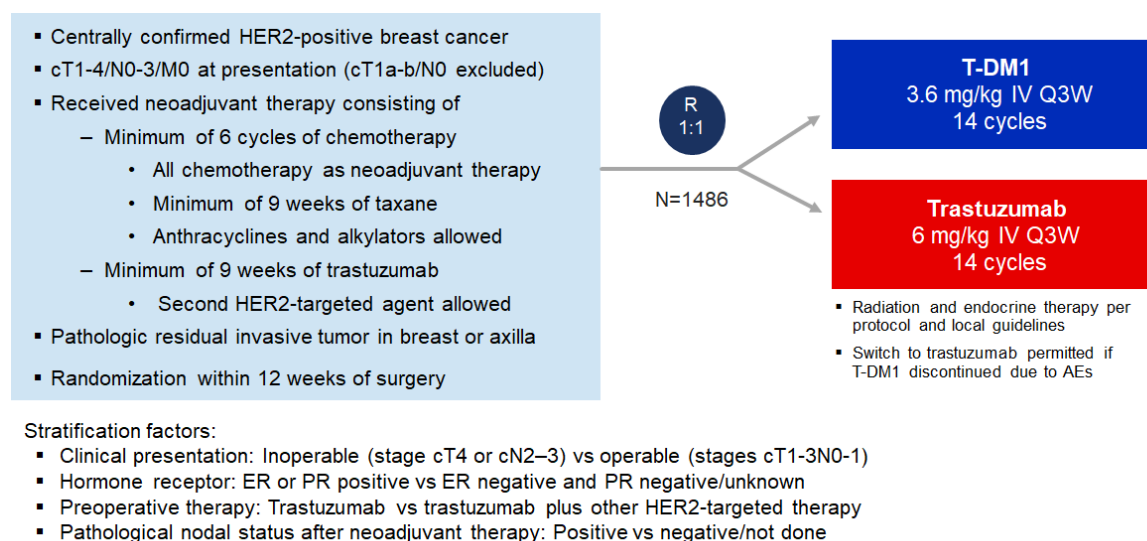
dirigida a HER2 (trastuzumab, trastuzumab + pertuzumab, o trastuzumab + otras terapias HER2) y antraciclinas como parte del tratamiento neoadyuvante. La terapia dirigida a HER2 y la quimioterapia podían administrarse simultáneamente. Las pacientes incluidas debían presentar ECOG 0-1, tener evidencia patológica de carcinoma residual invasivo en la mama y/o ganglios linfáticos axilares después de completar el tratamiento neoadyuvante y un intervalo no superior a 12 semanas entre la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de la aleatorización.

La radioterapia y/o la terapia hormonal (para pacientes con tumores RH+) concurrentes con el tratamiento del estudio estaba permitida.

Las pacientes se estratificaron en función de estadio clínico a la presentación (inoperable (Estadio T4NxM0 o TxN2–3M0) frente a operable (Estadio T1-3N0–1M0)), receptores hormonales, terapia antiHER2 preoperatoria (trastuzumab versus trastuzumab más otra terapia antiHER2) y estado ganglionar tras la cirugía (ypN0 vs ypN+/x).

Tabla 1:

referencia: von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2019; 380:617–628.



El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de la aparición de un evento invasivo definido como:

- Recurrencia local ipsilateral
- Recurrencia locoregional ipsilateral (axila, pared torácica y/o piel)

- Recaída a distancia
- Cáncer de mama invasivo contralateral.
- Muerte atribuible a cualquier causa.

Los objetivos secundarios incluyeron la SLEI incluyendo segundos tumores primarios distintos a cáncer de mama, supervivencia libre de progresión, supervivencia global e intervalo libre de recurrencia a distancia.

Se establecieron objetivos de seguridad, tanto cardíaca como global, objetivos de evaluación comunicada por el paciente PROs (Patient Reported Outcomes), objetivos farmacocinéticos, así como otros objetivos exploratorios traslacionales.

Análisis de la eficacia:

Se planificó un análisis intermedio y uno final de la SLEI.

- El análisis intermedio de la SLEI estaba previsto cuando se hubiera producido el 67% (~257) de los eventos de SLEI previstos en el análisis final, con un límite de notificación de la eficacia de $p < 0,0124$, que corresponde a una HR $\leq 0,732$. (Tabla 2).
- En cuanto a la tasa de SLEI a los 3 años, conforme al protocolo, se presupuso una mejoría del 6,5%, del 70% con Trastuzumab al 76,5% con TDM-1, basándose en los datos disponibles al comienzo del estudio.
- El análisis final de la SLEI tendría lugar cuando se hubieran producido ~384 eventos de SLEI.

Tabla 2: Resumen de los análisis planificados para el evento SLEI.

referencia: EPAR T-DM1

Analysis of IDFS	No. of events	Efficacy Stopping Boundary ^a	Estimated Timing ^b
Interim	257	$p < 0.0124$ or observed HR < 0.732	48 months
Final	384	$p < 0.0462$ or observed HR < 0.816	64 months

HR=hazard ratio; IDFS=invasive disease-free survival.

^a p-value will be based on 2-sided stratified log-rank test.

^b Time from the enrollment of first patient to data cutoff.

Se planificaron 3 análisis intermedios uno final de la supervivencia según la tabla siguiente (tabla 3).

Tabla 3. Resumen de los análisis planificados para la supervivencia global.

referencia: EPAR T-DM1

Analysis Of OS	No. of Events	Efficacy Stopping Boundary ^a	Estimated Timing ^b
Interim 1 (at interim IDFS)	150	$p < 0.0009$ or observed HR < 0.5826	48 months
Interim 2 (at final IDFS)	206	$p < 0.0053$ or observed HR < 0.6785	64 months
Interim 3	279	$p < 0.0184$ or observed HR < 0.754	88 months
Final	367	$p < 0.0435$ or observed HR < 0.8099	119 months
HR=hazard ratio; IDFS=invasive disease-free survival; OS=overall survival.			
^a p-value will be based on 2-sided stratified log-rank test.			
^b Time from the enrollment of first patient to data cutoff.			

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

En el estudio KATHERINE (B027938) se incluyeron 1486 pacientes, con una aleatorización 1:1 (n:743 pacientes en el grupo experimental de T-DM1 y n:743 pacientes en el grupo control de Trastuzumab) y con un seguimiento mediano en la población por intención de tratar de 41 meses en ambos grupos.

En general, los datos demográficos, las características basales de la enfermedad y los factores de estratificación estuvieron bien equilibrados entre los grupos de tratamiento (tabla 4).

Tabla 4: Demographic and baseline characteristics - Study KATHERINE

referencia: EPAR TDM-1

	Trastuzumab (N=743)	Trastuzumab Emtansine (N=743)
Hormone receptor status (IxRS)		
n	743	743
Negative (ER negative and PgR negative/unknown)	210 (28.3%)	213 (28.7%)
Positive (ER and/or PgR positive)	533 (71.7%)	530 (71.3%)
Hormone receptor status (eCRF)		
n	743	743
Negative (ER negative and PgR negative/unknown)	203 (27.3%)	209 (28.1%)
Positive (ER and/or PgR positive)	540 (72.7%)	534 (71.9%)
Preoperative HER2-directed therapy (IxRS)		
n	743	743
Trastuzumab only	600 (80.8%)	601 (80.9%)
Trastuzumab plus additional HER2	143 (19.2%)	142 (19.1%)
Preoperative HER2-directed therapy (eCRF)		
n	743	743
Trastuzumab only	596 (80.2%)	600 (80.8%)
Trastuzumab plus additional HER2	147 (19.8%)	143 (19.2%)
Preoperative Pertuzumab (eCRF)		
n	743	743
Received pertuzumab	139 (18.7%)	133 (17.9%)
Did not receive pertuzumab	604 (81.3%)	610 (82.1%)
Prior Anthracycline received		
n	743	743
Received prior anthracycline	564 (75.9%)	579 (77.9%)
Did not receive prior anthracycline	179 (24.1%)	164 (22.1%)
Menopausal Status at screening		
n	743	743
Pre menopausal	413 (55.6%)	399 (53.7%)
Post menopausal	330 (44.4%)	344 (46.3%)
ECOG Performance Status		
n	743	743
0	613 (82.5%)	597 (80.3%)
1	130 (17.5%)	146 (19.7%)
LVEF pre-chemotherapy		
n	573	597
Mean (SD)	64.31 (6.22)	63.93 (6.19)
Median	65.00	64.00
Quartiles	60.00 - 69.00	60.00 - 67.60
Range	46.0 - 85.0	46.0 - 86.0
LVEF at screening		
n	743	743
Mean (SD)	62.66 (6.02)	62.66 (5.85)
Median	62.00	62.00
Quartiles	59.00 - 66.57	59.00 - 66.00
Range	50.0 - 90.0	50.0 - 80.0
ECG at screening		
n	739	741
Normal	633 (85.7%)	619 (83.5%)
Abnormal, not clinically significant	105 (14.2%)	122 (16.5%)
Abnormal, clinically significant	1 (0.1%)	0

Program:
root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM/prod/program/t_dm.sas
Output:
root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM/prod/output/t_dm_IT.out
09NOV2018 17:27
Page 2 of 2
Abridged from t_dm_IT

En relación a las características basales, del total de pacientes incluidas, el 74,8% de las pacientes eran operables al diagnóstico, el 72,3% presentaban receptores hormonales positivos, un 46,4% tenía afectación ganglionar, el 77% de las pacientes recibieron tratamiento previo con antraciclinas y un 19,5% recibieron otro antiher2 además de trastuzumab como tratamiento neoadyuvante. Globalmente, un 18,3% (272 pacientes) recibió tratamiento neoadyuvante con pertuzumab y trastuzumab más quimioterapia.

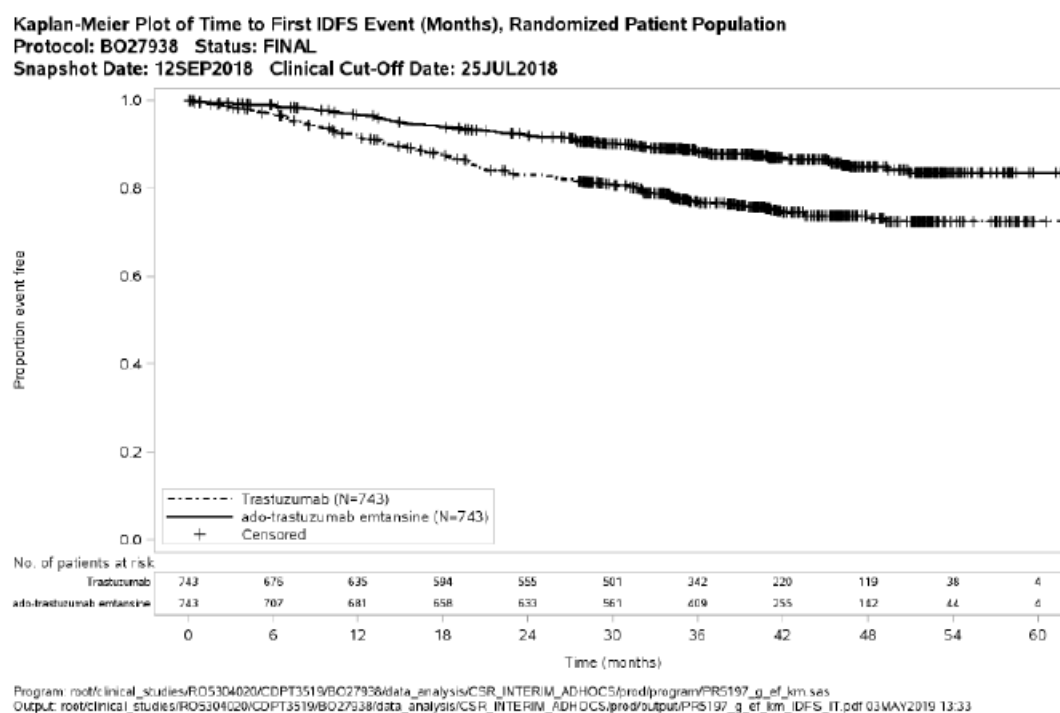
Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, se realizó el primer análisis intermedio de la SLEI después de 257 eventos. En ese momento, el estudio alcanzó su objetivo principal, demostrándose una reducción del riesgo de recaída o muerte del 50%, con una hazard ratio (HR) de 0.50 (95% IC, 0.39–0.64; P<0.0001) cuando se comparó con el

grupo control con trastuzumab solo (Figura 1). Por eso, este análisis se consideró el final para el objetivo principal del estudio.

El porcentaje estimado de pacientes que permanecían libres de enfermedad invasiva o muerte a los 3 años fue del 88.3% en la rama de T-DM1 y del 77.0% en la rama de trastuzumab asociándose a un incremento absoluto de SLEI a 3 años del 11,3%.

Figura 1. Kaplan-Meier de tiempo al primer evento SLEI (meses)

referencia: EPAR TDM-1



La recurrencia a distancia como primer evento IDFS aconteció en un 10.5% de pacientes en la rama de T-DM1 y en 15.9% en la rama de trastuzumab. Este primer análisis, mostró una tasa numéricamente más alta de recurrencia en el SNC como primer sitio de recaída en el brazo de TDM-1 (5,9%) vs. el de Trastuzumab (4,3%) siendo el riesgo acumulado de recurrencia del SNC similar en ambos brazos (6.1% en la rama de T-DM1 y 5.4% en la rama de trastuzumab).

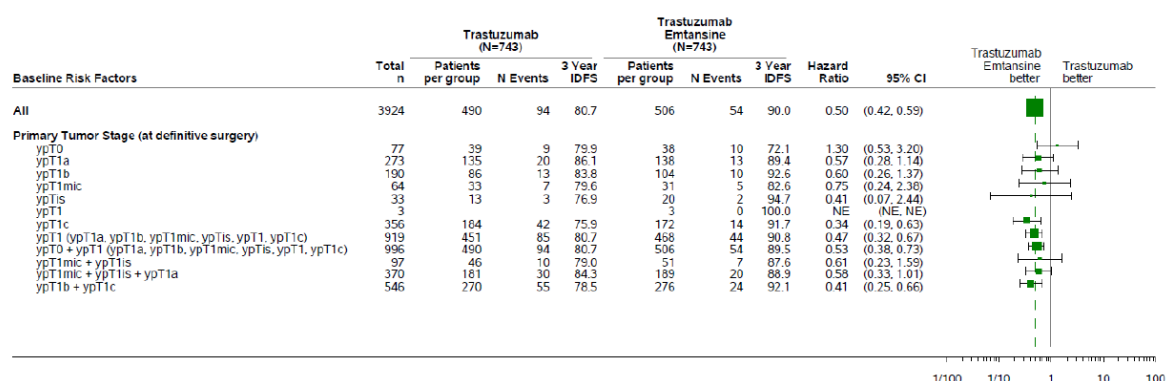
En el estudio planificado de los subgrupos se observó que el beneficio de T-DM1 fue independiente de la expresión de receptores hormonales, de la cantidad de enfermedad residual y de la terapia antiHER2 empleada en la neoadyuvancia (simple o doble bloqueo).

La magnitud del beneficio con TDM-1 fue consistente con independencia de que las pacientes recibieran tratamiento neoadyuvante con trastuzumab o pertuzumab y trastuzumab, con una reducción aproximada del 50% del riesgo de recidiva o muerte.

En un análisis exploratorio de las pacientes con enfermedad residual pequeña ypT1 ypNx (tabla 5) T-DM1 fue superior en evitar el evento IDFS (OR: 0.50; ic 95% 0.42-0.59). Además, el análisis exploratorio de 331 pacientes con enfermedad residual de 1 cm o menos y sin afectación ganglionar evidenció que un 10% de los pacientes en la rama de T-DM1 habían recaído frente a un 15.5% en la rama de trastuzumab (HR 0.60; IC 95% 0.33 -1.12).

Tabla 5: Forest Plot de IDFS en ypT1 ypNx
referencia : EPAR TDM-1

IDFS Forest Plot by Primary Tumor Stage, Randomized Patient Population
Protocol: BO27938 Status: FINAL
Snapshot Date: 12SEP2018 Clinical Cut-Off Date: 25JUL2018



Staging at definitive surgery refers to pathologic staging. The total n appears higher due to patients counted in multiple tumor stage categories.
Program: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOCs/prod/program/PR5652_g_ef_fp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM_ADHOCs/prod/output/PR5652_g_ef_fp_IDFS_IT.pdf 19JUN2019 8:09

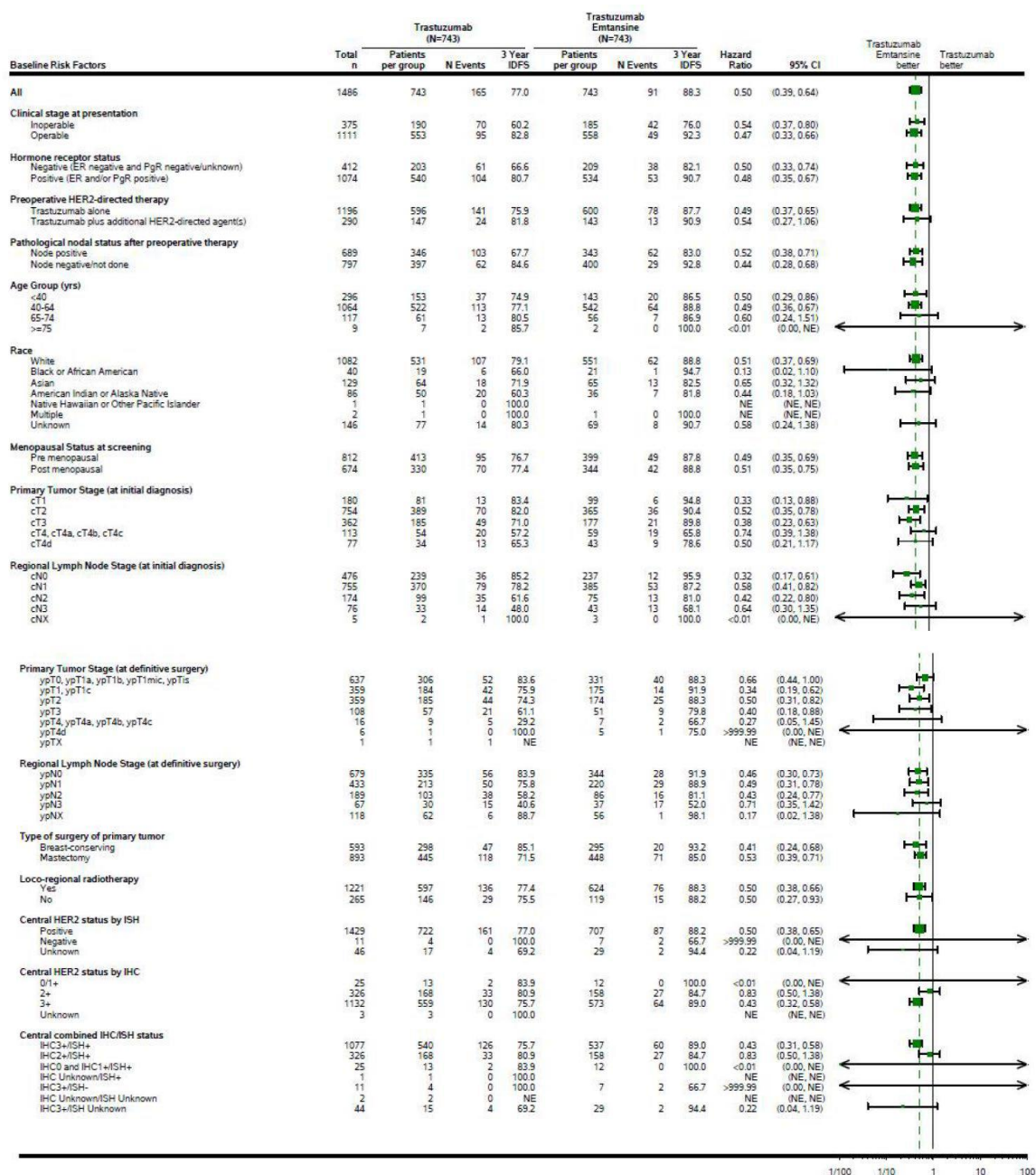
Por otra parte, en un análisis exploratorio, 77 pacientes incluidas en el estudio KATHERINE presentaban tumores pequeños (cT1c cN0) al diagnóstico; de éstos, 6 de las 32 pacientes que recibieron trastuzumab presentaron recaída frente a ninguna de las 45 pacientes que recibieron TDM-1. Estos datos sugieren que los pacientes con tumores pequeños (cT1c cN0) pueden tener enfermedad residual y beneficiarse del tratamiento con TDM-1.

La mayoría de las pacientes recibieron antraciclinas (77%) y el beneficio de T-DM1 fue independiente de la administración de antraciclinas (sin antraciclinas OR 0.43; ic 95% 0.22-0.82; con antraciclinas OR 0.51 ic 95% 0.38-0.67).

El resto de análisis por subgrupos se expone en la tabla siguiente (tabla 6).

Tabla 6: Forest Plot de IDFS por subgrupos (corte 25 de Julio 2018).

referencia : EPAR TDM-1



3 year KM represents the Kaplan-Meier estimate for IDFS at 3 years. Hazard ratio represents the hazard for patients randomized to trastuzumab emtrastine vs. patients randomized to trastuzumab.

Los resultados de las variables secundarias de eficacia se resumen en la tabla 8. En general, los resultados del análisis de las variables secundarias (SLEI según el criterio de la definición estandarizada STEEP, supervivencia libre de evento, intervalo libre de recurrencia a distancia) son consistentes con el análisis de la variable principal (SLEI).

Tabla 7: Resultados de eficacia (objetivos secundarios)

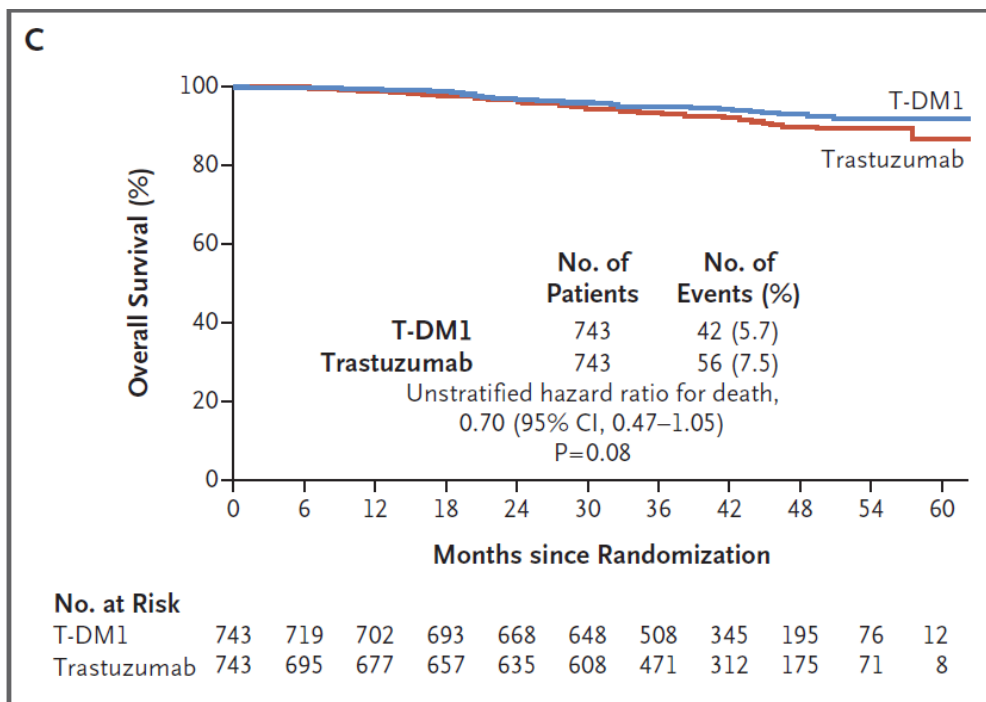
referencia: von Minckwitz G et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. NEJM 2019; 380:617-628 (including supplementary content)

End Point	Trastuzumab (n=743)	T-DM1 (n=743)
Invasive-disease-free survival (STEEP definition)		
Patients with an event— no. of patients (%)	167 (22.5)	95 (12.8)
3-year event-free rate—% (95% CI)	76.9 (73.7–80.1)	87.7 (85.2–90.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40–0.66)	
Disease-free survival		
Patients with an event— no. of patients (%)	167 (22.5)	98 (13.2)
3-year event-free rate—% (95% CI)	76.9 (73.6–80.1)	87.4 (84.9–89.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.41–0.68)	
Distant recurrence-free interval		
Patients with an event— no. of patients (%)	121 (16.3)	78 (10.5)
3-year event-free rate—% (95% CI)	83.0 (80.1–85.9)	89.7 (87.4–92.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.45–0.79)	
Overall survival		
Patients with an event— no. of patients (%)	56 (7.5)	42 (5.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.47–1.05)	
P-value (log-rank)‡	0.0848	

En el momento del primer análisis intermedio, 25 de Julio 2018 los datos de supervivencia global son inmaduros: 94.3% de pacientes vivas con T-DM1 frente a 92.5% con trastuzumab (HR 0.7 IC 95% 0.47-1.05, p: 0.0848).

Figura 2

referencia: von Minckwitz G et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. NEJM 2019; 380:617-628



No se detectaron diferencias notables (>10 o puntos) en las variables de calidad de vida relacionada con la salud entre los dos tratamientos (T-DM1 vs trastuzumab). T-DM1 fue bien tolerado, según las puntuaciones de los pacientes en las escalas de síntomas.

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

La validez del ensayo KATHERINE se fundamenta en la indicación de T-DM1 en adyuvancia para ofrecer una alternativa terapéutica que mejore el pronóstico en la población de pacientes con mayor riesgo (población que presentan enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante antiHER2 y cirugía). El diseño es correcto desde un punto de vista metodológico. La rama control, trastuzumab adyuvante, hubo representado el tratamiento estándar en el momento del estudio y por lo tanto era adecuada. La población incluida en el estudio es adecuada (tumores HER2+m excluyendo las pacientes con menor riesgo clínico al diagnóstico (cT1a-b N0).

La asignación aleatorizada 1:1 a los tratamientos del estudio, las dosis utilizadas de ambos fármacos, así como los criterios de estratificación seleccionados son razonables dentro de la práctica asistencial habitual. Las características demográficas, clínicas y patológicas estuvieron balanceadas de forma uniforme. El diseño estadístico y la variable

principal (IDFS) fue igualmente bien seleccionada. El estudio pudo demostrar de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante, el beneficio en lo que se refiere a IDFS (variable principal) en la población global del estudio y también en los diferentes subgrupos analizados: T-DM1 redujo el riesgo relativo de recaída o muerte en un 50% en pacientes con CMP HER2+ y enfermedad residual (HR= 0,50; IC95%: 0,39 a 0,64; $P<0,001$). A los 3 años, este beneficio se asoció con un incremento de la tasa de SLEI del 11,3% (88,3% vs 77%).

Desde el punto de vista de la utilidad práctica, los resultados serían directamente aplicables al contexto adyuvante en pacientes con CMP HER2+ y enfermedad residual tras la neoadyuvancia. Solo queda por contestar si esta nueva alternativa, T-DM1, es equivalente o superior a la que pudiera representar en la actualidad una alternativa, el tratamiento adyuvante con trastuzumab + pertuzumab, dado que esta combinación (trastuzumab + pertuzumab) no fue utilizada como rama control en estudio KATHERINE porque todavía no se tenían datos de su eficacia. Por lo tanto, teniendo en cuenta que 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, NICE) habrá pacientes subsidiarias de tratamiento adyuvante con Pertuzumab-Trastuzumab tras el tratamiento neoadyuvante y otras pacientes subsidiarias de tratamiento con T-DM1. Seleccionar una u otra opción deberá quedar al mejor criterio del Oncólogo Médico tratante.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de T-DM1 en la indicación de tratamiento adyuvante.

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

Guía ESMO

En pacientes con CMP HER2+ con enfermedad residual, se recomienda el tratamiento con T-DM1 tras el tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 y quimioterapia, (grado 1, nivel de evidencia A).

Figura 3:

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. doi: 10.1093/annonc/mdz189.

Special article

Annals of Oncology

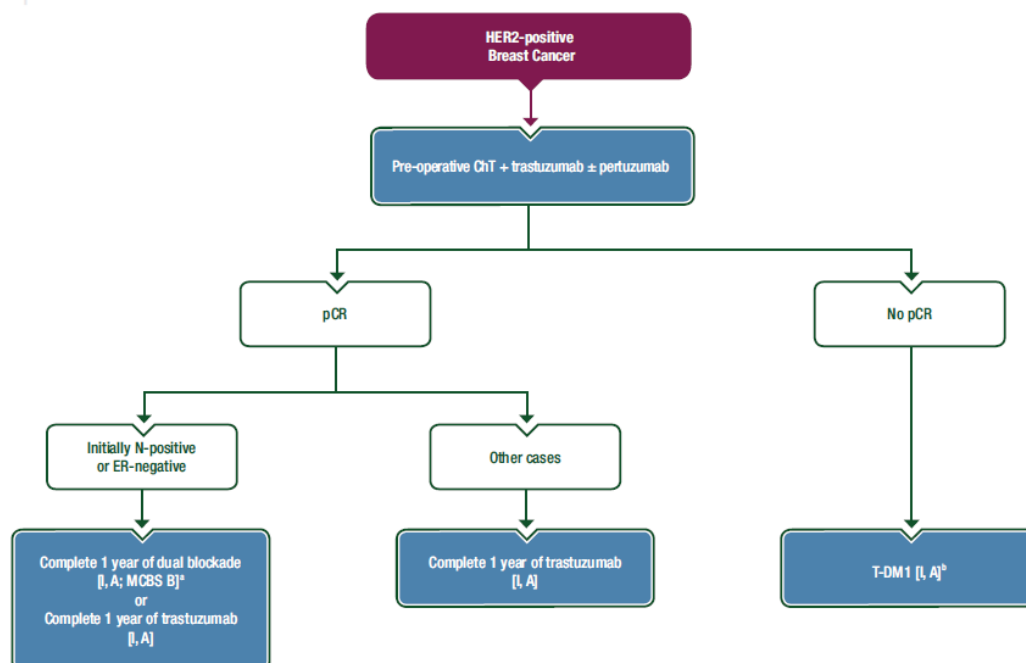


Figure 3. HER2-positive breast cancer treatment.

^aESMO-MCBS v1.1 scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

^bNot yet EMA-approved.

ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; ER, oestrogen receptor; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; N-positive, node-positive; pCR, pathological complete response; T-DM1, trastuzumab emtansine.

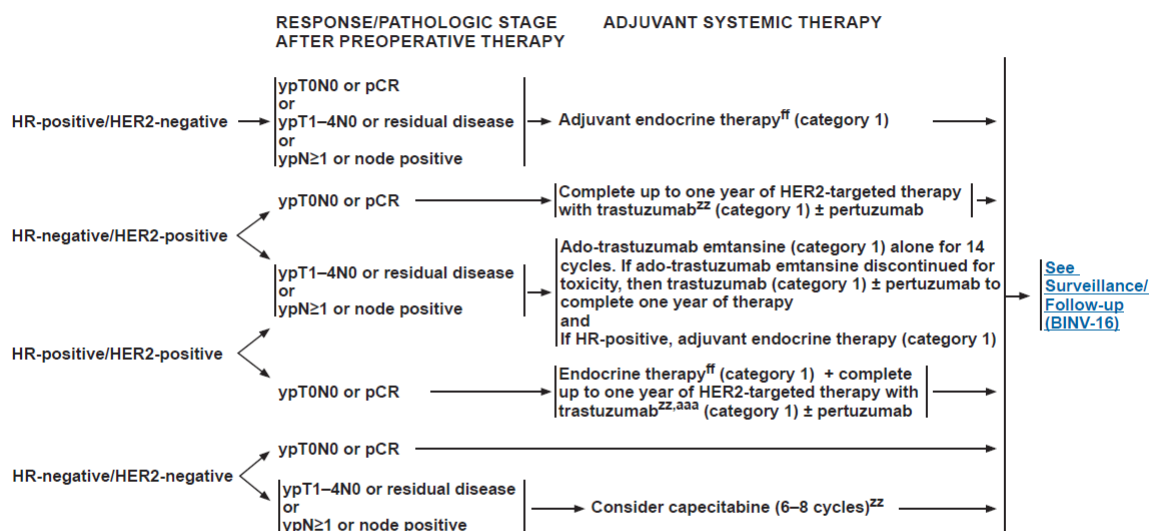
NCCN Guidelines. Breast cancer. Versión 3.2020 (March 06, 2020)

Se recomiendan T-DM1 durante 14 ciclos como tratamiento adyuvante del CMP HER2+ (Grado 1) si hay enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante, Si se suspende T-DM1 por toxicidad, entonces se puede administrar trastuzumab (Grado 1) ± pertuzumab hasta completar un año de tratamiento. Adicionalmente se añadirá terapia endocrina adyuvante si el tumor expresa receptores hormonales.

Figura 4: Gradishar W, Anderson B, et al. NCCN Clinical Practice Guideline: Breast Cancer.

50 Version 3.2020- March 06, 2020.

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY



^{ff} Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. Available data suggest that sequential or concurrent endocrine therapy with RT is acceptable. [See Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#) and [Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-L\)](#).

^{zz} If HER2-targeted therapy and/or endocrine therapy is indicated, it may be administered concurrently with radiation. If indicated, capecitabine should follow completion of RT.

^{aaa} Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2020, 03/06/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BINV-15

AGO Guidelines Breast. Versión 2019.1

Las directrices AGO recomiendan el uso de T-DM1 durante 14 ciclos como tratamiento adyuvante del CMP HER2+ con enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante previo (Nivel Evidencia Oxford 1b).

Guía St Gallen (Burstein 2019)

En mujeres con enfermedad residual, T-DM1 redujo el riesgo de recaída sustancialmente. Por ello, el panel recomienda el uso de T-DM1 tras tratamiento neoadyuvante con trastuzumab o trastuzumab y pertuzumab

Otras guías

No hay recomendación en la Guía de SEOM dado que su última actualización es anterior a la comunicación de los resultados del estudio KATHERINE.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Hasta la fecha, no hay regímenes adyuvantes específicos aprobados para pacientes con CMP HER2 + que no logran una respuesta completa, es decir, aquellos con enfermedad residual). El único fármaco que tiene esta indicación es T-DM1 y ha sido recientemente aprobado por la EMA para su uso en el tratamiento adyuvante de aquellas pacientes que no alcanzan pCR.

El tratamiento estándar antes de disponer de los datos del estudio Katherine se basaba en la administración de trastuzumab durante 18 ciclos independientemente del momento de la cirugía (con o sin neoadyuvancia). Más recientemente, se ha aprobado la combinación de pertuzumab y trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con alto riesgo de recaída. La integración del tratamiento adyuvante con Pertuzumab en las pacientes tratadas con Pertuzumab de forma neoadyuvante ha sido asumida directamente por las agencias reguladoras. Queda por contestar si esta nueva alternativa, T-DM1, es equivalente o superior a la que pudiera representar en la actualidad una alternativa, el tratamiento adyuvante con trastuzumab + pertuzumab, dado que esta combinación (trastuzumab + pertuzumab) no fue utilizada como rama control en estudio KATHERINE porque todavía no se tenían datos de su eficacia.

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

En el estudio KATHERINE hubo mayor incidencia de eventos tóxicos en el brazo de T-DM1. Hubo una mayor incidencia de las siguientes toxicidades en la rama de T-DM1:

- Hepatotoxicidad de cualquier grado (38% vs 11%). La mayoría fue hepatotoxicidad de G1-2. Los eventos hepatotóxicos de cualquier grado más comunes en el brazo de T-DM1 fueron aumentos de ASAT (28.4%), ALAT (23.1%), fosfatasa alcalina (8.2%), bilirrubina (6.6%) y GGT (3.6%).
- Trombopenia de cualquier grado (29% vs 2%). El 5,7% del grupo de TDM-1 presentaron trombopenia grado ≥ 3 . La trombopenia fue la reacción adversa más común que condujo a la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis.

- Neuropatía periférica (32% vs 17%). En la mayoría de los casos, esta neuropatía era atribuible a taxanos neoadyuvantes.
- Hemorragia (29% vs 10%). Las tasas de hemorragia de grado ≥ 3 fueron similares en los grupos de TDM-1 (0,4%) y trastuzumab (0,3%).
- Reacciones relacionadas con la perfusión (8% vs 3%).
- Toxicidad pulmonar asociada o no a radioterapia fue mayor con T-DM1 (3% vs 1%). Es decir, existe un pequeño mayor riesgo de toxicidad pulmonar cuando se administraron radioterapia y T-DM1 de forma concomitante. La mayoría de estos eventos resolvieron.
- Además, T-DM1 se asoció con mayor frecuencia a la aparición de síntomas típicamente relacionados con la quimioterapia, como náuseas, fatiga, boca seca/estomatitis/disgeusia, estreñimiento, neuropatía periférica y disminución del apetito.
- Sin embargo, hubo mayor número de eventos cardíacos con trastuzumab. Todos los eventos cardíacos Grado 3 (9 en el brazo de trastuzumab y 4 en el brazo de T-DM1) se resolvieron. La insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA III / IV) o la disminución asintomática de la FEVI $\geq 10\%$ fue más frecuente en el brazo de trastuzumab en comparación con el brazo de T-DM1. La recuperación de la FEVI se produjo en el 80% de los pacientes, sin diferencias considerables entre los brazos.

La mayoría de los pacientes en el brazo de trastuzumab (81.0%) completaron los 14 ciclos de tratamiento en comparación con el brazo de T-DM1 (71.4%). La mayoría de los pacientes que interrumpieron prematuramente T-DM1 lo hicieron debido a efectos adversos tóxicos: 133 (18%) en el brazo de T-DM1 frente a 15 (2%) en el brazo de trastuzumab. Las causas más frecuentes de interrupción de T-DM1 fueron trombopenia (4.2%) y hepatotoxicidad.

Las reacciones adversas más frecuentes de grado ≥ 3 comunicadas en el estudio KATHERINE (Tabla 9) en el brazo de T-DM1 fueron la disminución del número de plaquetas (5,7%) y la hipertensión (2%).

Tabla 8: Summary of Adverse Events in the Safety Population.

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122–131

Event	Trastuzumab Group (N = 720)	T-DM1 Group (N = 740)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade ≥ 3 adverse event	111 (15.4)	190 (25.7)
Adverse event leading to death†	0	1 (0.1)
Serious adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug‡	15 (2.1)	133 (18.0)
Grade ≥ 3 adverse event that occurred in $\geq 1\%$ of patients in either group		
Decreased platelet count	2 (0.3)	42 (5.7)
Hypertension	9 (1.2)	15 (2.0)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Decreased neutrophil count	5 (0.7)	9 (1.2)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

Hubo un total de 98 muertes en el estudio (5,7% en el brazo de T-DM1 frente a 7,8% en el brazo de Trastuzumab), que se debieron principalmente a la progresión del cáncer de mama.

4.5.2. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Solo 8.5% de las pacientes de intención de tratar tenían ≥ 65 años, lo que limita un análisis de seguridad específico en este subgrupo. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos graves o $\geq G3$ en ambos brazos no parece variar significativamente entre los subgrupos de edad.

No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes ≥ 75 años de edad debido a que existen pocos datos en este subgrupo.

Raza

8,7% de las pacientes del estudio KATHERINE eran asiáticas. Estas pacientes tuvieron mayor trombopenia con T-DM1 (50% vs 25% en no asiáticos).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con trastuzumab emtansina.

4.5.3. Contraindicaciones y otras precauciones

Hipersensibilidad a Trastuzumab emtansina o a alguno de sus excipientes.

4.5.4. Monitorización recomendada.

- Se recomienda comprobar los recuentos de plaquetas antes de administrar cada dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes que presenten trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y los pacientes que reciban anticoagulantes deben ser vigilados estrechamente. En caso de que trombopenia Grado ≥ 3 no se debe administrar T-DM1 hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).
- Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de administrar cada dosis.
- T-DM1 se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grado ≥ 3 ó 4 hasta que los síntomas se resuelvan a Grado ≤ 2 .
- Se deben evaluar periódicamente la función cardíaca. En caso de disfunción ventricular izquierda, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento.
- Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si se diagnostica neumonitis, a excepción de la neumonitis por radiación adyuvante.

4.6. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA

4.6.1. ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico

ESMO aún no ha emitido un informe para clasificar T-DM1 en adyuvancia según la escala que valora la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS).

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 ensayo clínico fase III, metodológicamente correcto y suficientemente potenciado para alcanzar su objetivo principal de buscar beneficio en la población de CMP HER2 con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante basada en taxanos y terapia antiHER2.

El estudio ha demostrado que T-DM1 aumenta el IDFS en esta población de forma estadísticamente significativa y clínicamente manejable, por lo que representa el nuevo estándar de tratamiento en estas pacientes con enfermedad residual. El beneficio de T-DM1 se alcanzo en todos los subgrupos clínicos, es decir, independientemente de la expresión de receptores hormonales, de la cantidad de enfermedad residual y de la terapia antiHER2 empleada en la neoadyuvancia (trastuzumab o trastuzumab + pertuzumab), así como independiente del tratamiento con antraciclinas dentro del esquema neoadyuvante. Es cierto que la población de pacientes que recibieron fue solo 20%, cuando actualmente la mayoría de los tumores > 2 cm y/o con afectación ganglionar axilar reciben tratamiento neoadyuvante basado en trastuzumab y pertuzumab. Por lo tanto quedaría por dilucidar si continuar con pertuzumab y trastuzumab adyuvante sería igualmente eficaz que TDM-1 en esta población.

En este estudio, el 18,3% de las pacientes recibieron la combinación de pertuzumab y trastuzumab como tratamiento neoadyuvante y dado que el beneficio de T-DM1 fue independiente de la terapia antiHER2 aplicada, se considera que la población incluida es lo suficientemente representativa para el uso de T-DM1 en la misma.

En un análisis exploratorio de las pacientes con enfermedad residual pequeña ypT1 ypNx T-DM1 fue superior para reducir el evento SLEI (HR: 0.50; IC 95% 0.42-0.59). Además, el análisis exploratorio de 331 pacientes con baja enfermedad residual (enfermedad residual ≤ 1 cm o menos y sin afectación ganglionar) evidenció que T-DM1 también era superior a trastuzumab en la reducción de T-DM1 (10% de los pacientes en la rama de T-DM1 habían recaído vs 15.5% en la rama de trastuzumab (HR 0.60; 95% IC 0.33 -1.12).

4.6.3. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales y categorización.

El informe EPAR de la EMA concluye que el riesgo global de recurrencia en aquellas pacientes con CM HER2+ en estadio precoz y enfermedad residual tras neoadyuvancia se reduce de forma significativa con T-DM1 en comparación con trastuzumab en todos los subgrupos. A pesar de este beneficio hay preocupación por el riesgo de recaída en el sistema nervioso central al no haberse detectado diferencias. Finalmente, el informe de CHMP concluye que, teniendo en cuenta los datos inmaduros en supervivencia global, es preciso un seguimiento estrecho para confirmar que no haya un efecto negativo de T-DM1 en la supervivencia global.

Tanto la EMA como la FDA han aprobado T-DM1 en cáncer de mama precoz HER2 positivo y enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y terapia anti HER2.

Diferentes guías clínicas recomiendan el uso de T-DM1 en esta indicación (NCCN, ST Gallen, AGO, ESMO).

4.6.4. Innovación en el marco de la indicación.

T-DM1 es el primer fármaco que se aprueba en cáncer de mama precoz HER2 positivo con enfermedad residual tras terapia neoadyuvante y cirugía. Esta nueva indicación responde a una necesidad médica no cubierta en una población de pacientes con alto riesgo de recurrencia tumoral.

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

Los resultados del primer análisis intermedio del ensayo KATHERINE sugieren que la enfermedad invasiva residual puede ser un biomarcador predictivo en CMP HER2 positivo ya que los pacientes tratados con T-DM1 presentaron un riesgo más bajo de recurrencia invasiva que aquellos que recibieron trastuzumab.

Más allá de la sobreexpresión de HER2, carecemos de biomarcadores que permitan identificar qué pacientes no se benefician de esta estrategia. El beneficio del T-DM1 fue independiente del estado del receptor hormonal (HR=0,48; IC del 95% 0,35, 0,67 en

receptor hormonal positivo y HR=0.50; IC del 95% 0,33, 0,74 para el receptor hormonal negativo)

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

A pesar de la mayor toxicidad de TDM-1 de cualquier grado (99% vs 93%) y de grado ≥ 3 (26% vs 15%) el impacto en la calidad de vida fue mínimo. T-DM1 fue bien tolerado, según las puntuaciones de los pacientes en las escalas de síntomas.

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

El mayor riesgo de recidiva tumoral en pacientes con CMP HER2+ que presentan enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante hacia necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que pudieran reducir este riesgo. La reducción de recurrencias tumorales tiene un impacto a las pacientes al incrementar la posibilidad de curación, así como una reducción de costes para el tratamiento de la enfermedad metastásica para el Sistema Nacional de Salud.

El tratamiento neoadyuvante consigue tasas de respuesta completa patológica en aproximadamente 60% de las pacientes. El resto (40%) representa las pacientes subsidiarias de beneficiarse de T-DM1 en esta indicación lo que significa que el impacto presupuestario es limitado y predecible.

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”.

T-DM1 reduce en un 50% el riesgo de recaída o muerte en pacientes con CMP HER2 positivo y enfermedad residual, este incremento es clínicamente significativo. T-DM1 presenta un perfil de seguridad menos favorable que trastuzumab si bien es clínicamente manejable. El balance beneficio-riesgo se considera muy favorable a la vista de la eficacia objetivada.

4.6.9. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad

La introducción de T-DM1 adyuvante reduce el riesgo de recurrencias de la enfermedad. Las pacientes que presenten una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con T-DM1 adyuvante, obviamente, no serían candidatas a recibir este fármaco como tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica.

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.

En el estudio KATHERINE, la mayoría de las pacientes completaron los 14 ciclos del tratamiento previsto. No hay datos que respalden una reducción de este número de ciclos de T-DM1 para lograr una eficacia similar.

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

- El tratamiento estándar antes de KATHERINE era trastuzumab neo/adyuvante. Posteriormente a KATHERINE se ha aprobado la combinación de pertuzumab y trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con alto riesgo de recaída y se ha integrado. Queda por contestar si esta nueva alternativa, T-DM1 adyuvante, es equivalente o superior a la alternativa de trastuzumab + pertuzumab adyuvante. Por otro lado, en los próximos meses dispondremos también de neratinib, un inhibidor irreversible Pan-HER, aprobado por EMA en el escenario adyuvante. La terapia extendida con neratinib, ha demostrado disminuir la SLEI frente a placebo en pacientes operadas con CMP tras haber recibido quimioterapia y 1 año de trastuzumab adyuvante. Por lo tanto, para una misma situación, dispondremos de 3 opciones terapéuticas que no han sido enfrentadas entre sí y que han mostrado beneficio en SLEI: TDM-1 adyuvante, pertuzumab adyuvante o terapia extendida con neratinib.
- La determinación centralizada de HER2 se hizo en la biopsia previa a la neoadyuvancia y sabemos que tras el tratamiento de quimioterapia y antiHER2 neoadyuvante, la enfermedad residual puede perder la sobreexpresión de HER2.

Uno de los retos es conocer el impacto que puede tener esta pérdida aparente de la sobreexpresión de HER2 tras el tratamiento neoadyuvante y si esta población obtendría beneficio de TDM-1 adyuvante. Aunque no era el propósito de este estudio, dado que se dispone de más de 2/3 de las muestras de la población incluida es posible que se pueda dilucidar al menos en parte esta cuestión.

- El análisis de seguridad en el subgrupo de edad ≥ 65 años fue limitado y no concluyente.
- Los datos de supervivencia son inmaduros. No se puede establecer si a largo plazo T-DM1 pudiera ser perjudicial en lo que se refiere a supervivencia.
- La infiltración linfocitaria, las firmas genómicas inmunes, o el subtipo intrínseco HER2-enriquecidos son biomarcadores establecidos para la sensibilidad a terapia antiHER2. Sería interesante conocer el papel de estos biomarcadores en las pacientes del estudio KATHERINE

5. CONCLUSIONES.

T-DM1 adyuvante viene a contestar una necesidad no cubierta de mejorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva en aquellas pacientes con cáncer de mama inicial HER2 que presentan enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante, terapia HER2 y cirugía.

T-DM1 ha sido aprobado por EMA y FDA; está recomendada en las principales guías clínicas de tratamiento de cáncer de mama inicial HER2+.

El beneficio de T-DM1 fue independiente de la expresión de receptores hormonales, de la cantidad de enfermedad residual y de la terapia antiHER2 empleada en la neoadyuvancia (trastuzumab o trastuzumab + pertuzumab). De manera exploratoria también se ha visto que las pacientes con baja enfermedad residual (yT1a-b yN0) también se benefician de T-DM1 adyuvante.

T-DM1 es más tóxico que trastuzumab, particularmente en trombopenia y hepatotoxicidad, si bien estos efectos tóxicos son reversibles y fácilmente manejables. El

balance beneficio-riesgo. El balance beneficio-riesgo se considera muy favorable a la vista de la eficacia objetivada.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación del uso de trastuzumab emtansina (T-DM1) en adyuvancia para las pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo que presentan enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y terapia anti HER2.

7. BIBLIOGRAFÍA

- AGO (German Gynecological Oncology Group). (2019). "Guidelines of the AGO Breast Committee." Disponible en: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2019/>
- Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019; 21: 18–30.
- Burstein H, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer. The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology. 2019;30:1674.
- 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(9938): 164-172.
- EPAR Kadcyla.
- Gradishar W, Anderson B, et al. NCCN Clinical Practice Guideline: Breast Cancer. Version 3.2020- March 06, 2020.
- Ficha técnica T-DM1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_es.pdf

- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, 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 early breast cancer. Eur J Cancer.2018; 89: 27-35.
- Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. ASCO 2019. P513
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011; 365: 1273-1283.
- SEOM. Las cifras del Cáncer en España. 2020. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer 2020.pdf>
- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. 2018. SABCS 2018 GS2-03.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122–131
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Honorarios por conferencias: Novartis, Lilly, Pfizer.
- Honorarios por asesoría: Novartis, Lilly, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Celgene, Roche-Genentech, Pierre Fabre, Eisai.
- Beca investigación: AstraZeneca.
- Soporte para asistencia a Congresos Médicos: Novartis, Roche-Genentech.