

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO

Título:

T-DM1 (Kadcyla®) en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano

23 de marzo de 2014

1.- RESUMEN

T-DM1 es un nuevo fármaco antineoplásico innovador, único y selectivo aprobado por la EMA para el tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2-positivo (HER2+). T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, 'Antibody-Drug Conjugate'), compuesto por el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab (Herceptin®), y por el agente citotóxico antimicrotúbulos, DM1, unidos mediante un enlace estable (1). Gracias a este innovador diseño, T-DM1 actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2-positivas y ejerce por un lado los mecanismos de acción propios de trastuzumab y por el otro lado el potente efecto citotóxico propio de DM1. La liberación selectiva de DM1 en la célula HER2 positiva causa que la toxicidad sistémica sea limitada, por lo que es un fármaco muy bien tolerado por la mayoría de pacientes.

Desde el punto de vista clínico, el 18-20% de los cánceres de mama metastásicos son HER2+, es decir, están caracterizados por una sobreexpresión y/o una amplificación del oncogén HER2. Antes del desarrollo de terapias específicas anti-HER2, el pronóstico de las pacientes con tumores HER2+ eran significativamente peor que el resto. Con el desarrollo de trastuzumab, el primer anticuerpo monoclonal anti-HER2 que fue aprobado en España en el año 2000, el mal pronóstico de cáncer de mama HER2+ en comparación con HER2 negativo se contra-restó (2). En el curso del año 2014 se ha aprobado además un segundo anticuerpo anti-HER2 denominado pertuzumab (Perjeta®), que prolonga adicionalmente la supervivencia global en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado HER2+ (3).

En cuanto al tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado HER2+, el único

tratamiento aprobado hasta la fecha era la combinación de quimioterapia con capecitabina más el inhibidor de la tirosina cinasa de HER2/EGFR lapatinib (Tyverb®), que fue superior al tratamiento con capecitabina sola en términos de supervivencia libre de progresión pero sin observarse diferencias significativas en supervivencia global (4).

Pese a estos importantes avances, desafortunadamente la enfermedad metastásica HER2+ sigue siendo incurable y es necesario encontrar nuevas terapias más eficaces y mejor toleradas.

En el estudio de registro de T-DM1 (denominado estudio EMILIA) se comparó el tratamiento con T-DM1 frente al tratamiento con lapatinib más capecitabina, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico HER2+, que habían sido tratados previamente con trastuzumab y un taxano (5). Las pacientes debían haber progresado durante o después del tratamiento más reciente para la enfermedad localmente avanzada, o metastásica, o durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la adyuvancia. El tratamiento con T-DM1 se asoció con:

1. Aumento de la supervivencia libre de progresión: 9.6 meses con T-DM1 vs. 6,4 meses con lapatinib más capecitabina ($P<0,001$; $HR=0,65$).
2. Aumento de supervivencia global: 30.9 meses con T-DM1 vs. 25.1 meses con lapatinib más capecitabina ($P<0,001$; $HR=0,68$).
3. Perfil de efectos secundarios mejor tolerado y retraso significativo en el tiempo hasta la progresión de los síntomas (mediana de 7,1 meses para T-DM1 vs 4,6 meses para lapatinib más capecitabina; $HR=0,796$; $P=0,012$).

Estos datos demuestran que T-DM1 es un avance muy relevante en el tratamiento del cáncer avanzado de mama HER2+, produciendo una mejoría en la supervivencia en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y un taxano. La magnitud del aumento de supervivencia es similar al obtenido con la incorporación de trastuzumab en primera línea hace 15 años o al que aporta la adición de pertuzumab en primera línea. Por todo ello, se recomienda el uso de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que haya progresado a trastuzumab y un taxano, tanto en una segunda línea como en las recidivas precoces, ocurridas durante o tras la finalización de la adyuvancia (≤ 6 meses) (6-10).

2.1- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

2.1.1- Nombre Genérico

T-DM1 (trastuzumab-emtansina)

2.1.2.- Nombre Comercial

Kadcycla®

2.1.3.- Estructura Química

T-DM1 (trastuzumab-emtansina) es un conjugado anticuerpo-fármaco, compuesto por el anticuerpo anti-HER2, Herceptin® (Trastuzumab), y el agente citotóxico antimicrotúbulos, DM1, unidos mediante un enlace estable. Emtansina representa el complejo enlace estable DM1.

2.1.4.- Indicación clínica evaluada

Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico HER2+ que hubieran recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Las pacientes debían haber recibido terapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber desarrollado una recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los primeros seis meses de haber recibido tratamiento adyuvante (5-10).

2.1.5.- Laboratorio

Roche Farma S.A.

2.1.6.- Grupo Terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, Código ATC: L01XC14.

2.1.7.- Vía de Administración

Vía intravenosa mediante perfusión.

2.1.8.- Tipo de Dispensación

Uso Hospitalario.

2.1.9.- Presentaciones y Precio

Viales de 100 mg and 160 mg.

2.2- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

2.2.1.- Mecanismo de Acción

T-DM1 es el primer conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) desarrollado específicamente para el tratamiento de cáncer de mama HER2+ (1,11). Consiste en una nueva clase de medicamento, el primer ADC, que se une de forma selectiva a las células neoplásicas HER2-positivas por la acción de trastuzumab, llevando por consiguiente el agente quimioterápico (DM1) directamente hasta el interior de dichas células neoplásicas.

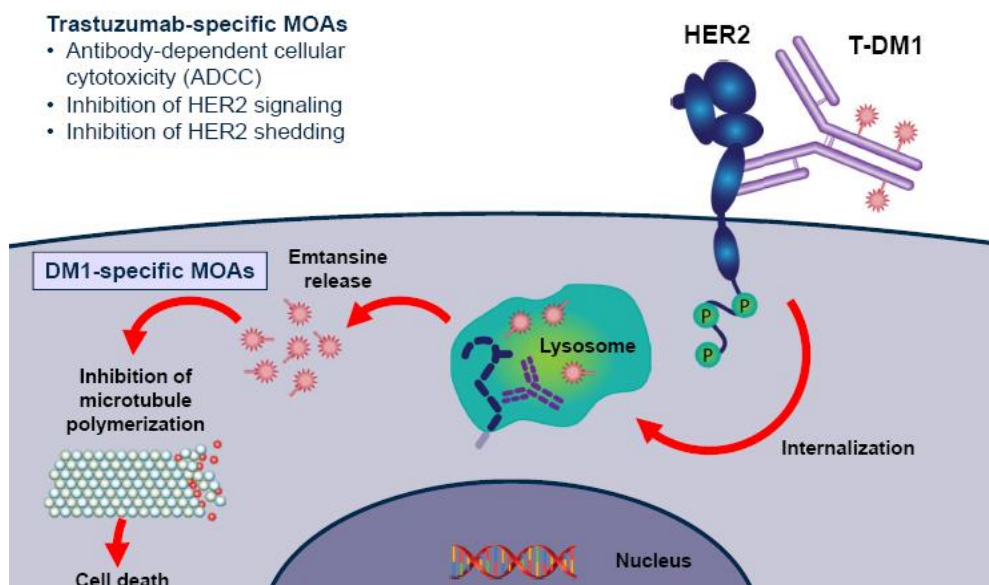
Los ADC son fármacos biológicos que contienen un anticuerpo monoclonal unido mediante un enlace covalente a un fármaco citotóxico por medio de un acoplador sintético. Estos agentes se han creado con la finalidad de aunar la potencia farmacológica de los citotóxicos con la de un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra un antígeno tumoral. El ADC está diseñado de tal forma que una vez llega a su célula diana libera el citotóxico en el interior de la misma. HER2 es un antígeno ideal dado que la cantidad de HER2 de las células que sobre-expresan este receptor es unas 100 veces superior que la cantidad de receptor de las células que no lo sobre-expresan, lo que causa un alto índice terapéutico.

T-DM1 (Figura 1) en concreto está compuesto por:

1. Trastuzumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva al subdominio IV del receptor HER2 en la superficie de las células tumorales, donde ejerce su actividad anti-HER2.
 2. Fármaco antimitótico (DM1): derivado de un potente fármaco antimitótico, maitansina, que inhibe la polimerización de la tubulina.
 3. Enlace estable tioéter no reducible, diseñado para permanecer estable en la circulación antes de penetrar en las células que sobreexpresan HER2.
- Emtansina representa el complejo enlace estable-DM1.

El mecanismo de acción dual de T-DM1 es novedoso y único, diferenciándose del mecanismo de acción de los otros agentes anti-HER2 disponibles (incluyendo trastuzumab) para el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo (1,11).

Figura 1. Mecanismo de acción dual de T-DM1: trastuzumab y DM1.



2.2.2.- Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación

La **FDA** aprobó T-DM1 el 22 de febrero de 2013, 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 (6).

La **EMA** aprobó T-DM1 el 15 de noviembre de 2013, 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 (7).

2.2.3.- Posología, forma de preparación y de administración

T-DM1 se administra en infusión intravenosa a una dosis de 3.6 mg/kg cada 3 semanas. La primera dosis se administra en 60 minutos y las siguientes, si no han ocurrido

reacciones previas, en 30 minutos. Se puede ajustar dosis en función de aparición de efectos secundarios (8).

2.2.4.- Farmacocinética

2.2.4.1.- Absorción

T-DM1 se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración. T-DM1 administrado a 3.6 mg/kg iv cada 3 semanas muestra una concentración sérica máxima (C_{max}) de 83.4 ($\pm$ 16.5) μ g/mL (7,12).

2.2.4.2.- Distribución

El volumen de distribución central de T-DM1 fue similar al volumen plasmático (3.13 L). Los valores de aclaramiento medio oscilaron entre 7 y 13 mL/día/kg, y la vida media terminal fue de aproximadamente 4 días. El volumen medio de distribución en la fase de meseta (*steady state*; V_{ss}) de T-DM1 administrado a 3.6 mg/kg cada 3 semanas osciló entre 28.4 mL/kg y 58.4 mL/kg en el primer ciclo, y entre 33.3 mL/kg y 43.6 mL/kg en la fase de meseta (7).

2.2.4.3.- 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 (7).

2.2.4.4.- 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 (CL_{cr} 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.

No se dispone de resultados de estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se está realizando un ensayo farmacocinético de T-DM1 en pacientes con fallo hepático leve o moderado (7).

2.3- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

2.3.1.- ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES E INFORMES DE LAS AGENCIAS EVALUADORAS

Ensayo fase III de registro (ensayo EMILIA)

El ensayo clínico de fase III aleatorizado, abierto e internacional, EMILIA, evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en comparación con la combinación de lapatinib más capecitabina, en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable HER2+ que habían sido tratadas previamente con trastuzumab y un taxano (5). En este ensayo clínico las pacientes fueron aleatorizadas en relación 1:1 a recibir la combinación de lapatinib con capecitabina (rama de control) o T-DM1 (rama experimental).

Las pacientes del estudio fueron estratificadas según la región geográfica (Estados Unidos, Europa Occidental u otros), el número de tratamientos previos para la enfermedad avanzada (0-1 vs >1), y la afectación visceral (metástasis viscerales vs no).

Los objetivos primarios del estudio fueron: Supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por un panel de revisores independientes; Supervivencia global (SG); Seguridad. La SLP fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o la muerte por cualquier causa. La SG fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La seguridad fue monitorizada por un Comité de monitorización independiente y un Comité de revisión cardiaca. Los objetivos secundarios fueron la SLP determinada por los propios investigadores, la tasa de respuesta global (TRG), la duración de respuesta y el tiempo hasta la progresión de los síntomas.

Las pacientes elegibles debían tener un buen estado general y funcional (PS=0-1), una progresión documentada de su cáncer de mama HER2+ (por IHQ3+ y/o FISH con ratio ≥ 2) durante o después del tratamiento más reciente para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o bien, durante el tratamiento adyuvante para la enfermedad localizada o en los primeros 6 meses desde la finalización del mismo, y haber sido tratadas previamente con trastuzumab y un taxano. Los principales criterios de exclusión del estudio

fueron la presencia de una neuropatía periférica de grado 3 o mayor, la presencia de metástasis sintomática en el sistema nervioso central (SNC) o que éstas hubiesen sido tratadas en los dos meses previos a la aleatorización, el antecedente personal de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, de arritmias cardíacas graves, de infarto agudo de miocardio (IAM) o de angina inestable en los 6 meses previos a la aleatorización.

Las pacientes de la rama de control fueron tratadas con la combinación de lapatinib (a la dosis de 1.250 mg/día vía oral de forma continua) más capecitabina (a la dosis de 1.000 mg/m²/12 horas vía oral durante los días 1 a 14 de cada 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las pacientes de la rama experimental fueron tratadas con T-DM1 a la dosis de 3.6 mg/Kg IV cada 21 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otros ensayos que apoyan la indicación y seguridad de T-DM1

Se han publicado dos ensayos fase II de T-DM1 en monoterapia, con el mismo esquema que en el ensayo pivotal EMILIA, que constatan la actividad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ tratadas previamente con otros regímenes anti-HER2 y quimioterapia. El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4258g, evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que hubieran progresado previamente a terapias anti-HER2 y quimioterapia (13). Un segundo ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4374g, evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que hubieran recibido previamente trastuzumab, lapatinib, un taxano, una antraciclina y capecitabina (14). Se presentan los resultados de eficacia y la seguridad en los apartados respectivos.

Existe además un amplio programa de desarrollo en distintas fases de la enfermedad metastásica y también del cáncer de mama precoz HER2+ (15,16).

Informes de las agencias reguladoras

Tanto la FDA como la EMA han aprobado T-DM1 en la indicación revisada en este documento (6,7).

2.3.2.- RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Resultados del ensayo fase III de registro (ensayo EMILIA)

En el estudio EMILIA se incluyó un total de 991 pacientes de Febrero de 2009 a Octubre de 2011, reclutados en 213 centros de 26 países; 496 pacientes fueron asignadas a recibir lapatinib más capecitabina (rama de control), y 495 a recibir T-DM1 (rama experimental) (5). Las características demográficas de las pacientes y de la enfermedad tumoral en el momento basal fueron similares entre las dos ramas. La mediana de edad en ambas ramas del estudio fue de 53 años, y las dos terceras partes de las pacientes en ambas ramas tenían afectación visceral. El 84% de las pacientes en ambas ramas habían recibido trastuzumab para la enfermedad metastásica y/o localizada, y el 16% restante sólo para la enfermedad localizada. Los tumores expresaban receptores hormonales en el 53% y el 57% de las pacientes en la rama control y experimental, respectivamente. La fecha del primer punto de corte para el análisis primario de la SLP fue el 14 de Enero de 2012, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 13 meses, y la fecha del punto de corte para el segundo análisis interino de la SG fue el 31 de Julio de 2012, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 19 meses.

A) Supervivencia libre de progresión: Objetivo primario del estudio.

El estudio EMILIA alcanzó uno de sus objetivos primarios en el momento del primer análisis (5). En el momento del análisis primario de la SLP (punto de corte 14 de Enero de 2012), se habían producido 569 eventos, con 304 eventos en la rama de lapatinib más capecitabina y 265 en la rama de T-DM1.

T-DM1 mejoró significativamente la SLP evaluada por un Comité de revisores independientes. Se constató una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 35% a favor del tratamiento con T-DM1 ($HR=0,65$; $IC_{95\%}$: 0,55-0,77; $P<0,001$), con un incremento significativo y clínicamente relevante de 3,2 meses en la mediana de SLP (pasando de 6,4 meses para la rama de control a 9,6 meses para la rama experimental con T-DM1), como se puede observar en la figura 2. El beneficio en la SLP obtenido con T-DM1 fue consistente en todos los subgrupos analizados (5,7).

B) Supervivencia global: Co-objetivo primario del estudio.

En el segundo análisis interino de la SG (punto de corte el 31 de Julio de 2012) con 331 muertes (149 en la rama de T-DM1 y 182 en la rama control), T-DM1 mejoró significativamente la mediana de SG y cruzó el límite de parada de O'Brien-Fleming predefinido en el protocolo (a partir de $HR=0,73$ y/o $P=0,0037$) (5). Se constató una

reducción significativa del riesgo relativo de muerte del 32% (0,68; IC95%: 0,55-0,85; $P<0,001$), con un incremento significativo y clínicamente relevante de 5,8 meses en la mediana de SG (de 25,1 meses para la rama de Control, lapatinib más capecitabina, a 30,9 meses para la rama Experimental, T-DM1) como se puede observar en la figura 3. La probabilidad de SG a 1 año fue del 85,2% (IC95%: 82,0-88,5) en la rama de T-DM1 y del 78,4% (IC95%: 74,6-82,3) en la rama de lapatinib más capecitabina, y la probabilidad de SG a 2 años fue del 64,7% (IC95%: 59,3-70,2), y del 51,8% (IC95%: 45,9- 57,7), respectivamente.

Figura 2. Objetivo primario: Supervivencia libre de progresión evaluada por un comité independiente.

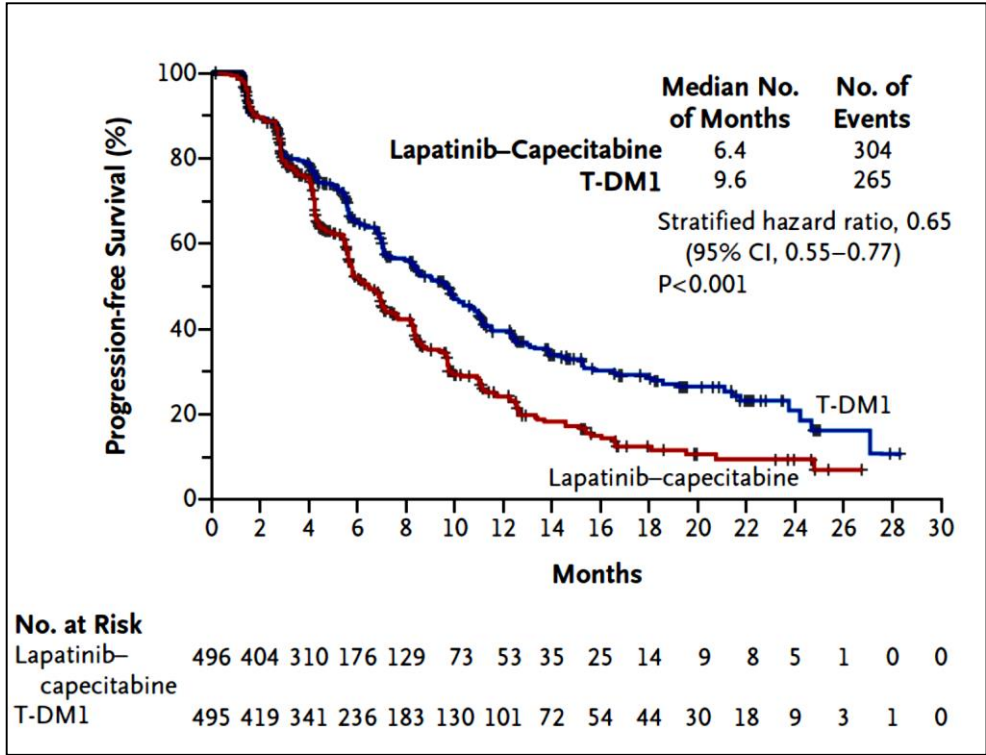
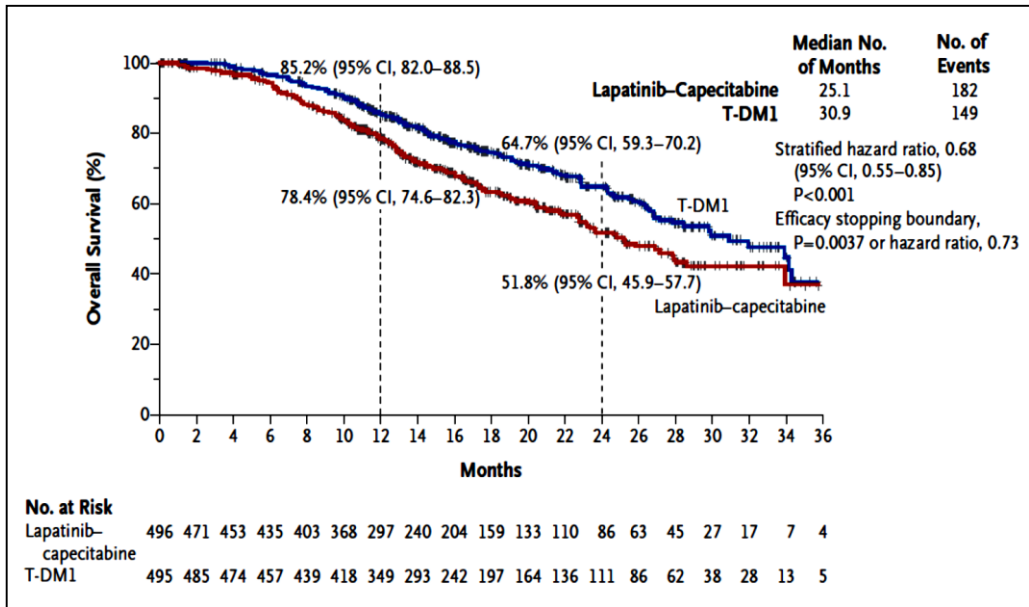


Figura 3: Co-objetivo primario de eficacia: supervivencia global.



C) Objetivos secundarios pre-especificados de eficacia.

La evaluación de la SLP por los propios investigadores el estudio reveló resultados similares a la evaluación independiente. Se constató una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 34% (0,66 (IC95%: 0,56-0,77; P<0,001) y con un incremento significativo y clínicamente relevante de 3,6 meses en la mediana de SLP, pasando de 5,8 meses para la rama de lapatinib más capecitabina a 9,4 meses para la rama de T-DM1 (5).

La tasa de respuestas global (TRG) fue 43,6% para la rama de T-DM1 vs 30,8% para la rama conrol, P<0,001), y la mediana de duración de respuesta fue 12,6 meses para la rama de T-DM1 vs 6,5 meses para la rama de lapatinib más capecitabina) (5).

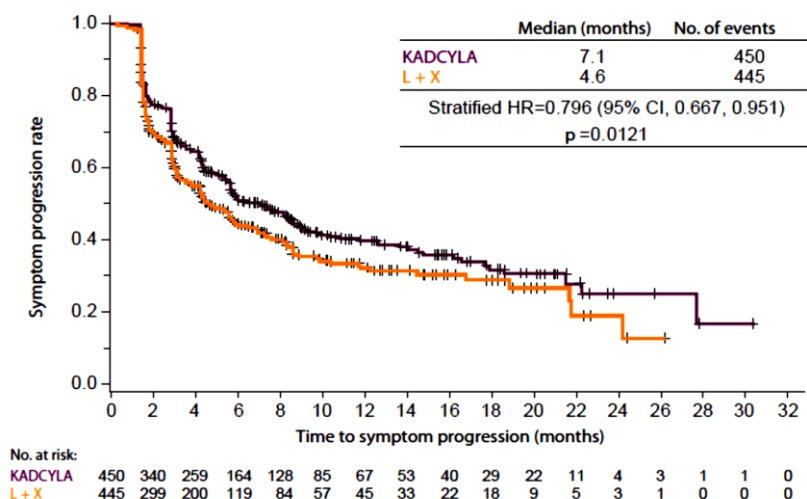
D) Calidad de Vida

El tiempo hasta la progresión de los síntomas fue definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer descenso de al menos 5 puntos con respecto a la puntuación inicial en la escala FACT-B/TOI, en las pacientes que tenían una puntuación basal y al menos una puntuación posterior (5,17). También se llevaron a cabo otros análisis exploratorios de la calidad de vida: cambios medios en la subescala del bienestar físico (PWB) del FACT-B entre las dos ramas del tratamiento con respecto al momento basal y la proporción de pacientes con síntomas de diarrea evaluado mediante la Escala de

Evaluación de la Diarrea (DAS).

En la rama de T-DM1 la mediana del tiempo hasta la progresión de los síntomas fue de 7,1 meses en comparación con los 4,6 meses de la rama de lapatinib más capecitabina (HR=0,796; IC95%: 0,667-0,951; P=0,0121; figura 4).

Figura 4. Tiempo hasta la progresión de los síntomas del estudio EMILIA.



En la subescala FACT-B/PWB (bienestar físico), hubo una mejoría clínicamente relevante en el ítem "preocupado por los efectos secundarios" en las pacientes de la rama de T-DM1 hasta la semana 24, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con la rama de capecitabina más lapatinib. El número de pacientes que notificaron síntomas de diarrea aumentó durante el tratamiento en la rama de lapatinib más capecitabina, mientras que se mantuvo cerca de los niveles basales en la rama de T-DM1 hasta el ciclo 8.

Resultados de eficacia de ensayo fase II en población pretratada

Se presentan resultados de eficacia de dos ensayos fase II llevados a cabo en poblaciones muy extensamente pre-tratadas en comparación con la población del ensayo pivotal EMILIA.

El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4258g, que evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que hubieran progresado previamente a terapias anti-HER2 y quimioterapia demostró los siguientes datos (13):

- La tasa de respuestas objetivas fue del 25,9% según la evaluación de los revisores independientes en el conjunto global de las pacientes del estudio, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,6 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue del 37,5% según la evaluación llevada a cabo por los propios investigadores.
- En el subgrupo de pacientes que habían abandonado el tratamiento previo con trastuzumab más quimioterapia por progresión de la enfermedad, la tasa de respuestas objetivas fue del 28,0%.
- En el subgrupo de pacientes tratadas previamente con lapatinib la tasa de respuestas objetivas fue del 24,2% según la revisión independiente.
- La tasa de respuestas objetivas fue mayor en las pacientes con el estado HER2-positivo confirmado de forma centralizada en comparación con las pacientes con el estado HER2-negativo (33,8% vs 4,8%), así como la supervivencia libre de progresión (mediana de 8,2 meses vs 2,6 meses).

El ensayo clínico de fase II de una sola rama, TDM4374g, que evaluó la eficacia y la seguridad de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que hubieran recibido previamente trastuzumab, lapatinib, un taxano, una antraciclina y capecitabina demostró los siguientes datos (14):

- La tasa de respuestas objetivas fue del 34,5% según la evaluación de revisores independientes en el conjunto global de las pacientes del estudio, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,9 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue del 32,7% según la evaluación llevada a cabo por los propios investigadores, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5 meses.
- La tasa de respuestas objetivas fue mayor en las pacientes con el estado HER2-positivo confirmado de forma centralizada en comparación con las pacientes con el estado HER2-negativo (41,3% vs 20%), así como la supervivencia libre de progresión (mediana de 7,3 meses vs 2,8 meses).

2.3.3.- EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ENSAYOS Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

La utilidad práctica de los resultados es inmediata una vez se apruebe y financie el fármaco, dado que T-DM1 en la indicación estudiada supera por criterios de eficacia, tolerancia y calidad de vida a la opción estándar previa utilizada en el brazo control (lapatinib y capecitabina). El diseño estadístico del estudio es adecuado, y el análisis de subgrupos es consistente con beneficio en todos los subgrupos (5-10). La superioridad se establece con robustez estadística en todos los objetivos de eficacia primarios (supervivencia global, supervivencia libre de progresión evaluada por un comité independiente) y secundarios (supervivencia libre de progresión evaluada por investigadores y tasa de respuestas objetivas), y por un perfil de tolerancia clínicamente superior para los pacientes, acompañado de una mejor calidad de vida. Además, de las diferencias estadísticas, la magnitud clínica del beneficio es importante, por lo que el tratamiento con T-DM1 es un avance muy significativo para las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ tratadas previamente con trastuzumab y un taxano.

2.3.4.- REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS Y SUS CONCLUSIONES

No se han identificado Revisiones sistemáticas sobre la eficacia de T-DM1 en su indicación aprobada.

2.3.5.- GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y EVALUACIÓN DE OTRAS FUENTES SECUNDARIAS

National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 1.2014

Opción preferida en segunda Línea de tratamiento para cáncer de mama metastásico HER2+: T-DM1 3.6 mg/kg iv cada 3 semanas (9).

Guidelines of the AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Breast Committee. Diagnosis of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. V1. 2014 (Directrices de la Sociedad Alemana)

Recomienda T-DM1 como la opción con mayor nivel de evidencia (nivel A) en segunda línea de cáncer de mama metastásico HER2+, y como opción en el tratamiento de recurrencias dentro de los primeros seis meses de terapia adyuvante con trastuzumab y un taxano (nivel B) (10).

2.4- CARACTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTROS MEDICAMENTOS EN LA MISMA INDICACIÓN

La única opción de tratamiento aprobada previamente en segunda línea del cáncer de mama avanzado HER2+ es la combinación de lapatinib y capecitabina (4). Dado que esta combinación fue el grupo control del ensayo de registro de T-DM1 (EMILIA), la comparación se ha detallado en los apartados respectivos de este informe. En esencia, T-DM1 es superior en eficacia, tolerancia y calidad de vida, y no se identifica ningún subgrupo en el que lapatinib/capecitabina sea una alternativa mejor.

La combinación de lapatinib más capecitabina (respecto a capecitabina sola) aumentó la mediana de la SLP (8,4 meses vs 4,1 meses; HR= 0,47; IC95%: 0,33-0,67; P<0,001), el tiempo hasta progresión con un (HR de 0,57 (IC95%: 0,43-0,77; P<0,001; con medianas de THP de 6,2 meses para la combinación y de 4,3 meses para la rama de la Capecitabina sola), la TRG fue del 23,7% para la rama de la combinación, en comparación con el 13,9% en la rama de Control (P=0,017); y la tasa de beneficio clínico (TBC) fue del 29,3% con

lapatinib y capecitabina, en comparación con el 17,4% en la rama de capecitabina sola ($P=0,008$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en términos de SG (HR para la muerte de 0,87 (IC95%: 0,70-1,08; $P=0,206$) en la población con intención de tratar (ITT), con medianas de SG de 75 semanas en la rama de lapatinib/capecitabina y de 64,7 semanas en la rama de capecitabina. Los EAs más frecuentes fueron la diarrea, el síndrome mano-pie, las náuseas, la fatiga, los vómitos y el rash. La diarrea y el rash ocurrieron con una mayor frecuencia en la rama de la combinación de lapatinib con capecitabina.

A pesar de que la única opción terapéutica con indicación autorizada por las agencias regulatorias ha sido lapatinib y capecitabina, hay otras opciones recomendadas por diversas guías clínicas internacionales con trastuzumab más capecitabina, trastuzumab más lapatinib, o trastuzumab más otros agentes citostáticos (por ejemplo vinorelbina) (9,10,18,19). Ninguna de estas opciones ha sido comparada con T-DM1 o con lapatinib/capecitabina.

Recientemente se ha comunicado los resultados del **estudio TH3RESA**, un estudio randomizado y abierto que compara T-DM1 con otros tratamientos en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo avanzado (metastásico o localmente recurrente no resecable) que hubieran recibido al menos dos tratamientos iniciales que incluyeran Trastuzumab, Lapatinib y un Taxano. Los objetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador y la supervivencia global. Los secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva y seguridad. Los datos presentados en el European Cancer Conference 2013, mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de TDM-1 (6.2 meses) frente a las terapias convencionales de trastuzumab, lapatinib o quimioterapia (3.3 meses; HR 0.528, IC 95% 0.422-0.661, $p<0.0001$)(20).

2.5- APLICABILIDAD Y RELEVANCIA CLÍNICA

2.5.1.- Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La Food & Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han evaluado la eficacia y seguridad clínica de T-DM1, y recomiendan su uso en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante, irresecable o metastásico, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano. Las dos agencias recomiendan el tratamiento con T-DM1 como agente único a la población representada en el estudio EMILIA, y no recomiendan ni sugieren limitaciones

de la población que puede beneficiarse del tratamiento (6-8).

2.5.2.- Categorización

Se recomienda el uso de T-DM1 en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que haya progresado a trastuzumab y un taxano, tanto en una segunda línea como en las recidivas precoces, ocurridas durante o tras la finalización de la adyuvancia (≤ 6 meses) (6-8). Los pacientes no deben presentar ninguna contraindicación al tratamiento (p.ej. FEVI < 50%)

2.5.3.- Innovación

- 1.- T-DM1 es el primer conjugado fármaco-anticuerpo que aúna dos fármacos, trastuzumab y DM1, y resulta en la acción y liberación selectiva de los mismos en las células que sobre-expresan HER2 (1,11).
- 2.- Los datos de eficacia de T-DM1 frente a lapatinib/capecitabina en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y un taxano son los mejores publicados hasta la fecha, y se asocia a una supervivencia global de 30.1 meses en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y un taxano (5).
- 3.- El mecanismo de acción único de T-DM1 permite administrar quimioterapia sin causar los efectos secundarios tradicionales de la misma, gracias a la liberación intracelular de DM1. Los cuestionarios de calidad de vida confirman esta observación (5,17).

2.5.4.- Presencia o no de biomarcador asociado

T-DM1 actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2-positivas, lo cual acontece en el 18-20% de los cánceres de mama metastásicos. Por lo tanto, es un fármaco limitado en su uso a este subgrupo de pacientes.

Con el objetivo de intentar todavía más conocer el subgrupo de pacientes que puedan beneficiarse en una mayor magnitud, el estudio EMILIA llevó a cabo análisis exhaustivo de biomarcadores tisulares. Los resultados presentados hasta la fecha muestran que ninguno de los biomarcadores estudiados (EGFR, HER3, mutaciones de PIK3CA, nivel de expresión de HER2 mRNA) detecta subgrupos moleculares de pacientes que no se benefician de T-DM1 frente a lapatinib y capecitabina (21).

2.5.5.- Impacto desde un punto de vista médico

T-DM1 es con diferencia la mejor opción terapéutica en términos de eficacia, tolerancia y calidad de vida en la población estudiada en el ensayo EMILIA. Aumenta significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, con buena

tolerancia clínica. Esto es muy relevante para la práctica clínica, puesto que es la primera vez que un ensayo de registro demuestra un beneficio de supervivencia frente a terapia estándar en el tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+ en segunda línea. Además, aumenta significativamente la tasa de respuestas y la duración de las mismas.

2.5.6.- Coste oportunidad desde una vertiente clínica

La estimación del número de pacientes candidatas a recibir T-DM1 es muy difícil puesto que no disponemos de datos propios basados en registros de tumores en nuestro país. Podemos hacer una estimación, con riesgo importante de error, considerando que en España hay unas 20.000 pacientes nuevas anuales con cáncer de mama, de las cuales 3.600 (18%) serán HER2+. De ellas, el 10% (360) serán metastásicas al diagnóstico si se hace un buen estudio de extensión; de las operables, y al menos el 10-15% recaerán pese a trastuzumab adyuvante (324-486), lo que haría un total de 684-846 pacientes metastásicas nuevas por año en todo el país. Este sería el techo actual del grupo candidato a tratamiento anti-HER2 en primera línea. Quizás un 20-25% cuando progresen a una primera línea no estén en condiciones de recibir una segunda línea de tratamiento, si bien las contraindicaciones a T-DM1 son muy pocas. En definitiva, en España puede haber al año actualmente unas 550-630 pacientes nuevas candidatas a recibir T-DM1 en una segunda línea o si progresan durante la adyuvancia o presentan una recidiva precoz.

2.6- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

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

Se he realizado un análisis de seguridad integrado que incluye datos de 882 pacientes tratados en alguno de los seis ensayos con T-DM1 como agente único según el esquema de 3.6 mg/kg intravenoso cada 3 semanas (22).

El perfil de seguridad fue consistente en los distintos estudios, siendo los efectos adversos grado ≥ 3 reportados con más frecuencia la trombocitopenia (10.2%) y elevación de AST (4.1%). Hay que destacar que la mayoría de estos efectos adversos son de laboratorio, generalmente con poca o nula repercusión clínica. Es de notar también que T-DM1 no causa alopecia. Nos centraremos en 3 AEs de especial interés:

1) Trombocitopenia: La mayoría de eventos de trombocitopenia fueron grado 1/2. Seis (0.7%) pacientes presentaron trombocitopenia grado 3/4 y eventos hemorrágicos grado

3/4, pero no estuvieron asociados en el tiempo. Si bien la mayoría de casos con trombocitopenia grado ≥ 3 no se recuperaron de manera completa hasta valores basales, en prácticamente todos los casos se recuperaron a un nivel $\leq$ grado 2, que permitió continuar con el tratamiento con T-DM1.

2) Transaminitis: los aumentos de transaminasas fueron generalmente transitorios, y los pacientes podían mayoritariamente seguir con T-DM1 a la misma dosis o con una reducción de dosis. Hubo tres casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) entre los 882 pacientes expuestos a T-DM1 como agente único. La HNR debe considerarse si se desarrolla hipertensión portal sin cirrosis.

3) Disfunción cardíaca: fue infrecuente (1.5%), y la mayoría de pacientes (11 de 13) experimentaron eventos grado 1/2. Los dos eventos resiente fueron una reducción grade 3 de la fracción de eyección. Hubo 4 pacientes (0.5%) con una FEVI post-basal $< 40\%$, y 16 (1.8%) pacientes tuvieron una caída de la FEVI ≥ 15 puntos porcentuales desde el FEVI basal hasta una caída a menos del 50%. Un total de 3 (0.3%) pacientes discontinuaron T-DM1 debido a alteraciones cardíacas (1 fibrilación auricular, 1 disfunción ventrículo izquierdo, 1 reducción de fracción de eyección).

2.6.2.- Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Nos centraremos en la seguridad comparativa de T-DM1, frente al brazo control de lapatinib/capecitabina del ensayo EMILIA (5). De manera muy conceptual, podemos establecer que los efectos secundarios grado 3 o 4 más relevantes y propios de T-DM1 son alteraciones de laboratorio (plaquetopenia y transaminitis) generalmente controlables con ajustes de dosis del fármaco. En cambio, raramente produce los efectos secundarios grado 3 o 4 del brazo control del ensayo EMILIA (lapatinib y capecitabina), que son clínicamente percibidos por los pacientes (diarrea y eritrodisestesia palmo-plantar). En total en la rama de T-DM1 29 pacientes (5,9%) tuvieron que abandonar el tratamiento debido a un EA, en comparación con las 52 pacientes (10,7%) en la rama control.

Los EAs de cualquier grado más frecuentes en la rama de T-DM1 ($\geq 20\%$ de las pacientes) fueron las náuseas, la fatiga, la trombocitopenia, la cefalea, el estreñimiento, la diarrea, la elevación de AST, la anorexia y la epistaxis; mientras que en la rama de lapatinib más capecitabina los EAs de cualquier grado más frecuentes ($\geq 20\%$ de las pacientes) fueron la diarrea, el síndrome mano-pie, las náuseas, los vómitos, la fatiga y el rash.

En la rama de lapatinib más capecitabina la incidencia de diarrea y síndrome mano-pie de grado 3-4 fue del 20,7% y 16,4%, respectivamente, siendo los dos EAs graves más frecuentes en dicha rama de tratamiento. Mientras que en la rama de T-DM1 los EAs de grado 3/4 más frecuentes fueron la trombocitopenia (12,9%) y la elevación de AST (4,3%) y de ALT (2,9%).

En la rama de T-DM1 para la mayoría de las pacientes el primer episodio de trombocitopenia de grado 3-4 fue notificado durante los dos primeros ciclos del tratamiento. Con las reducciones de dosis previstas en el protocolo, la mayoría de estas pacientes pudieron continuar el tratamiento, y sólo diez pacientes (2%) tuvieron que abandonar el tratamiento debido a la trombocitopenia. La incidencia global de eventos hemorrágicos fue mayor en la rama de T-DM1 en comparación con la rama de lapatinib más capecitabina (29,8% vs. 15,8%). Sin embargo, la tasa de eventos hemorrágicos de grado 3-4 fue baja en las dos ramas del estudio (1,4% con T-DM1 vs 0,8% con lapatinib más capecitabina). El único evento hemorrágico de grado 4 fue una hemorragia digestiva en una paciente tratada con T-DM1, cuyas cifras plaquetarias estaban dentro del rango de la normalidad. Con las reducciones de dosis de T-DM1, la mayoría de las pacientes con elevaciones de los niveles AST y de ALT de grado 3-4 pudieron continuar el tratamiento. Sólo tres pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento debido a una elevación de los niveles de AST de grado 3; y ninguna de las pacientes tratadas con T-DM1 cumplió con los criterios de daño hepático inducido por fármacos.

En la mayoría de las pacientes la FEVI se mantuvo por encima del 45% durante el estudio (97,1% de las pacientes de la rama de T-DM1 vs 93,0% de las pacientes de la rama de lapatinib más capecitabina).

2.6.3.- Poblaciones especiales

Debe confirmarse que la función cardiológica de los pacientes es adecuada antes de iniciar el tratamiento con T-DM1 (6-8). No se ha estudiado la eficacia y seguridad del tratamiento con T-DM1 en pacientes con FEVI basal < 50%.

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la exposición al tratamiento con T-DM1.

Ver apartado de farmacocinética para poblaciones con alteración función renal o hepática

3- CONCLUSIONES

T-DM1 es el nuevo estándar de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+, previamente tratadas con trastuzumab y un taxano (5-10). El nivel de evidencia se sustenta en los resultados un ensayo randomizado fase III, y en varios estudios fase II que avalan adicionalmente la actividad y seguridad del fármaco. Estos resultados son un gran avance terapéutico, con incremento de supervivencia global significativo, fruto de una innovación que cristaliza en el primer conjugado fármaco-anticuerpo diseñado para el tratamiento del cáncer de mama HER2+.

5- RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación y financiación de T-DM1 en el tratamiento del cáncer de mama HER2+, según la aprobación de la EMA (7,8). Los criterios clínicos para el tratamiento con T-DM1 (Kadcyla®) son los siguientes:

- Cáncer de mama localmente recurrente irresecable o metastásico
- HER2+ (definido mediante inmunohistoquímica o FISH/CISH)
- Buen estado general (ECOG 0 o 1)
- Función cardíaca adecuada (FEVI $\geq 50\%$)
- Tratamiento previo con trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación, o bien, haber recibido tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado o recidiva durante o dentro de los primeros seis meses de la terapia adyuvante.
- Debe ser prescrito y controlarse por un especialista en cáncer con la suficiente experiencia en el tratamiento médico de esta enfermedad.
- La administración del fármaco debe llevarse a cabo en ámbito Hospitalario

En este momento, y con la información disponible, T-DM1 no se considera un tratamiento apropiado en los siguientes casos:

- Función cardíaca insuficiente
- Estado general del paciente no aceptable
- Primera línea de tratamiento en recaídas al tratamiento en adyuvancia en un periodo superior a los 6 meses.

No hay subgrupos clínicos que justifiquen la exclusión del beneficio terapéutico asociado al tratamiento con T-DM1.

6- BIBLIOGRAFÍA

1. LoRusso PM, et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. Clin Cancer Res 2011;17:6437-6447.
2. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344:783-92.
3. Baselga J. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:109-19.
4. Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-2743.
5. Verma S, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-1791.
6. Food & Drug Administration & Center for Drug Evaluation and Research, Kadcyla® Report Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf
7. European Public Assessment Report for Kadcyla®; issued by European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/00238.
8. Ficha técnica T-DM1. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/002389/WC500158593.pdf
9. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 1.2014 – Invasive Cancer. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
10. Guidelines of the AGO Breast Committee. Diagnosis of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. V1.2014
11. Junttila TT, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;128:347-356.
12. Krop IE, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:2698-2704.
13. Burris HA, 3rd, et al. A Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. J Clin Oncol, 2011;29:398-405

14. Krop IE, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*, 2012;30:3234-3241.
15. Hurvitz SA, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2013;31:1157-1163.
16. Verma S, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist*. 2013;18:1153-66
17. Welslau M, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120:642-51
18. von Minckwitz G, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*, 2009;27:1999-2006.
19. Blackwell KL, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2585-92
20. Wildiers H, et al. T-DM1 for HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Primary results from TH3RESA, a phase 3 study of T-DM1 vs treatment of physician's choice. European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO). Abstract LBA15. Presented September 28, 2013.
21. Baselga J. et al. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in EMILIA, a phase 3 study of T-DM1 in HER2 positive metastatic breast cancer. *Proc AACR* 2013.
22. Dieras V. et al. T-DM1 in HER2 positive metastatic breast cancer: Pooled safety analysis. *Proc San Antonio Breast Cancer Meeting* 2013.

7- DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha sido investigador de varios ensayos clínicos con T-DM1, ha participado en advisory boards con Roche y es uno de los autores del informe de expertos de T-DM1.

8- ALEGACIONES