

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab emtansina (Kadcyla®) para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz HER2-positivo

IPT, 28/2021. V1

Fecha de publicación: 20 de mayo de 2021[†]

El cáncer es considerado una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En España, se estiman 277.394 casos para el año 2020 (1). La mortalidad debida al cáncer en nuestro país se relacionó con un 26,5% de las muertes en el año 2018. En concreto, el cáncer de mama es el cuarto tumor con mayor incidencia en nuestra población ocupando el primer lugar en la población femenina con una mortalidad asociada de aproximadamente 6.500 muertes al año.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que se han identificado diferentes dianas terapéuticas que han modificado el curso de la enfermedad de forma significativa. Una de estas dianas terapéuticas es el receptor HER2, implicado en la regulación del crecimiento, diferenciación y supervivencia tumoral. La amplificación o sobreexpresión de este receptor se asocia con una mayor agresividad tumoral, así como con mayores tasas de recurrencia y mortalidad. Aproximadamente el 15-20% de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor HER2.

El bloqueo de la actividad de HER2 con el desarrollo de trastuzumab determinó un nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de mama gracias a 4 grandes estudios con más de 12.000 pacientes incluidos en los que la incorporación de trastuzumab al tratamiento adyuvante, consiguió aumentar de forma significativa el intervalo libre de enfermedad, así como la supervivencia de las pacientes con una reducción del riesgo relativo de muerte a 11 años de seguimiento del 26% (2-5). No obstante, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes recae a los 10 años tras recibir tratamiento con trastuzumab como terapia dirigida adyuvante. Las pacientes con enfermedad ganglionar tienen mayor riesgo de recurrencia; este riesgo también es mayor durante los primeros años en pacientes con receptores hormonales negativos (6).

De acuerdo con las principales guías clínicas (6-8), el tratamiento (neo)adyuvante se basa en la combinación de terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida de acuerdo con las características del paciente y de la enfermedad. En aquellas pacientes con expresión de receptores hormonales, se incluye el tratamiento antihormonal tras la fase de quimioterapia como parte fundamental del tratamiento. Para minimizar el riesgo de recaída, la terapia dirigida anti-HER2 normalmente se mantiene durante 1 año.

La quimioterapia preoperatoria, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab con o sin pertuzumab), logra altas tasas de respuesta patológica completa (RPC) y constituye el estándar de tratamiento en el contexto neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama precoz HER2+.

Tras el tratamiento neoadyuvante, aproximadamente un 40-60% de las pacientes alcanzan una RPC (definida como ausencia de enfermedad residual invasiva en mama y en axila), presentando un

mejor pronóstico que las que no la alcanzan, como pueden ser las pacientes con enfermedad residual invasiva, que presentan mayor riesgo de recurrencia y menor supervivencia (9-13).

Hasta ahora, dado que no había regímenes adyuvantes específicos para pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ y enfermedad residual invasiva tras la terapia neoadyuvante, la recomendación para estas pacientes era utilizar las mismas terapias adyuvantes que se usarían para cualquier paciente con cáncer de mama HER2-positivo:

-Trastuzumab se puede utilizar en terapia adyuvante en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia: a) doxorubicina y ciclofosfamida seguido de un taxano (docetaxel o paclitaxel) más trastuzumab; b) docetaxel, carboplatino y trastuzumab; c) 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC), añadiendo de forma secuencial docetaxel y trastuzumab.

-Pertuzumab, otro anticuerpo monoclonal anti-HER2, en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante (estudio APHINITY) en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ con alto riesgo de recaída (14).

-Neratinib, recientemente autorizado para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab hace menos de un año (15).

Con la aprobación de trastuzumab emtansina (TDM1) en esta indicación, se puede tratar a las pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ y enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante (con quimioterapia en combinación con terapia dirigida a HER-2), sustituyendo la terapia dirigida a HER-2 por TDM1 en el contexto adyuvante.

Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (16).

TRASTUZUMAB EMTANSINA (KADCYLA®) (17)

Kadcyla®, en monoterapia, está indicado en:

- **Cáncer de mama precoz:** para el 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.

Este informe se refiere a esta indicación.

- **Cáncer de mama metastásico:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- o haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- o haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguiente a su terminación.

La dosis inicial recomendada de trastuzumab emtansina es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días).

Se recomienda administrar la dosis inicial en perfusión intravenosa de 90 minutos, y si se tolera bien, las siguientes dosis pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 17 de noviembre de 2020.

Para la indicación de cáncer de mama precoz, los pacientes deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos a no ser que se produzca recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesaria la interrupción temporal, la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento. Si se reduce la dosis de trastuzumab emtansina, no se debe aumentar posteriormente. La primera reducción de dosis será a 3 mg/kg, la segunda a 2,4 mg/kg, y si son necesarias más reducciones se suspenderá definitivamente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Farmacología (17)

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2 que contiene trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular, a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Cada molécula de trastuzumab está conjugada con una media de 3,5 moléculas de DM1.

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.

Trastuzumab emtansina combina los mecanismos de acción de trastuzumab y DM1:

- Trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (EDC) de HER2, así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, inhibe la liberación del ECD de HER2, así como la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) e interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente citotóxico de trastuzumab emtansina, se une a tubulina. Al inhibir la polimerización de tubulina, tanto DM1 como trastuzumab emtansina producen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis.
- El enlazador MCC está destinado a limitar la liberación sistémica y potenciar el transporte de DM1 hacia dianas específicas.

Eficacia (17, 18)

La eficacia de trastuzumab emtansina (T-DM1) en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz se ha establecido mediante el ensayo principal KATHERINE.

Estudio KATHERINE (ensayo BO27938)

Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto, en pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo con enfermedad residual invasiva (pacientes cuyos tumores no habían logrado una respuesta patológica completa (RPC)) en la mama y/o los ganglios linfáticos axilares después de completar la terapia sistémica neoadyuvante, que incluyó quimioterapia y terapia dirigida a HER2 con trastuzumab. Los pacientes además podían haber recibido más de una terapia dirigida a HER2.

Se incluyeron pacientes adultos, con estado funcional (ECOG) de 0-1 y una esperanza de vida de al menos 6 meses. Se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran una sobreexpresión de HER2 definida como una puntuación de inmunohistoquímica (IHC) de 3+ o cociente de amplificación ISH $\geq 2,0$ determinada en un laboratorio central. La terapia sistémica neoadyuvante debía haber consistido en al menos 6 ciclos de quimioterapia, con una duración total de mínimo 16

semanas, incluyendo al menos 9 semanas de trastuzumab y 9 semanas de quimioterapia basada en taxanos. Debía haber transcurrido un periodo no superior a 12 meses desde la fecha de la primera cirugía hasta la aleatorización.

Se excluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio IV); pacientes con respuesta completa tras el tratamiento neoadyuvante y la cirugía; antecedente de otro tipo de neoplasias malignas en los últimos 5 años; pacientes para quienes la radioterapia hubiera estado recomendada, pero no se hubiese administrado por razones médicas; pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 2 ; pacientes con disfunción cardiopulmonar; pacientes con cualquier enfermedad activa del hígado (como VHB, VHC, trastornos autoinmunes hepáticos o colangitis esclerosante); infección por VIH; tratamiento previo con trastuzumab emtansina.

Un total de 1.486 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir T-DM1 o trastuzumab. Además, recibieron radioterapia y/o terapia hormonal concurrente con el tratamiento del estudio según las pautas locales.

T-DM1 se administró a 3,6 mg/kg y trastuzumab a 6 mg/kg, ambos en el día 1 de un ciclo de 21 días, durante 14 ciclos, a menos que hubiera recurrencia de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera antes.

A los pacientes que suspendieron T-DM1 por toxicidad se les permitió completar los 14 ciclos previstos con trastuzumab.

No se han llevado a cabo estudios de dosis-respuesta para esta indicación, y la dosis de T-DM1 elegida procede de la indicación en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+.

En el grupo de T-DM1 se permitieron reducciones de dosis de un máximo de 2 niveles de dosis (3,0 mg/kg y 2,4 mg/kg), y en caso de ser necesario una dosis menor, se suspendía el tratamiento. No se permitieron reducciones de dosis para el grupo de trastuzumab.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), que se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias incluyeron SLEI incluido un segundo cáncer primario no mamario, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD).

Se recogieron datos de calidad de vida relacionada con la salud a través de los cuestionarios EORTC, QLQ-C30, QLQ-BR23 y EQ-5D-3L.

La aleatorización se estratificó por el estadio clínico en el momento de la presentación (operable vs inoperable), el estado de la expresión del receptor hormonal, la terapia anti-HER2 utilizada en neoadyuvancia (trastuzumab solo o en combinación con otro agente anti-HER2) y el estado ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. La edad mediana fue de 49 años (rango 23-80 años), el 72,8% de los pacientes eran de raza blanca, un 8,7% eran asiáticos y un 2,7% eran de raza negra o afroamericana. A excepción de 5 pacientes (3 en el brazo de trastuzumab y 2 en el brazo de T-DM1), todas eran mujeres. El 22,5% de los pacientes procedían de América del Norte, el 54,2% de Europa y el 23,3% del resto del mundo.

Las características pronósticas del tumor, incluido el estado del receptor hormonal (positivo: 72,3%, negativo: 27,7%), estadio clínico en el momento de la presentación (inoperable: 25,3%, operable: 74,8%) y estado ganglionar patológico después de la terapia preoperatoria

(ganglios positivos: 46,4%, ganglios negativos o no evaluados: 53,6%) fueron similares en los dos grupos del estudio.

La mayoría de los pacientes (76,9%) habían recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía antraciclinas. El 19,5% de los pacientes recibió otro agente neoadyuvante dirigido a HER2 además de trastuzumab (de estos pacientes, el 93,8% recibió como segundo agente pertuzumab). Todos los pacientes habían recibido un taxano como parte de la quimioterapia neoadyuvante. En el 67% de los pacientes el tamaño del tumor tras el tratamiento neoadyuvante era pequeño.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población de ITT. El cálculo del tamaño muestras se estimó para detectar un HR de 0,75 en SLEI (mejora del 6,5% en SLEI para el brazo T-DM1 (76,5%) respecto al brazo control (70%)) con una potencia estadística del 80%. Se planificó un análisis intermedio con el 67% (257) de los eventos planificados de la variable principal, y un análisis final tras 384 eventos. Para la SG se planificaron 3 análisis intermedios y uno final, tras 10 años de seguimiento. Finalmente se recomendó que los resultados del análisis intermedio de SLEI fueran designados como análisis principal al superarse los límites de eficacia establecidos en el protocolo.

Aunque para la variable principal SLEI inicialmente se planeó que el análisis principal fuera estratificado, finalmente, y debido a que había factores de estratificación con menos de 5 pacientes, se consideró más adecuado tomar el análisis sin estratificar como el principal. Se realizó un análisis jerarquizado para la variable secundaria SG, de modo que sólo se analizaría formalmente si los resultados de la variable principal SLEI eran estadísticamente significativos.

Resultados

El 70,9% y el 78,7% de los pacientes completaron 14 ciclos con el tratamiento asignado, T-DM1 y trastuzumab, respectivamente.

Se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en SLEI en pacientes que recibieron T-DM1 en comparación con trastuzumab (HR=0,50, IC95% 0,39-0,64, $p<0,0001$), sin alcanzarse las medianas de tiempo hasta el evento en ninguno de los dos grupos de tratamiento. Del total de pacientes que presentaron un evento de SLEI, 165 (22,2%) fueron en el brazo de trastuzumab vs 91 en el brazo de TDM1 (12,2%). La recurrencia a distancia fue el evento de SLEI más frecuente en ambos brazos (82,4% en TDM1 vs 66,1% en trastuzumab). Aunque 43/91 pacientes (47%) con TDM1 presentaron como primer evento de SLEI recurrencia en SNC en comparación con 30/165 pacientes (18%) en el grupo control de trastuzumab, el número total de recurrencias en SNC no difirió significativamente entre ambos brazos durante todo el seguimiento (45 en el brazo de TDM1, 40 en el brazo de trastuzumab). La mediana del tiempo hasta la recurrencia en SNC en el grupo de TDM1 fue de 17,5 meses, en comparación con los 11,9 meses del grupo de trastuzumab.

La SLEI en función de las estimaciones de Kaplan-Meier a 3 años fue del 88,3% frente al 77% en los grupos de T-DM1 y trastuzumab, respectivamente (figura 1), lo que supone una diferencia absoluta del 11,3%.

Los resultados de eficacia a fecha de corte 25 de julio de 2018, tras una mediana de 41 meses de seguimiento, se muestran en la tabla 1.

Los datos de SG son inmaduros, pues solo se habían producido 98 (6,5% eventos) de las 150 muertes necesarias para el primer análisis intermedio de SG. El estudio solo tenía una potencia del 56% para detectar un HR de 0,8 en la SG tras 10 años de seguimiento.

Tabla 1. Resumen de eficacia estudio KATHERINE, fecha de corte 25 de julio de 2018.

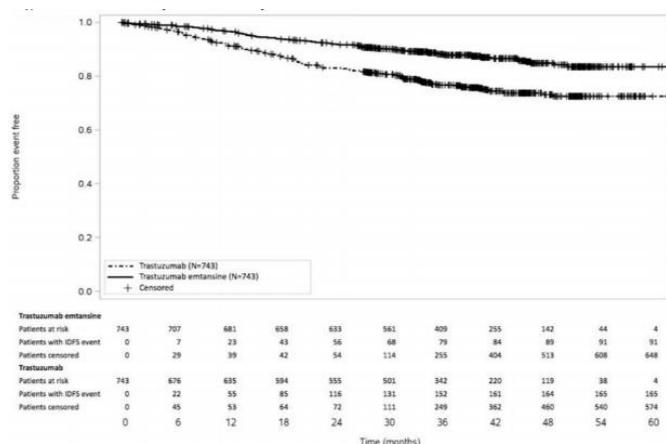
| | Trastuzumab emtansina N=743 | Trastuzumab N=743 |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Objetivo primario | | |
| <i>Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI):</i> | | |
| Número (%) de pacientes con evento | 91 (12,2%) | 165 (22,2%) |
| HR sin estratificar (IC95%) | 0,50 (0,39-0,64) | |
| p-valor (no estratificado) | <0,0001 | |
| Tasa libre de evento a 3 años ² , % (IC95%) | 88,27 (85,81-90,72) | 77,02 (73,78-80,26) |
| Objetivos secundarios¹ | | |
| <i>Supervivencia Global (SG):</i> | | |
| Número (%) de pacientes con evento | 42 (5,7%) | 56 (7,5%) |
| HR (IC95%) | 0,70 (0,47-1,05) | |
| p-valor (no estratificado) | 0,0848 | |
| Tasa de supervivencia a 5 años ² , % (IC95%) | 92,1 (89,44-94,74) | 86,8 (80,95-92,63) |
| <i>SLEI incluyendo segundo cáncer primario no mamario³:</i> | | |
| Número (%) de pacientes con evento | 95 (12,8%) | 167 (22,5%) |
| HR (IC95%) | 0,51 (0,40-0,66) | |
| p-valor (no estratificado) | <0,0001 | |
| Tasa libre de evento a 3 años ² , % (IC95%) | 87,7 (85,18-90,18) | 76,9 (73,65-80,14) |
| <i>Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)³:</i> | | |
| Número (%) de pacientes con evento | 98 (13,2%) | 167 (22,5%) |
| HR (IC95%) | 0,53 (0,41-0,68) | |
| p-valor (no estratificado) | <0,0001 | |
| Tasa libre de evento a 3 años ² , % (IC95%) | 87,41 (84,88-89,93) | 76,9 (73,65-80,14) |
| <i>Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD)³:</i> | | |
| Número (%) de pacientes con evento | 78 (10,5%) | 121 (16,3%) |
| HR (IC95%) | 0,60 (0,45-0,79) | |
| p-valor (no estratificado) | 0,0003 | |
| Tasa libre de evento a 3 años ² , % (IC95%) | 89,7 (87,37-92,01) | 83,0 (80,10-85,92) |

¹Pruebas jerárquicas aplicadas para SLEI y SG

²Tasa libre eventos a 3 años y tasa de supervivencia a 5 años derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier

³Estos objetivos secundarios se ajustaron por multiplicidad

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLEI (estudio KATHERINE)



También se realizaron análisis de sensibilidad censurando a los pacientes que sin haber experimentado el evento SLEI, recibían un nuevo fármaco (como los que pasaron de recibir T-DM1 a trastuzumab) o discontinuaron el tratamiento de estudio por cualquier razón, obteniéndose resultados estadísticamente significativos.

Análisis de subgrupos

Los resultados del análisis de subgrupos para SLEI fueron consistentes para los diferentes subgrupos (figura 2, anexo). Sin embargo, en algunos subgrupos es difícil estimar el beneficio del tratamiento experimental, debido al bajo número de pacientes incluidos dentro de éstos, como en el caso de los pacientes con tumores de pequeño tamaño sin enfermedad ganglionar o con poca enfermedad ganglionar (1 o 2 ganglios linfáticos).

Seguridad (18)

Los datos de seguridad de TDM1 provienen del estudio pivotal fase III KATHERINE (BO27938) y de datos suplementarios de eficacia del estudio fase II TDM4874g/BO22857. También se tienen datos de seguridad de TDM1 en 884 pacientes con cáncer de mama metastásico, que provienen de estudios clínicos antes de la aprobación por la EMA.

La población de seguridad del estudio pivotal la conformaron 1.460 pacientes que habían recibido al menos una dosis de TDM1 (740 pacientes) o trastuzumab (720 pacientes).

A fecha de corte 25-Julio-2018, todos los pacientes habían completado o discontinuado el tratamiento. El 70,9% y el 78,7% de los pacientes completaron los 14 ciclos previstos con TDM1 y trastuzumab, respectivamente. Un 17,9% en el grupo de TDM1 y un 2,0% en el grupo trastuzumab interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (EA). A los pacientes que suspendieron TDM1 por toxicidad (133 pacientes de 743) se les permitió completar los 14 ciclos previstos con trastuzumab (71 pacientes).

En el estudio pivotal, experimentaron al menos un EA el 98,8% de los pacientes que recibieron TDM1 y un 93,3% de los pacientes que recibieron trastuzumab, de los cuales fueron EA relacionados con el tratamiento el 86,6% vs 45,3%.

Los EA que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) en cualquiera de los dos grupos de tratamiento fueron, para TDM1 vs trastuzumab: astenia (49,5% vs 33,8%), náuseas (41,6% vs 13,1%), artralgia (25,9% vs 20,6%), cefalea (28,4% vs 16,9%), aumento de AST (28,4% vs 5,6%) y de ALT (23,1% vs 5,7%), sofocos (12,8% vs 20,3%), disminución del recuento de plaquetas (28,5% vs 2,4%), neuropatía periférica sensitiva (18,6% vs 6,9%), enfermedad tipo Influenza (13,5% vs 12,1%), estreñimiento (17,0% vs 8,2%), epistaxis

(21,5% vs 3,5%), vómitos (14,6% vs 5,1%), anemia (10,0% vs 8,3%), boca seca (13,5% vs 1,3%), estomatitis (10,8% vs 3,8%), disgeusia (8,1% vs 1,5%), pirexia (10,4% vs 4,0%), infección del tracto urinario (8,8% vs 5,4%), disminución del recuento de células blancas (8,2% vs 5,8%), parestesia (8,1% vs 5,7%), disminución del recuento de neutrófilos (8,2% vs 5,0%), aumento de la fosfatasa alcalina (8,2% vs 1,8%), aumento de bilirrubina (6,6% vs 0,3%), disminución del apetito (8,4% vs 2,2%).

Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en 25,7% pacientes en TDM1 vs 15,4% pacientes en trastuzumab. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron, para TDM1 vs trastuzumab: disminución del recuento de plaquetas (5,7% vs 0,3%), neutropenia (1,2% vs 0,7%), lesión cutánea por radiación (1,4% vs 1,0%), hipertensión (2,0% vs 1,3%), neuropatía periférica sensitiva (1,4% vs 0%), fatiga (1,1% vs 0,1%) y anemia (1,1% vs 0,1%).

Se notificaron EA graves en 12,7% vs 8,1% pacientes y EA graves relacionados con el tratamiento en 5,3% vs 1,1%. Ocurrió 1 EA fatal en el grupo de TDM1 por una hemorragia intracraneal, que el investigador consideró relacionada con el fármaco.

Se produjeron EA que llevaron a la retirada del tratamiento en el 18,0% de los pacientes con TDM1 (excluyendo los pacientes que cruzaron a trastuzumab) y en el 2,1% de los pacientes con trastuzumab. Un 12,2% de los pacientes con TDM1 tuvo que reducir la dosis por EA, mientras que en el brazo de trastuzumab no se permitieron reducciones de dosis. Tuvieron que ver interrumpida la dosis por EA, un 14,3% vs 5,1% de los pacientes con TDM1 y trastuzumab, respectivamente.

EAEI (eventos adversos de especial interés):

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia de cualquier grado en el 28,5% de los pacientes tratados con TDM1 en el estudio pivotal vs 2,4% de los tratados con trastuzumab. La trombocitopenia fue el EA de grado ≥ 3 más frecuente, y el que con mayor frecuencia dio lugar a discontinuación del tratamiento (4,2%), interrupciones y reducciones de dosis.

Hemorragias

Más pacientes tratados con TDM1 (29,2%) tuvieron algún EA categorizado como hemorragia respecto a los tratados con trastuzumab (9,6%), siendo los más frecuentes epistaxis (21,5% vs 3,5%), contusión (1,8% vs 1,1%), hemorragia vaginal (1,6% vs 0,8%), hematoma (1,4% vs 0,8%), hemorragia rectal (1,4% vs 0,7%), menorragia (1,5% vs 0,3%), hemorragia bucal (1,6% vs 0,1%) y hemorragia gingival (1,2% vs 0,1%). En ninguno de los brazos de tratamiento estos EA fueron de grado 4. Un paciente que recibía TDM1 falleció por hemorragia intracraneal, y se consideró que estaba relacionado con el tratamiento.

EA cardiacos

Los EA cardiacos de cualquier grado ocurrieron en el 3,1% de los pacientes que recibieron TDM1 y en 5,6% de los pacientes que recibieron trastuzumab: disminución de la fracción de eyección (2,6% vs 4,3%), disfunción ventricular izquierda (0,4% vs 0,6%), fallo cardiaco (0,3% vs 0,6%) y disfunción diastólica (0% vs 0,3%). Tuvieron EA cardiacos de grado ≥ 3 , 4 pacientes con TDM1 y 9 pacientes con trastuzumab, si bien todos los EA se resolvieron.

Hepatotoxicidad

El incremento de transaminasas (ALT/AST) se notificó en 32,4% de los pacientes con cáncer de mama precoz, siendo de grado 3-4 en 1,5% de los pacientes.

Neuropatía periférica

La incidencia fue del 32,3% vs 16,9% para TDM1 vs trastuzumab, la mayoría de grado 1 (22,0% vs 13,9%) o 2 (8,6% vs 2,9%). La

neuropatía periférica de grado 3 fue 1,6% vs 0,1%. En la mayoría de los casos, la neuropatía se atribuyó al tratamiento neoadyuvante con taxanos.

Toxicidad pulmonar

El tratamiento con TDM1 se debe interrumpir en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

Poblaciones especiales

Edad

Solo 126 pacientes de la población ITT (8,5%) tenían 65 o más años. No hubo diferencias clínicamente significativas entre subgrupos de edad para EA graves y EA grado ≥ 3 y no hubo preocupaciones de seguridad adicionales con TDM1 para los pacientes entre 65 y 74 años.

Raza

En el estudio KATHERINE se incluyeron 129 pacientes (8,7%) asiáticos, y el 50% de los que recibieron TDM1 experimentaron trombocitopenia de cualquier grado (comparado con el 25% de pacientes de raza blanca o negra). La incidencia de EA grado ≥ 3 también fue superior en pacientes asiáticos: 18,8% en asiáticos vs 3,1% en pacientes de raza blanca y 10,0% en pacientes de raza negra). Se ha incluido en FT la advertencia de la mayor incidencia de trombocitopenia en asiáticos.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las principales guías clínicas (6-8, 19), el tratamiento (neo)adyuvante se basa en la combinación de terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida de acuerdo con las características del paciente y de la enfermedad. En el caso de pacientes con cáncer de mama precoz HER2+, el empleo de un agente anti-HER2, logra altas tasas de respuesta patológica completa y constituye el estándar de tratamiento en el contexto neoadyuvante. Para minimizar el riesgo de recaída, trastuzumab se suele mantener durante 1 año en tratamiento adyuvante.

Aproximadamente un 40-60% de pacientes alcanzan una respuesta patológica completa tras la terapia neoadyuvante (definida como ausencia de enfermedad invasiva en mama y ganglios axilares), lo que se asocia con una mejora significativa en la recurrencia de la enfermedad y supervivencia, particularmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo (HER2- y receptores hormonales negativos) y en pacientes HER2+, presentando un mejor pronóstico que las que no alcanzan RPC.

Para las pacientes cuyos tumores no alcanzan RPC, como son aquellas que presentan enfermedad residual invasiva tras la terapia neoadyuvante, en las que el riesgo de recurrencia es mayor, la recomendación hasta ahora era utilizar como terapia adyuvante las mismas terapias que se utilizan en pacientes HER2+. Hasta la autorización de la nueva indicación de TDM1, no había ningún régimen adyuvante indicado de forma específica para las pacientes que no alcanzan RPC.

TDM1 se ha estudiado en el estudio fase III KATHERINE (18), aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con trastuzumab como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ que habían recibido quimioterapia preoperatoria y trastuzumab (con o sin otro agente antiHER2 como pertuzumab) seguido de cirugía, con hallazgo de enfermedad residual invasiva en la mama o ganglios linfáticos axilares.

Se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa para la variable principal SLEI en pacientes que recibieron T-DM1 en comparación con trastuzumab (HR=0,50, IC95% 0,39-0,64, $p < 0,0001$), sin alcanzarse las medianas de tiempo hasta el evento en ninguno de los dos grupos (% eventos 12,2 vs 22,2). Las estimaciones de Kaplan-Meier a 3 años de SLEI fueron del 88,3% frente al 77% en

los grupos de T-DM1 frente a trastuzumab, respectivamente, lo que supone una reducción absoluta del riesgo del 11,3%. El beneficio en reducción del riesgo de recurrencia es mayor para las recurrencias distantes fuera del SNC, recurrencias locorregionales y/o contralaterales. Por el contrario, no se observaron diferencias en el número total de recurrencias en SNC, aunque sí en la mediana del tiempo hasta que sucedía esa recurrencia (17,5 meses para TDM1 y 11,9 meses para trastuzumab). En el análisis por subgrupos, que fue exploratorio y no preespecificado, se encontró consistencia en todos los subgrupos, excepto en pacientes con determinación Her2 IHC2+ o menor. Esto sería compatible con una menor susceptibilidad al tratamiento en tumores con menor expresión Her2, pero la falta de preespecificación y la carencia de otros estudios con los que comprobar la consistencia de este hallazgo, impiden por el momento obtener conclusiones para la práctica clínica. Aunque el beneficio en SLEI fue consistente en los subgrupos, la alta variabilidad del cáncer de mama por los criterios de estadificación tan específicos hace que haya subgrupos demasiado pequeños para determinar el beneficio, como pueden ser los pacientes con pequeños tumores residuales y sin ganglios o con enfermedad ganglionar muy pequeña, comparado con el aparente mayor beneficio en pacientes con tumores de mayor tamaño y/o con más ganglios afectados.

En relación a la SG, variable secundaria, los resultados no fueron estadísticamente significativos, si bien el estudio no tenía la potencia suficiente para detectar un efecto en SG tras 10 años de seguimiento, y aunque no se ha detectado por el momento un efecto deletéreo, deberá confirmarse a largo plazo con la presentación de los datos finales de SG, en junio de 2024. Para el resto de variables secundarias (SLEI incluyendo segundo cáncer primario no mamario, SLE, ILRD) los resultados fueron estadísticamente significativos.

El diseño del estudio se considera adecuado. Sin embargo, se incluyeron como criterios de inclusión evidencia de enfermedad residual invasiva en mama o ganglios linfáticos tras terapia neoadyuvante, lo que implica que los pacientes con enfermedad residual *in situ* fueron considerados de bajo riesgo, y no se les permitió participar. La variable principal del estudio, la SLEI, aunque no es la variable estándar aplicada en estudios de adyuvancia ya que no incluye la aparición de segundos tumores primarios, es adecuada pues se consideró la aparición de segundos tumores primarios como variable secundaria. Una limitación es que el diseño del estudio es abierto, aunque dado el diferente perfil de seguridad entre ambos tratamientos, se considera que aceptable. El comparador utilizado, trastuzumab, es aceptable, aunque en práctica clínica es más habitual utilizar trastuzumab con pertuzumab, si bien no se disponían de los datos de eficacia de esta combinación cuando se hizo el estudio. Las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud fueron comparables entre ambos brazos durante el curso del tratamiento, aunque el deterioro de la funciones física, cognitiva y funcional fue numéricamente mayor en TDM1; sin embargo, la relevancia clínica de los datos es limitada al tratarse de un estudio abierto.

En relación a la seguridad, TDM1 presenta un perfil de seguridad manejable, aunque bastante menos favorable que trastuzumab, con mayor proporción de EA relacionados con el tratamiento (87% vs 45%), EA de grado ≥ 3 (26% vs 15%) y EA graves (5% vs 1%). Además, más pacientes suspendieron el tratamiento por EA con TDM1 que con trastuzumab (18% vs 2%), y redujeron la dosis o cambiaron a trastuzumab. Por el contrario, en el brazo de trastuzumab no se permitieron las reducciones de dosis, lo cual puede favorecer al brazo de TDM1.

Asimismo, con TDM1 se observó una mayor incidencia de hepatotoxicidad de cualquier grado (38% vs 11%), trombocitopenia (29% vs 2%) neuropatía periférica (32% vs 17%), hemorragia (29% vs 10%), reacciones infusionales (8% vs 3%) y toxicidad pulmonar (3% vs 1%). Además, TDM1 se asocia más frecuentemente a síntomas

típicamente relacionados con la quimioterapia, como náuseas, fatiga, boca seca/estomatitis/disgeusia, estreñimiento, y disminución del apetito. En relación a la toxicidad cardíaca, la población del estudio KATHERINE era una población muy seleccionada, y la incidencia de disfunción cardíaca y fallo cardíaco fue mayor con trastuzumab.

Como se ha comentado anteriormente, hasta ahora no existían recomendaciones específicas para el subgrupo de pacientes cuyos tumores no alcanzan RPC o que presentan enfermedad residual invasiva tras la terapia neoadyuvante, y la práctica ha sido utilizar como terapia adyuvante las mismas terapias que se utilizan en pacientes HER2+.

Trastuzumab se puede utilizar en terapia adyuvante en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia. En 4 grandes estudios con más de 12.000 pacientes incluidos, la incorporación de trastuzumab al tratamiento adyuvante consiguió aumentar de forma significativa el intervalo libre de enfermedad, así como la supervivencia de las pacientes con una reducción del riesgo relativo de muerte a 11 años de seguimiento del 26% (2-5).

Pertuzumab está autorizado (14) en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante (estudio APHINITY) en pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída. El estudio pivotal que dio lugar a esta indicación fue el estudio APHINITY, de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (20). En este estudio, en una población más amplia que la recogida en la indicación, pertuzumab asociado a trastuzumab y quimioterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2+ aumentó la tasa de SLEI en un 0,9% (HR 0,81, IC (0,66-1,00) frente al tratamiento con trastuzumab, quimioterapia y placebo a los 3 años de seguimiento. Dado que este incremento de la tasa de SLEI fue inferior al beneficio clínico esperado en el diseño del ensayo (reducción de 2,6% y HR de 0,75) en la población por intención de tratar, el CHMP decidió conceder la indicación para una población más restringida, en pacientes con alto riesgo de recaída, que serían aquellos con afectación ganglionar y receptores hormonales negativos. Un análisis exploratorio de SLEI a 6 años ha permitido identificar que las pacientes con afectación ganglionar se podrían beneficiar en mayor magnitud (beneficio en SLEI de 4,5%), de forma modesta aunque clínicamente relevante, de la adición de pertuzumab a pesar de que el test de interacción no fue significativo. Las pacientes cuyos tumores no expresan receptores hormonales no parecen tener un mayor beneficio de la adición de pertuzumab (21). Un 6,9% más de pacientes tratadas con pertuzumab presentaron eventos adversos grado 3 o superior, en su mayoría relacionados con la diarrea y manejables con tratamiento de soporte. El estudio APHINITY excluyó a todos los pacientes que hubieran recibido algún tratamiento antitumoral previo (radioterapia, quimioterapia, anti-HER2 u otros biológicos o inmunoterapia). Esto excluye a pacientes que hayan recibido neoadyuvancia, y es una importante limitación a la validez externa del estudio, pues implica a un alto número de pacientes. Todos los pacientes del ensayo KATHERINE presentaban enfermedad residual invasiva tras el tratamiento neoadyuvante, mientras que los pacientes del estudio APHINITY no habían recibido tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía. Esto dificulta cualquier comparación indirecta, pues la población del estudio KATHERINE ya había tenido una respuesta subóptima al tratamiento neoadyuvante y por tanto podría tratarse de una población de peor pronóstico basal.

Neratinib tiene indicación aprobada (15) en prolongación de una adyuvancia previa con trastuzumab hace menos de 1 año, en pacientes HER2+ y RH+. No está aprobado tras un régimen adyuvante con pertuzumab. Se carece de evidencia que permita comparar el beneficio de la adyuvancia con trastuzumab y posterior neratinib frente al uso de pertuzumab en estos pacientes. El estudio ExteNET (3004) (22) fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en mujeres que habían completado tratamiento adyuvante con trastuzumab

fueron aleatorizadas 1:1 a recibir neratinib o placebo durante 1 año. Las pacientes incluidas presentaban un cáncer de mama en estadio II/IIIc, ganglios positivos y con independencia del estatus del receptor hormonal. Además, si las pacientes habían recibido tratamiento neoadyuvante (lo habían recibido el 25,4% de las pacientes), fueron excluidas en caso de haber alcanzado RPC o presentar enfermedad residual invasiva in situ (al igual que en el estudio KATHERINE). El 57,7% presentaban RH+. La variable principal del estudio fue la SLEI, y tras 2 años neratinib redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de recidiva de la enfermedad invasiva o de muerte un 33% (HR=0,67, IC95% 0,49-0,91, p:0,011) en la población ITT, que se traduce en una reducción absoluta del riesgo del 2,3%, modesta pero de relevancia clínica. En el subgrupo de pacientes RH+ la SLEI a 2 años obtuvo un HR de 0,49 (IC95% 0,31-0,75), con una reducción absoluta de 4,1%. En pacientes con RH negativos no se demostró eficacia, por lo que indicación se restringió a pacientes RH+.

TDM1 se ha comparado con trastuzumab pero no se ha comparado directamente con otros fármacos anti-HER2 que pueden utilizarse en el contexto adyuvante, como podrían ser pertuzumab en combinación con trastuzumab en pacientes de alto riesgo de recaída, o más recientemente autorizado neratinib en pacientes con receptores hormonales positivos y como una prolongación del tratamiento adyuvante con trastuzumab

En relación a las características clínicas de los pacientes, TDM1 está indicado para una población con enfermedad invasiva, de alto riesgo de recaída, y si bien la combinación de pertuzumab-trastuzumab, no requiere que las pacientes tengan enfermedad residual invasiva, se dirige a pacientes con enfermedad ganglionar positiva y/o receptores hormonales negativos. Con las limitaciones de las comparaciones entre distintas poblaciones, ambas son consideradas de alto riesgo de recaída y por tanto de peor pronóstico. En este contexto, TDM1 ha mostrado una diferencia absoluta en SLEI a 3 años del 11,3% frente a trastuzumab y la combinación pertuzumab-trastuzumab para el subgrupo de pacientes con ganglios positivos, y en un análisis exploratorio, mostró una diferencia en SLEI frente a trastuzumab de 1,8% a 3 años, 3,2% a los 4 años y 4,5% a los 6 años). Tanto TDM1 como la combinación pertuzumab-trastuzumab tienen un peor perfil de seguridad que trastuzumab. Sin embargo, debido a las limitaciones de las comparaciones indirectas, a las diferentes variables utilizadas en los ensayos y las poblaciones incluidas, es complicado establecer diferencias entre ambos tratamientos.

También hay diferencias en los tratamientos recibidos previamente, que igualmente dificulta las comparaciones indirectas. Para que las pacientes puedan recibir TDM1 deben haber recibido tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER2. En cuanto a pertuzumab-trastuzumab en adyuvancia, la indicación no impide que los pacientes que hayan recibido neoadyuvancia puedan recibir esta combinación, si bien el estudio APHINITY excluyó a pacientes que hubieran recibido algún tratamiento antitumoral previo (radioterapia, quimioterapia, anti-HER2 u otros biológicos o inmunoterapia), lo que excluye la neoadyuvancia, por lo que no existe evidencia en estos pacientes.

Para neratinib, un 25,4% de las pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, población que puede asemejarse más a la incluida en el ensayo KATHERINE, pues también se excluyeron a las pacientes que hubieran alcanzado RPC. No obstante, neratinib solo está indicado en pacientes con RH+. Para las pacientes con RH+ e independientemente de que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante o no (no se dispone de datos en pacientes RH+ que habían recibido tratamiento neoadyuvante), la SLEI a 2 años se redujo de forma absoluta un 4,1%, con un HR de 0,49 (IC95% 0,31-0,75). Para TDM1, los resultados son consistentes entre subgrupos independientemente del estatus de los receptores hormonales, con una

reducción absoluta del 10% para la SLEI a 3 años, HR=0,48 (IC95% 0,35-0,67) en las pacientes RH+.

Sin embargo, neratinib se dirige a un tiempo posterior de tratamiento, pues se plantea como una terapia adyuvante prolongada después de haber recibido trastuzumab adyuvante hace menos de 1 año. Por ello, no hay evidencia del uso de neratinib tras un tratamiento adyuvante diferente a trastuzumab, por lo que la decisión de utilizar un régimen adyuvante u otro debe ser previa.

CONCLUSIÓN

TDM1 se ha aprobado de forma específica en pacientes cuyos tumores no alcanzan RPC tras la terapia neoadyuvante con quimioterapia y terapia dirigida a HER2 (incluyendo trastuzumab), y en las que el riesgo de recurrencia es mayor.

El estudio KATHERINE, fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, ha demostrado que TDM1 en comparación con trastuzumab, como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ y enfermedad residual invasiva tras quimioterapia preoperatoria y terapia dirigida a HER-2 seguido de cirugía, mejora de forma clínicamente relevante y estadísticamente significativa la SLEI (HR=0,50, IC95% 0,39-0,64, $p<0,0001$), con una diferencia absoluta en la tasa de SLEI a 3 años de 11,3%. No se ha observado beneficio en la reducción de recurrencias en SNC.

En relación a la SG, los datos son inmaduros y el estudio no tiene la potencia suficiente para detectar un efecto. Se deberá hacer un mayor seguimiento y presentar los datos finales de SG, para confirmar que no existe un efecto deletéreo a largo plazo.

TDM1 presenta un perfil de seguridad más desfavorable que trastuzumab, con mayor proporción de EA relacionados con el tratamiento (87% vs 45%), EA de grado ≥ 3 (26% vs 15%) y EA graves (5% vs 1%), y con más suspensiones de tratamiento por EA (18% vs 2%). Con TDM1 se observó una mayor incidencia de hepatotoxicidad de cualquier grado (38% vs 11%), trombocitopenia (29% vs 2%) neuropatía periférica (32% vs 17%), hemorragia (29% vs 10%), reacciones infusionales (8% vs 3%) y toxicidad pulmonar (3% vs 1%). Por el contrario, la toxicidad cardíaca fue mayor con trastuzumab.

No existen comparaciones directas de TDM1 con otras opciones de tratamiento adyuvante como pertuzumab asociado a trastuzumab, o trastuzumab seguido de neratinib, y la falta de datos de SG y las diferentes poblaciones y tratamientos previos recibidos dificultan cualquier comparación indirecta. Además, debe tenerse en cuenta que el tratamiento adyuvante con la combinación de pertuzumab-trastuzumab se dirige a otra población, pues se carece de evidencia en pacientes que han recibido neoadyuvancia previa, y que neratinib como tratamiento adyuvante extendido tras trastuzumab se dirige a un tiempo posterior de tratamiento.

Por todo lo anterior, y por la evidencia más sólida de beneficio, el tratamiento adyuvante con TDM1 se considera una opción preferente respecto a trastuzumab en monoterapia y a pertuzumab-trastuzumab en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ y enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y una terapia dirigida a HER-2, siempre que el perfil de seguridad lo permita. Por otra parte, dado que el uso de neratinib va dirigido a una línea posterior de tratamiento, y a la ausencia de datos maduros de TDM1 en SG, se hace difícil establecer un posicionamiento sobre el tratamiento adyuvante con TDM1 respecto al tratamiento adyuvante de trastuzumab seguido de neratinib y determinar qué estrategia terapéutica es más adecuada en las pacientes que cumplan indicación para ambos tratamientos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado la indicación de KADCYLA® (trastuzumab emtansina) en monoterapia, para el 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.

La elección entre KADCYLA® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_d_el_cancer_2020.pdf
2. Piccart-Gebhart MJ. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353(16):1659-72.
3. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.
4. Gianni L. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011; 12(3):236-44.
5. Perez EA. et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(34):4491-7.
6. Cardoso F et al, Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30:1194-1220
7. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 3.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_t.pdf. Acceso diciembre 2019.
8. Denduluri N et al, Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018; 36:2433
9. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
10. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005 Jun 1;23(16):3676-85.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
12. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant



- chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1796-804.
13. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
 14. Ficha técnica Perjeta. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113813001/FT_113813001.pdf
 15. Ficha técnica Nerlynx. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_es.pdf
 16. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
 17. Ficha técnica Kadcyla. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_es.pdf
 18. Informe EPAR Trastuzumab Emtansina. CHMP extension of indication variation assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 19. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Ayala de la Peña F, Andrés, R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. *Clinical and Translational Oncology* 21, 18-30(2019). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-1973-6>
 20. Informe EPAR Pertuzumab. CHMP extension of indication variation assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 21. IPT Perjeta en adyuvancia de cáncer de mama precoz (incluir referencia cuando se publique)
 22. Informe EPAR Neratinib. CHMP assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

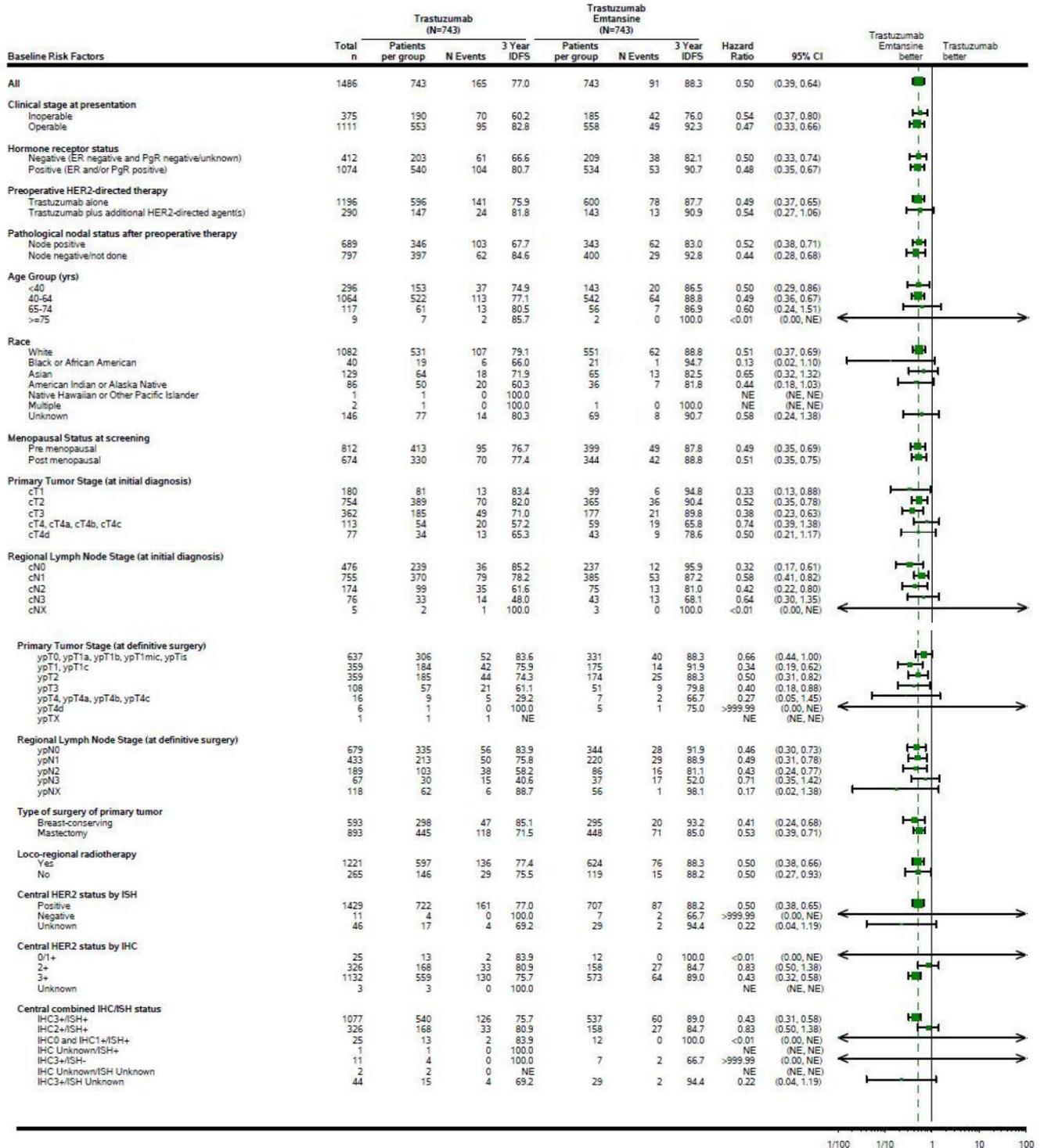
Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Figura 2. Análisis de subgrupos para SLEI (forest plot).

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



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

Note: Staging at initial diagnosis refers to clinical staging, staging at definitive surgery refers to pathologic staging.

Program: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM/prod/program/g_ef_fp.sas

Output: root/clinical_studies/RO5304020/CDPT3519/BO27938/data_analysis/CSR_INTERIM/prod/output/g_ef_fp_IDFS_IT.pdf 23NOV2018 17:19