|  |
| --- |
| **TRASTUZUMAB EMTANSINA**  **Cáncer de mama precoz HER2-positivo**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  **Fecha redacción: mayo 2020**  **Fecha fin alegaciones: 30 diciembre 2020**  ISBN:  Depósito legal |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 4

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 4

3.1 Área descriptiva del medicamento 4

3.2 Área descriptiva del problema de salud 4

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4

3.2.2. Tratamiento actual de la enfermedad. Evidencias. 4

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 9

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA 9

4.1 Mecanismo de acción 9

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación 9

4.3 Posología, forma de preparación y administración 10

4.4 Utilización en poblaciones especiales. 10

4.5 Farmacocinética 11

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA 11

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 11

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 11

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 12

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 16

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 20

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 20

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 20

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 20

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 20

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 20

5.4 Evaluación de fuentes secundarias 21

5.4.1 Guías de Práctica clínica 21

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 21

5.4.3 Opiniones de expertos 21

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 22

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 22

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 22

6.2 Ensayos Clínicos comparativos 26

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 26

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 26

7. ÁREA ECONÓMICA 28

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental 28

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 28

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios 29

7.4 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el SNS 29

7.5 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. 30

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA 30

8.1 Descripción de la conveniencia 30

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 30

9. AREA DE CONCLUSIONES. 31

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a las alternativas 31

9.2 Decisión 32

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 32

9.4 Plan de seguimiento 32

10. BIBLIOGRAFÍA 33

**Glosario:**

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CADTH: Canadian Agency for Drug and Technologies in Health.

CMI: Cáncer de mama invasivo.

CMP: Cáncer de mama precoz.

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events.*

DM1: Emtansina.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group.*

EMA: *European Medicines Agency.*

EPAR: *European Public Assessment Report.*

ESMO: *European Society for Medical Oncology.*

FDA: *Food and Drug Administration.*

HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2.

HR: *Hazard ratio.*

HT: Hormonoterapia.

IA: Inhibidores de la aromatasa.

IH: Insuficiencia hepática.

IHQ: Inmunohistoquímica.

ILRD: Intervalo libre de recurrencia a distancia.

IR: Insuficiencia renal.

ISH: Hibridación in situ.

IVRS: *Interactive voice response system.*

IWRS: *Interactive web response system.*

ILRD: Intervalo libre de recurrencia a distancia.

IV: Intravenoso/a.

LHRH: Hormona liberadora de la hormona luteinizante.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network.*

NCI: *National Cancer Institute.*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.

+NYHA: *New York Heart Association.*

PROs: *Patient Reported Outcomes*

QT: Quimioterapia.

RA: Reacción adversa.

RH: Receptores hormonales.

SC: Subcutáneo/a.

SG: Supervivencia global.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SLEI: Supervivencia libre de enfermedad invasiva.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SNC: Sistema nervioso central.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SO: Supresión ovárica.

T-DM1: Trastuzumab emtansina.

Citar este informe como: García-Sánchez S, Flores-Moreno S, Alegre del Rey EJ, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. Trastuzumab emtansina. Cáncer de mama precoz HER2-positivo.

Mayo 2020. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [Fecha de la consulta]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\_abc.htm  
También en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Trastuzumab emtansina (T-DM1).

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz (CMP) HER2-positivo, en pacientes que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER2.

Autores/Revisores: García-Sánchez S\*, Flores-Moreno S\*\*, Alegre del Rey EJ\*\*\*, Clopés-Estela A\*\*\*\*\*, Ortega-Eslava A\*\*\*\*\*.

\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Gregorio Marañón

\*\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío

\*\*\* Instituto Catalán de Oncología

\*\*\*\*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real.

\*\*\*\*\*Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra.

**Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH**

**Alegaciones:** Un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Roche

**Tipo de informe:** Definitivo.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:**

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2).

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa de evaluación en el entorno hospitalario.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento3

**Nombre genérico**: Trastuzumab emtansina.

**Nombre comercial**: Kadcyla®.

**Laboratorio**: Roche Registration GmbH.

**Grupo terapéutico**: Otros agentes antineoplásicos: anticuerpos monoclonales. **Código ATC:** L01XC14.

**Vía de administración**: Intravenosa.

**Tipo de dispensación**: Uso Hospitalario

**Información de registro**: Procedimiento centralizado.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 1. Presentaciones y precio4** | | | |
| **Forma farmacéutica y dosis** | **Nº de unidades por envase** | **Código** | **Coste por unidad PVL – 7,5% + IVA (1)** |
| Kadcyla® 100 mg polvo para solución para perfusión | 1 | 701101 | 1.957,67 € |
| Kadcyla® 160 mg polvo para solución para perfusión | 1 | 701103 | 3.133,23 € |

1. Medicamento financiado por el SNS, sujeto al 7,5% de deducción obligatoria por el Real Decreto-ley 8/2010.

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 2. Descripción del problema de salud** | |
| Definición5 | El cáncer de mama es la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular que revisten los conductos o lobulillos de la mama. |
| Principales manifestaciones clínicas6-7 | El signo más frecuente que permite su detección es la presencia de un nódulo palpable, generalmente no doloroso. También son frecuentes la retracción del pezón o alteraciones de la piel de la mama.  En las fases más avanzadas, la presencia de metástasis en otros órganos conlleva la aparición de otros síntomas como el cansancio o el dolor óseo localizado. |
| Incidencia y prevalencia5-10 | El cáncer de mama es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial y el primero entre las mujeres. En España representa alrededor del 30% del total de cánceres diagnosticados en mujeres, por delante del cáncer colorrectal, de pulmón y de cuerpo uterino. La proporción de casos mujer: varón es de 150:1. En 2018 se diagnosticaron un total de 32.825 nuevos casos en nuestro país. La tasa de incidencia estimada es de 123,5 casos por cada 100.000 habitantes. La estimación de nuevos casos para 2020 es de 32.953.  Alrededor del 75% de todos los casos de cáncer de mama se producen en mujeres mayores de 50 años. Aproximadamente un 10% se diagnostica en menores de 40 años. Se observa un incremento lineal de incidencia con la edad, pero existe una disminución en la pendiente a partir de la fecha de la menopausia.  Se estima que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida. La prevalencia estimada a los 5 años en 2018 fue de 129.928 (36,2% del total de tumores en mujeres).  Un importante factor de riesgo es la vida menstrual activa. El riesgo de desarrollar cáncer de mama es mayor en mujeres cuya menarquía fue temprana, con un primer embarazo de término tardío y en las que tuvieron menopausia tardía. Estos tres factores pueden explicar en gran medida las importantes diferencias de frecuencia de aparición entre los diferentes países. Por otro lado, la duración de la lactancia se relaciona con una disminución del riesgo. |
| Evolución / Pronóstico6-7, 10 | La supervivencia de las pacientes con cáncer de mama ha mejorado de forma importante durante los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos. No obstante, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres en España, con alrededor de 6.500 fallecimientos anuales. La tasa de mortalidad anual es de 22,7 por cada 100.000 habitantes.  La supervivencia media tras cinco años es del 89,2% de forma global. El estadío en el que se realiza el diagnóstico es clave para la supervivencia. En el estadío I, la supervivencia tras cinco años es superior al 98% mientras que en el estadío III desciende al 24%.  Factores importantes a la hora de determinar el pronóstico del CMP son la expresión de receptores hormonales (RH) para estrógenos y/o progesterona, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), la expresión de marcadores de proliferación (ej: Ki67), el número de ganglios linfáticos afectados, la histología y tamaño del tumor, o la presencia de invasión vascular peritumoral.  En relación con la indicación terapéutica analizada en el presente informe, debe destacarse que las pacientes con CMP HER2-positivo que presentan enfermedad residual invasiva en la mama y/o ganglios linfáticos tras recibir un tratamiento neoadyuvante basado en quimioterapia más terapia dirigida frente a HER2 presentan un peor pronóstico que las que consiguen una respuesta patológica completa, teniendo asociado un mayor riesgo de recurrencia o muerte.11 |
| Grados de gravedad / Estadiaje6, 12-14 | 1. A nivel molecular, el cáncer de mama puede ser clasificado en:  · **Luminal A:** tumores que expresan RH (para estrógenos y/o progesterona), pero que no tienen sobreexpresión de HER2. Es el subtipo más común y el de mejor pronóstico.  · **Luminal B:** tumores con RH positivos y en ocasiones con sobreexpresión de HER2. Tienen mayor índice proliferativo y son más agresivos en comparación con el subtipo A (ambos subtipos engloban los denominados tumores hormono-dependientes).  · **HER2-positivo:** la célula tumoral no contiene RH, pero sobreexpresa la proteína HER2. Esta proteína se encuentra amplificada y/o sobreexpresada en un 15-20% de los tumores de mama.  · **Triple negativo:** la célula tumoral no expresa RH ni tiene sobreexpresión de HER2. Su incidencia se sitúa en torno al 20%. Con frecuencia son agresivos. Es el subtipo de peor pronóstico.  2. Según el sistema de clasificación TNM, basado en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M), los estadíos clínicos son:  · **Estadío 0:** carcinoma in situ. Las células tumorales están localizadas exclusivamente en la pared de los lobulillos o de los conductos galactóforos.  · **Estadío I (T1, N0, M0):** el tamaño del tumor es inferior a dos centímetros. No hay afectación de ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.  · **Estadío II:** tumor entre 2 y 5 centímetros, con o sin afectación de ganglios axilares. Se subdivide en estadio IIA (T0, N1, M0 ó T1, N1, M0 ó T2 N0 M0) y en estadio IIB (T2, N1, M0 ó T3, N0, M0).  · **Estadío III:** el tumor afecta a ganglios axilares y/o piel y pared torácica (músculos o costillas). Se subdivide en estadio IIIA (T0-2, N2, M0 ó T3, N1-2, M0), estadio IIIB (T4, N0-2, M0) y estadio IIIC (T0-4, N3, M0).  · **Estadío IV:** el cáncer se ha diseminado a través de la sangre o los vasos linfáticos, llegando a adherirse a diferentes tejidos y creciendo formando metástasis(cualquier T, cualquier N, M1).  3. Según el grado histológico se pueden clasificar en:  · **Grado 1, bajo o bien diferenciadas:** las células se parecen mucho a las células normales y son tumores que crecen despacio.  · **Grado 2, intermedio o moderadamente diferenciadas:** guardan cierta semejanza con las células de origen y su crecimiento es más rápido que el grado 1.  · **Grado 3, alto o escasamente diferenciado:** no se parecen a las células de dónde proceden y crecen rápidamente. Son los que con más frecuencia se diseminan. |
| Carga de la enfermedad15 | Debido a su elevada prevalencia entre las mujeres, la enfermedad implica importantes costes directos (consultas hospitalarias, administraciones de medicación en Hospital de Día, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, etc.) y unos considerables costes indirectos, que llegan a ser el doble de los costes directos, puesto que un importante número de casos se diagnostica en mujeres en edad de trabajar. |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento del CMP incluye el uso de cirugía local/regional, radioterapia, tratamiento antineoplásico sistémico (quimioterapia, terapia endocrina, terapia dirigida) y otras medidas de soporte. Las características moleculares del tumor, la carga tumoral, las características de cada paciente y sus preferencias son factores a tener en cuenta a la hora de decidir qué terapia (neo)adyuvante es la más adecuada.

Tratamiento adyuvante

El tratamiento sistémico adyuvante se basa en las diferentes combinaciones de hormonoterapia, quimioterapia y tratamiento anti-HER2 en función de las características del tumor.

- Hormonoterapia (HT): está indicada en todos los casos de cáncer de mama invasivo (CMI) resecados con receptores de estrógenos y/o de progesterona positivos, independientemente de haber recibido o no otros tratamientos complementarios como la quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia.

a) Paciente premenopáusica: las opciones de tratamiento son tamoxifeno, ablación o supresión ovárica (SO) e inhibidores de la aromatasa (IA).

Según las guías NCCN: de elección 5 años de tratamiento con tamoxifeno ± SO o 5 años de tratamiento con IA ± SO.

La SO se puede conseguir mediante: ooforectomía quirúrgica, irradiación ovárica o análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

En el caso de que la paciente haya recibido 5 años de tratamiento con tamoxifeno, si la paciente continúa premenopáusica, se debe ofrecer la posibilidad de continuar hasta un total de 10 años de tratamiento. Si durante o al finalizar los 5 años de terapia con tamoxifeno la paciente se convierte en posmenopáusica, las opciones de tratamiento pasan por continuar con tamoxifeno o con un IA durante 5 años más.

b) Paciente posmenopáusica: las opciones de tratamiento son IA y tamoxifeno.

En la actualidad, los IA se han convertido en la HT adyuvante de elección en las mujeres posmenopáusicas, ya que la mayor eficacia de estos fármacos sobre el tamoxifeno se ha demostrado en múltiples estudios tanto en el tratamiento de los cánceres de mama metastáticos como localizados. Los IA son fármacos capaces de inhibir la producción de estrógenos en los tejidos periféricos en las mujeres posmenopáusicas.

Según las guías NCCN: de elección 5 años de tratamiento con un IA; 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno seguido de un IA hasta completar 5 años de HT o 5 años más de tratamiento con un IA (10 años en total); 4,5-6 años de tratamiento con tamoxifeno seguido de 5 años de terapia con un IA; 10 años de tratamiento con tamoxifeno (para pacientes con contraindicación a los IA).

Existen dos grandes grupos de IA:

- Los IA esteroideos (exemestano, formestano): dan lugar a una inhibición irreversible de las enzimas aromatasas.

- Los IA no esteroideos (anastrozol, letrozol): se unen de forma competitiva a las aromatasas, lo que provoca una inhibición potencialmente reversible de las mismas.

- Quimioterapia (QT): La QT adyuvante desempeña un papel importante especialmente cuando el riesgo de recaída, a pesar del tratamiento local, es superior al 10% a 10 años. En un reciente metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG) se observa que la poli-QT adyuvante reduce un tercio el riesgo de recaída a 8 años y el riesgo de mortalidad un 20-25%.

Tratamiento dirigido anti-HER2

En la actualidad, según las diferentes guías clínicas, el tratamiento estándar (neo)adyuvante del CMP HER2-positivo se basa en el uso de trastuzumab más quimioterapia. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular de HER2. Se recomienda trastuzumab en todos los tumores con ganglios positivos, y en los tumores con ganglios negativos y tamaño del tumor ≥ 1 cm. Además, se puede considerar su uso en pacientes con ganglios negativos y tumor < 1 cm.16

Trastuzumab se puede administrar con cualquier régimen de quimioterapia aceptable. Su uso combinado reduce de forma significativa la aparición de recurrencias y aumenta la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).17-18 El régimen óptimo incluye el uso de taxanos y antraciclinas si los pacientes los toleran. Hay mejores resultados cuando los taxanos se administran de forma concomitante con trastuzumab que cuando se administran de forma secuencial. Sin embargo, el uso de antraciclinas debe ser secuencial con trastuzumab, ya que su uso concomitante aumenta la cardiotoxicidad.16 Para reducir la cardiotoxicidad, en ciertos pacientes se ha recomendado la combinación de trastuzumab con esquemas de quimioterapia como docetaxel-ciclofosfamida o docetaxel-carboplatino. En cáncer de mama luminal B HER2-positivo, tras finalizar la quimioterapia debe añadirse terapia endocrina de forma concomitante con el trastuzumab.19

A pesar de este tratamiento, un 15-25% de los pacientes presentará recurrencia del cáncer de mama.10 El riesgo es mayor en quienes no alcanzan una respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante, aunque las recomendaciones hasta la fecha indicaban administrar terapia adyuvante de un año de duración de tratamiento con trastuzumab. No se ha demostrado que un tratamiento más prolongado con trastuzumab aporte beneficio clínico.20 Uno de los últimos y principales estudios llevados a cabo en este contexto es el ensayo HERA.17 Tras completar la terapia primaria con cirugía, quimioterapia y radioterapia en los casos indicados, las pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a recibir trastuzumab durante 1 año, trastuzumab durante 2 años o a permanecer en observación. Después de una mediana de seguimiento de 11 años, las pacientes tratadas con trastuzumab durante 1 año mejoraron la supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,76; IC95%: 0,68-0,86) y redujeron el riesgo de muerte (HR: 0,74; IC95%: 0,64-0,86), en comparación con el brazo control sin trastuzumab. No se encontraron diferencias significativas entre recibir un año o dos de tratamiento con trastuzumab.

El trastuzumab subcutáneo ha mostrado tener similar perfil farmacocinético, una eficacia no inferior y un perfil de seguridad similar en general al de la formulación intravenosa, aunque con una incidencia ligeramente mayor de efectos adversos graves, de acuerdo con los resultados del estudio HannaH.21

Otro fármaco que se ha estudiado en el tratamiento adyuvante es el pertuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a HER2. Algunas guías clínicas recomiendan valorar su asociación a trastuzumab en pacientes de alto riesgo y con nódulos positivos.16 El ensayo APHINITY evaluó la combinación durante 1 año de trastuzumab/pertuzumab frente a trastuzumab/placebo.22 La supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a los 3 años (variable principal) fue del 94,1% con pertuzumab y del 93,2% en el grupo placebo, estimado a partir de un HR 0,81 (IC95% 0,66-1,00) y p=0,045. No se observaron diferencias en SG, con un HR: 0,89 (IC95% 0,66-1,21) y p=0,47. En la cohorte de pacientes con nódulos negativos, la SLEi ascendió al 97,5% en los pacientes tratados con pertuzumab y al 98,4% en los pacientes del grupo placebo (HR para un evento de enfermedad invasiva: 1,13; IC95%: 0,68-1,86; P = 0,64). En cambio, en la cohorte de pacientes con nódulos positivos, la SLEi a los 3 años fue del 92,0% en el grupo de pertuzumab y del 90,2% en el brazo placebo (HR para un evento de enfermedad invasiva: 0,77; IC95%: 0,62-0,96; P = 0,02). Este fármaco no se encuentra financiado en España para esta indicación.

Por último, neratinib, un inhibidor de la tirosina kinasa de HER1, HER2 y HER4, se ha evaluado como tratamiento adyuvante en pacientes que han completado el tratamiento estándar adyuvante con quimioterapia y trastuzumab. La SLEi de neratinib a los dos años fue del 94,2% en comparación con el 91,9% de las pacientes tratadas con placebo (HR: 0,66; IC95%: 0,49-0,90).23 A los cinco años los resultados de SLEi fueron similares (90,2% vs 87,7%; HR: 0,73; IC95%: 0,57-0,92) y no se observó beneficio en SG. Las pacientes que iniciaron el tratamiento antes de que pasase 1 año desde la finalización del tratamiento con trastuzumab parece que obtuvieron el mayor beneficio24 Este fármaco no se encuentra financiado en esta indicación.

Recientemente se ha estudiado también el uso adyuvante de lapatinib, un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR y HER2, sin observarse beneficios estadísticamente significativos frente al empleo de trastuzumab solo.25

Recientemente se han publicado varias comunicaciones a Congresos, reforzando los datos de SLEi obtenidos con TDM-1 en este contexto.

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | |
| **Nombre** | **T-DM1** | **Trastuzumab IV** | **Trastuzumab SC** | **Pertuzumab+Trastuzumab+ Qt** |
| Presentación | Viales de 100 y 160 mg | Viales de 150 y 420 mg | Vial de 600 mg | Vial de 420 mg |
| Posología | 3,6 mg/kg c/3 semanas | 8 mg/kg día 1 seguido de 6 mg/kg c/3 semanas  o  4 mg/kg día 1 seguido de 2 mg/kg c/semana | 600 mg c/3 semanas | 840 mg día 1 seguido de 420 mg c/3 semanas |
| Indicación aprobada en Ficha Técnica | Tratamiento adyuvante de pacientes  adultos con CMP 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 | CMP en pacientes adultos con HER2-positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede), en combinación con paclitaxel o docetaxel, o en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino | CMP en pacientes adultos con HER2-positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede), en combinación con paclitaxel o docetaxel, o en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino | CMP en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída |
| Efectos adversos | Trombocitopenia, hemorragia, elevación de transaminasas, cardiomiopatía, neuropatía periférica | Hematotoxicidad, infecciones, disfunción cardíaca, reacciones pulmonares | Hematotoxicidad, infecciones, disfunción cardíaca, reacciones pulmonares, hipertensión | Diarrea, neutropenia, erupción, eventos cardíacos, |
| Utilización de recursos | Administración en hospital de día | Administración en hospital de día | Administración en hospital de día | Administración en hospital de día |
| Conveniencia | Administración intravenosa cada 3 semanas | Administración intravenosa cada 1 o 3 semanas | Administración subcutánea en 2-5 min; | Administración intravenosa cada 3 semanas |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.26 |

## 4.1 Mecanismo de acción.

T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el receptor HER2 que contiene: (1) el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 trastuzumab, responsable de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2; (2) un agente citotóxico, denominado emtansina (DM1), que se une a la tubulina e inhibe su polimerización, produciendo la detención del ciclo celular en la fase G2/M y provocando finalmente la apoptosis celular; y (3) un enlazador MCC destinado a limitar la liberación sistémica y potenciar el transporte de DM1 hacia dianas específicas.

En conclusión, T-DM1 mantiene la actividad de trastuzumab y su afinidad por HER2, y permite a su vez la liberación intracelular del agente citotóxico DM1 en las células que sobreexpresan HER2.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS/EMA [16/12/2019]: Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMP HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.26

FDA [03/05/2019]: Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMP HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y trastuzumab.27

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: La dosis de T-DM1 recomendada es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada cada 3 semanas (ciclos de 21 días). Los pacientes deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Para el manejo de las reacciones adversas (RA) sintomáticas, puede ser necesaria la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Si se reduce la dosis de T-DM1, no se debe volver a aumentar posteriormente.

|  |  |
| --- | --- |
| **Esquema de reducción de la dosis** | |
|  | **Dosis a administrar** |
| Primera reducción | 3 mg/kg |
| Segunda reducción | 2,4 mg/kg |
| Reducciones posteriores | Suspender el tratamiento |

**Forma de preparación:** Se deben utilizar métodos asépticos adecuados y emplear procedimientos apropiados para la preparación de medicamentos quimioterápicos. La reconstitución se realiza con agua estéril para preparaciones inyectables (5 mL para viales de 100 mg; 8 mL para viales de 160 mg). La dosis total a administrar se debe añadir a una bolsa para perfusión de 250 ml que contenga solución de cloruro sódico al 0,45% o 0,9%. No deben utilizarse soluciones de glucosa al 5%. Cuando la dilución se realice en cloruro sódico 0,9% es necesario el uso de un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 ó 0,22 μm (no se requiere su uso cuando se emplea cloruro sódico 0,45%).

**Forma de administración:** La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si no se producen reacciones relacionadas con la perfusión, las siguientes se pueden administrar en 30 minutos. Si se observan síntomas relacionados con la perfusión, se debe reducir la velocidad de perfusión o se interrumpirá la administración.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Embarazo:** No hay datos relativos al uso de T-DM1 en mujeres embarazadas. Trastuzumab puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Además, los estudios realizados en animales sugieren que es previsible que DM1 sea teratogénico y potencialmente embriotóxico. Por lo tanto, no se recomienda utilizar T-DM1 durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil, los pacientes hombres y sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 7 meses después de recibir la última dosis.

**Lactancia:** Se desconoce si T-DM1 se excreta en la leche materna. Debido a que existe la posibilidad de que se produzcan RA graves en niños lactantes, las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con T-DM1, pudiendo reanudarla 7 meses después de terminar el tratamiento.

**Pediatría:** no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años de edad, puesto que no existe una recomendación de uso específica en esta población para la indicación de CMP.

**Mayores de 65 años:** no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes ≥ 75 años de edad debido a que existen pocos datos en este subgrupo. El análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de T-DM1.

**Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se disponen de datos suficientes para determinar la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que deben ser controlados estrechamente.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad observada con T-DM1.

**Raza:** El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la raza no parecía influir en la farmacocinética de T-DM1.

**Sexo:** Puesto que la mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos eran mujeres, no se evaluó específicamente el efecto del sexo sobre la farmacocinética de T-DM1.

## 4.5 Farmacocinética.

**Absorción:** no se han realizado estudios en otras vías de administración diferentes a la intravenosa.

**Distribución:** El volumen central de distribución tras administración por vía intravenosa fue de 3,13 l.

**Biotransformación:** T-DM1 experimenta un proceso de desconjugación y catabolismo por medio de proteólisis en lisosomas celulares. Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1 es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5. DM1 no inhibió las principales enzimas del sistema CYP450 *in vitro*. DM1 fue un sustrato de la p-glicoproteína (P-gp) *in vitro*.

**Eliminación:** la semivida de eliminación fue de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de T-DM1 tras la administración repetida en perfusión intravenosa cada 3 semanas. Un análisis exploratorio mostró que la influencia de la función renal, la raza y la edad sobre la farmacocinética de trastuzumab y de DM1 es limitada y no es clínicamente relevante. En estudios preclínicos, se ha observado que los catabolitos de T-DM1 son excretados principalmente en la bilis, con eliminación mínima en la orina.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del European Public Assessment Report (EPAR),10 publicado por la European Medicines Agency (EMA) el 20 de enero de 2020.

En dicho informe se analiza el ensayo clínico pivotal KATHERINE/BO27938 (ClinicalTrials.gov: NCT01772472; EudraCT: 2012-002018-37) y el ensayo clínico fase II TDM4874g/BO22857, cuyo objetivo principal era el análisis de la seguridad.

En fecha 02/05/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, utilizando las palabras clave “Trastuzumab emtansine” and "early breast cancer" y filtrando por “Clinical Trial” sin encontrar resultados de otros ensayos clínicos disponibles para la indicación evaluada.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

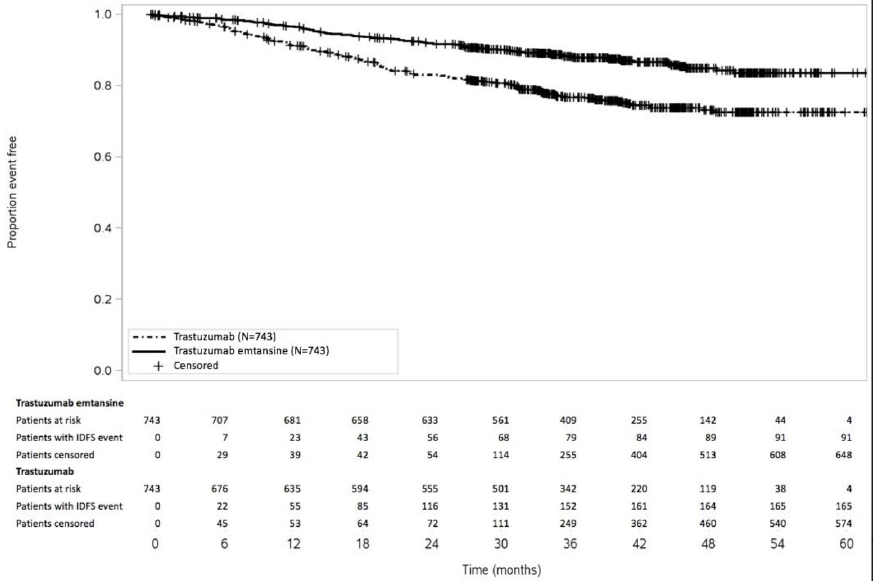
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 3. Variables empleadas en el ensayo clínico KATHERINE.28** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| **Variable principal** | Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) | Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo local/regional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa. | Intermedia |
| **Variables secundarias** | SLEI (según sistema STEEP)29 | SLEI, incluido el segundo cáncer primario no mamario (excepto cáncer de piel no-melanoma y carcinoma in situ de cualquier tipo) | Intermedia |
| Supervivencia libre de enfermedad (SLE) | Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de un evento invasivo o no invasivo, incluyendo el segundo cáncer primario no mamario, o el carcinoma ductal in situ contralateral o ipsilateral. | Intermedia |
| Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD) | Tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de cáncer de mama en cualquier lugar anatómico (sin contar tumor de mama ipsilateral ni recurrencia de cáncer de mama invasivo local/regional), confirmado histológicamente o diagnosticado clínicamente como cáncer de mama invasivo recurrente. | Intermedia |
| Supervivencia global (SG) | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. | Final |

En el estudio KATHERINE se establecieron otros objetivos destinados a obtener datos farmacocinéticos, de seguridad (tanto global como cardíaca) y de evaluación comunicada por el paciente (Patient Reported Outcomes - PROs).

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 4.Estudio KATHERINE.28** | | | | |
| - **Nº de pacientes**: 1486.  - **Diseño**: Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, con dos brazos, abierto, multicéntrico, multinacional.  **- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control** (aleatorización 1:1):   * Grupo activo: T-DM1 IV 3,6 mg/kg c/3 semanas; 14 ciclos. Se permitió el cambio a trastuzumab en caso de discontinuación por RA. * Grupo control: Trastuzumab IV, dosis de carga de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg c/3 semanas; 14 ciclos. * Ambos grupos: Radioterapia y/o terapia hormonal (en pacientes con tumores RH-positivos) en los casos indicados y según las pautas locales.   **- Criterios de inclusión:**   * Pacientes ≥ 18 años con CMP HER2-positivo confirmado prospectivamente sobre material de biopsia antes del tratamiento en un laboratorio central por inmunohistoquímica (IHQ) (considerado positivo 3+) y/o por hibridación in situ (ISH) (cociente de amplificación ≥ 2). * Estadío del tumor cT1-4, N0-3, M0. * Haber completado la quimioterapia preoperatoria (mínimo 6 ciclos con una duración mínima de 16 semanas, incluyendo al menos 9 semanas de tratamiento con taxanos; se permiten antraciclinas y agentes alquilantes). Se permite una duración de 8 semanas con taxanos en caso de haber recibido regímenes con dosis densas. * Haber recibido tratamiento preoperatorio dirigido contra HER2 (mínimo 9 semanas de tratamiento con trastuzumab; se permite un segundo agente anti HER2). Se permite una duración de 8 semanas con trastuzumab en caso de haber recibido regímenes con dosis densas. * Hallazgo histológico de enfermedad residual invasiva (en mama y/o ganglios linfáticos axilares) tras finalizar la terapia preoperatoria. * Haber sido sometido a cirugía para eliminar toda la enfermedad clínicamente evidente en mama y ganglios linfáticos. * Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1. * Esperanza de vida ≥ 6 meses. * Adecuada función hematológica, renal y hepática. * En mujeres no postmenopáusicas: test negativo de embarazo, compromiso de abstinencia o uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta al menos 7 meses después de la última dosis. * Aleatorización dentro de las 12 semanas post-cirugía.   **- Criterios de exclusión:**   * Cáncer de mama metastásico o CMP estadío cT1a-b/N0. * Historial previo de cáncer de mama, exceptuando carcinoma lobulillar in situ. * Evidencia de enfermedad recurrente o residual clínicamente evidente tras la terapia preoperatoria y la cirugía. * Tratamiento con algún fármaco anticanceroso experimental durante los 28 días previos al inicio del tratamiento del estudio. * Historial previo de cáncer en los últimos 5 años, exceptuando carcinoma de cérvix in situ, carcinoma de piel no-melanoma, cáncer de útero estadío I u otros cánceres con resultado similar convenientemente tratados. * Pacientes para las que se recomendaría radioterapia para tratar el cáncer pero en los que está contraindicado por razones médicas (ej: trastornos del tejido conectivo o historial de radiación ipsilateral de mama). * Neuropatía periférica grado ≥ 2 según NCI CTCAE (Versión 4.0). * Disfunción cardiopulmonar: historial de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática grado ≥ 3 según NCI CTCAE (Versión 4.0), o Clase ≥ II según criterios NYHA; angina de pecho que requiera medicación antiaginosa; arritmia cardíaca grave no controlada con medicación; anormalidades severas de conducción; enfermedad valvular clínicamente significativa; arritmias de alto riesgo incontroladas; hipertensión incontrolada; evidencia de infarto transmural; requerimiento continuo de oxigenoterapia; RA grado ≥ 2 relacionadas con disfunción ventricular izquierda, arritmia o isquemia cardíaca durante o tras la terapia preoperatoria; historial previo de descenso hasta <40% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con tratamiento previo con trastuzumab. * Enfermedad sistémica actual severa e incontrolada (ej: cardiovascular, pulmonar, enfermedad metabólica, trastornos de cicatrización, úlceras). * Enfermedad hepática activa. Ej: HBV, HCV, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante. * Infecciones graves, activas o incontroladas, incluyendo infección por HIV. * Embarazo y/o lactancia. * Cirugía mayor no relacionada con el cáncer de mama, o lesión traumática dentro de los 28 días previos a la aleatorización, o anticipación de la necesidad de cirugía mayor durante el tratamiento. * Tratamiento previo con T-DM1. * Historial previo de intolerancia o hipersensibilidad a trastuzumab, proteínas murinas u otros componentes del medicamento.   **- Pérdidas:**   * Grupo activo: 4 pacientes no recibieron T-DM1, 133 por efectos adversos, 42 muertes, 50 por decisión del paciente, 8 pérdidas de seguimiento, 3 por decisión del médico, 5 por otras causas. * Grupo control: 23 pacientes no recibieron trastuzumab, 15 por efectos adversos, 56 muertes, 72 por decisión del paciente, 12 pérdidas de seguimiento, 1 por decisión del médico, 5 por otras causas.   **- Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar.  **- Cálculo de tamaño muestral:** El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a una hazard ratio (HR) estimada para SLEI de 0,75, lo que se traduce en que a los 3 años estarían libres de enfermedad invasiva el 70,0% de los pacientes tratados con trastuzumab y el 76,5% de los pacientes tratados con T-DM1. Para detectar esta HR con una potencia del 80% con un nivel de significación bilateral del 5%, se requerirían aproximadamente 384 eventos de SLEI y un tamaño muestral de 1.484 pacientes. Se planificó un análisis intermedio después de producirse el 67% de los eventos, previendo una parada si p<0,0124 o HR <0,732.  **-Estratificación**  La aleatorización se estratificó por el estadio clínico en el momento de la presentación (operable vs. inoperable), el estado del receptor hormonal, la terapia dirigida a HER2 preoperatoria (trastuzumab, trastuzumab más el agente [s] dirigido a HER2 adicional) y el estado ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| **Variable evaluada en el estudio** | **T-DM1**  **(n = 743)** | **Trastuzumab**  **(n = 743)** | **HR** (IC95%) | **P\*\*\*** |
| **Variable principal** | | | | |
| **Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)**  Pacientes con evento; n (%)  Tasa libre de evento estimada a 3 años\*; % (IC95%) | 91 (12,2%)  88,3 (85,8-90,7) | 165 (22,2%)  77,0 (73,8-80,3) | 0,50 (0,39 -0,64) | <0,0001 |
| **Variables secundarias** | | | | |
| **SLEI incluyendo segundo cáncer primario no mamario\*\***  Pacientes con evento; n (%)  Tasa libre de evento estimada a 3 años\*; % (IC95%) | 95 (12,8%)  87,7 (85,2-90,2) | 167 (22,5%)  76,9 (73,7-80,1) | 0,51 (0,40 -0,66) | <0,0001 |
| **Supervivencia libre de enfermedad (SLE)\*\***  Pacientes con evento; n (%)  Tasa libre de evento estimada a 3 años\*; % (IC95%) | 98 (13,2%)  87,4 (84,9-89,9) | 167 (22,5%)  76,9 (73,7-80,1) | 0,53 (0,41 -0,68) | <0,0001 |
| **Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD)\*\***  Pacientes con evento; n (%)  Tasa libre de evento estimada a 3 años\*; % (IC95%) | 78 (10,5%)  89,7 (87,4-92,0) | 121 (16,3%)  83,0 (80,1-85,9) | 0,60 (0,45 -0,79) | 0,0003 |
| **Supervivencia Global (SG)**  Pacientes con evento; n (%)  Tasa de supervivencia estimada a los 5 años\*; % (IC95%) | 42 (5,7%)  92,1 (89,4-94,7) | 56 (7,5%)  86,8 (81,0-92,6) | 0,70 (0,47 -1,05) | 0,0848 |
| HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; P, p-value (Log-Rank test, no estratificado).  \* Tasa libre de eventos a 3 años y tasa de supervivencia a 5 años derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier.  \*\* Estos objetivos secundarios se ajustaron por multiplicidad.  \*\*\*El análisis principal fue no estratificado para todas las variables debido a que el estrato más pequeño de entre los que se definían en el protocolo tenía menos de 5 pacientes. | | | | |

[**Figura 1**](#figur_kaplan_itt_2)**. Estimación de Kaplan Meier de SLEI en el estudio KATHERINE. Resultados a los cinco años según el análisis intermedio.**3



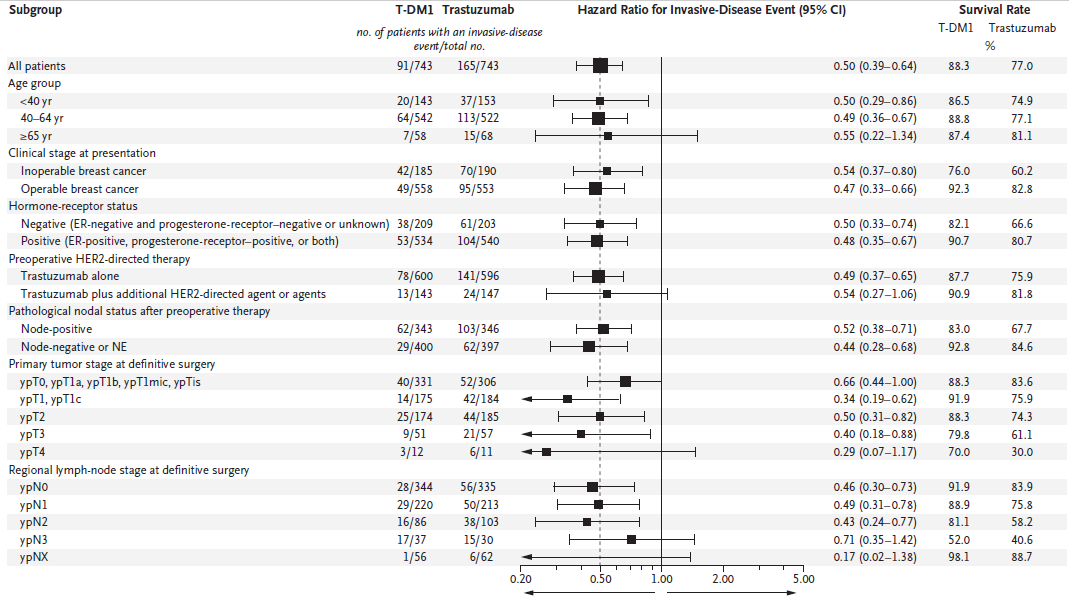
Las pacientes fueron estratificadas en función de estadio clínico a la presentación (inoperable (Estadio T4NxM0 o TxN2–3M0) frente a operable (Estadio T1-3N0–1M0)), receptores hormonales, terapia antiHER2 preoperatoria (trastuzumab versus trastuzumab más otra terapia antiHER2) y estado ganglionar tras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

En el análisis de subgrupos (Figura 2) se observó un beneficio constante del tratamiento de T-DM1 en relación con la SLEI en diferentes cohortes de estratificación y en otros subgrupos evaluados, incluyendo pacientes con RH positivos o negativos, y pacientes con o sin nódulos patológicos tras la terapia neoadyuvante.

Respecto a las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo cabe destacar un 72,3% de las pacientes fueron receptores hormonales positivos, 74.8% pacientes operables en el momento del diagnóstico y un 46,4% ganglios positivos tras terapia neoadyuvante. Todos los pacientes habían recibido un taxano como parte de la quimioterapia neoadyuvante. Los resultados en términos de eficacia son consistentes y favorables en todos los subgrupos.

Como se ha indicado, no parece existir beneficio diferenciado en función de los subgrupos, sin embargo, sí que se conoce que un grupo de pacientes en el que el riesgo basal de recaídas es mayor y por tanto también la magnitud del beneficio neto a 3 años es mayor. Parecen ser tres las características que identifican poblaciones con un riesgo superior al 30% de recaída a 3 años: la presencia de N+ (sucede en el 46% de pacientes en el estudio), la presentación inicialmente inoperable (25%), y la carencia de receptores hormonales (RH-; 28%). En estas subpoblaciones, el beneficio neto a 3 años es superior al 15% y si presentan 2 o más de los factores indicados la magnitud del beneficio obtenido sería probabilísticamente superior.

[**Figura 2**](#figur_kaplan_itt_2)**. Análisis de subgrupos de SLEI.**28



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Primera ocurrencia de un evento SLEI** | | |
|  | **T-DM1**  **(n = 743)** | **Trastuzumab**  **(n = 743)** |
| Total de pacientes con evento SLEI; n (%) | 91 (12,2%) | 165 (22,2%) |
| Tipo de evento SLEI; n (%)  Recurrencia a distancia (SNC)\*  Recurrencia a distancia (no SNC)  Evento local/regional  Evento contralateral  Muerte | 43 (47,3%)  38 (41,8%)  14 (15,4%)  3 (3,3%)  2 (2,2%) | 30 (18,2%)  86 (52,1%)  52 (31,5%)  10 (6,1%)  3 (1,8%) |
| SLEI, supervivencia libre de enfermedad invasiva; SNC, sistema nervioso central.  Los pacientes con más de un evento registrado como primer evento se cuentan en todas las categorías respectivas.  \* El número total de pacientes con recurrencia a nivel del SNC durante todo el periodo de seguimiento fue: 45 en el grupo T-DM1 y 40 en el grupo trastuzumab. | | |

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se utilizó el sistema de aleatorización *Interactive Voice/Web Response System* (IVRS/IWRS). Además de los factores de estratificación, otros factores como las características demográficas o el tipo de cirugía realizada también estuvieron bien balanceados.

La variable principal es la SLEI. La SLEi se trata de una variable intermedia, y aunque un reciente metanálisis indica que las variables secundarias evaluadas podrían considerarse subrogadas, ya que están correlacionadas a nivel individual con la SG en el entorno adyuvante del cáncer de mama, tanto de un punto de vista estadístico como clínico, lo cierto es que la SLEi no está validado en la literatura, por lo que se desconoce la fuerza de la asociación entre iDFS y SG. Este hecho se debe a que, a diferencia de la SLP, las diferentes definiciones de iDFS en la literatura hacen que las comparaciones entre los ensayos sean de difícil análisis y la interpretación30. Por ejemplo, en el caso concreto de la definición de SLEI utilizada en el estudio KATHERINE es ligeramente distinta a la descrita por el sistema STEEP29, aunque esta otra definición se analizó como variable secundaria y se utilizó para realizar un análisis de sensibilidad del objetivo principal del estudio.

El análisis de los resultados se hizo por intención de tratar. Se planificó un análisis intermedio y uno final de la SLEI. El análisis intermedio de la SLEI estaba previsto cuando se hubiera producido el 67% de los eventos (HR ≤0,732). El análisis final de la SLEI estaba previsto realizarlo tras la ocurrencia de 384 eventos, sin embargo, los resultados de SLEI publicados se obtuvieron en el análisis intermedio preespecificado, donde el HR alcanzado fue de 0,50, por lo que finalmente este análisis fue el utilizado como análisis final). En ese momento los datos de SG eran aun 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 tiene una potencia del 56% para detectar una HR de 0,80 en la SG tras 10 años de seguimiento, pero se admite que un estudio con el poder estadístico adecuado para mostrar diferencias en la SG no sería factible debido al tamaño muestral requerido. Este hecho unido al largo plazo que debe transcurrir para observar mejorar de supervivencia en este tipo de ensayo/indicaciones, se puede interpretar como que el hecho de que la SG no presente diferencias en este análisis no sea un resultado negativo por sí mismo

El diseño abierto del estudio está justificado por el diferente perfil de seguridad previamente conocido de los fármacos evaluados. Sin embargo, esto introduce un sesgo de evaluación que podía haber sido evitado mediante una evaluación ciega de la respuesta por un comité independiente. Existen diferencias numéricas notables aleatorizados que no llegaron a recibir tratamiento en ambos grupos (4 en el grupo T-DM1 y 23 en el grupo trastuzumab). El seguimiento de los pacientes fue similar en ambos grupos: 202 pacientes (27,2%) del grupo T-DM1 y 230 pacientes (31,0%) del grupo trastuzumab presentaron menos de 3 años de seguimiento.

Se introdujeron 5 enmiendas al protocolo, pero ninguna de ellas afectó de forma directa a los objetivos de eficacia. Se observaron importantes diferencias en cuanto a desviaciones del protocolo entre los dos grupos de tratamiento (21% en el grupo T-DM1 vs 12,5% en el grupo trastuzumab). Estas diferencias se debieron fundamentalmente a que, mientras que en el grupo trastuzumab no se contemplaban reducciones de dosis, en el grupo T-DM1 se registraron 78 incidencias relacionadas con no reducir o mantener la dosis en los casos establecidos, lo que puede llevar a un sesgo en el porcentaje de abandonos entre ambos grupos.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [**Tabla**](#table_sesgos) **5. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) - Evaluaciones del riesgo de sesgo** | | |
| **Ítem** | **Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.** | **Evaluación del riesgo de sesgo** |
| **Generación de la secuencia de aleatorización** | La secuencia se generó de forma aleatoria mediante bloques de estratificación con el sistema IVRS/IWRS. | Bajo riesgo |
| **Ocultación de la asignación** | Se utilizó el sistema IVRS/IWRS. | Bajo riesgo |
| **Cegamiento de los participantes y del personal** | Estudio abierto. | Alto riesgo |
| **Cegamiento de los evaluadores del resultado** | La respuesta al tratamiento no fue evaluada por ningún comité independiente. | Alto riesgo |
| **Datos de resultado incompletos** | Hay información suficiente sobre los abandonos y las retiradas. Análisis por intención de tratar. | Bajo riesgo |
| **Notificación selectiva de los resultados** | Los resultados forman parte de un análisis intermedio preespecificado. No disponemos de datos maduros de supervivencia global | Alto riesgo |

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La población incluida en el estudio KATHERINE es la adecuada para la indicación evaluada, siendo aceptable que se excluyan los pacientes con menor riesgo (cT1a-b/N0). El tratamiento neoadyuvante que recibieron las pacientes se corresponde con el que habitualmente se realiza en la práctica clínica. La variable principal analizada (SLEI) es adecuada, puesto que agrupa los eventos que habitualmente se emplean para determinar si el tratamiento adyuvante está siendo efectivo.

En el ensayo, aproximadamente el 20% de las pacientes incluidas recibieron pertuzumab más trastuzumab como tratamiento neoadyuvante. Debido a que los HR para la variable principal fueron similares entre las pacientes que habían recibido previamente trastuzumab más pertuzumab vs. trastuzumab en monoterapia, se ha considerado que el tipo de tratamiento neoadyuvante recibido (simple o doble bloqueo HER-2) no va a influir en los resultados obtenidos.

El brazo control (trastuzumab) es también adecuado, ya que se corresponde con el tratamiento estándar propuesto por todas las guías clínicas existentes al comienzo del estudio. Más recientemente se ha aprobado la combinación adyuvante de trastuzumab más pertuzumab para pacientes con alto riesgo de recaída. Aunque en el SNS pertuzumab no se encuentra financiado en esta indicación, sería deseable disponer de datos robustos (preferiblemente ensayos clíncios) que compararan de forma directa T-DM1 frente a trastuzumab más pertuzumab más quimioterapia en el entorno adyuvante.

La dosis de T-DM1 utilizada en el estudio KATHERINE (3,6 mg/kg) es la misma que se utiliza en cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, donde se determinó un perfil beneficio-riesgo favorable. No se han realizado hasta la fecha nuevos estudios dosis-respuesta. Tratándose de una nueva indicación, y dada la mayor toxicidad observada con T-DM1 respecto a trastuzumab, sería deseable disponer de estudios en los que se analice la eficacia obtenida al tratar con dosis menores o con un número menor de ciclos de tratamiento.

Por otro lado, las características demográficas y todos los factores de estratificación se corresponden con los porcentajes que cabe esperar en la patología estudiada. La edad promedio fue de 49 años (rango 23-80 años). Todos menos 5 pacientes eran mujeres. Los datos globales en cuanto a las características del tumor fueron los siguientes: estado del receptor hormonal (positivo: 72,3%; negativo: 27,7%), estadío 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%). El 76,9% de los pacientes habían recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía antraciclina. El 19,5% recibió otro agente anti-HER2 además de trastuzumab como terapia neoadyuvante; el 93,8% de estos pacientes recibió pertuzumab.

El doble de pacientes en el grupo control recibió subsecuentes terapias antitumorales en comparación con el grupo de T-DM1, aunque los tratamientos utilizados en líneas posteriores en el grupo de trastuzumab no reflejaban la práctica clínica, habiendo por ejemplo un uso muy limitado de T-DM1.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Se ha considerado que el resultado de SLEI obtenido en el estudio KATHERINE es clínicamente significativo. Hay que tener en cuenta que no había ningún tratamiento adyuvante aprobado de forma específica para pacientes con CMP HER2-positivo en las situaciones en las que no se logra una respuesta completa tras el tratamiento neoadyuvante, y que en la actualidad se tratan con trastuzumab o con trastuzumab + pertuzumab.

Los resultados mostrados se obtuvieron en el análisis intermedio preespecificado de la SLEI. En ese instante, el estudio alcanzó su objetivo principal, al observarse una mejoría estadísticamente significativa en la SLEI en el grupo T-DM1 (91 eventos) en comparación con el grupo trastuzumab (156 eventos), con una razón de riesgo para la población ITT de 0,50 (IC del 95%: 0,39-0,64; P<0,0001).

Esta mejoría en la SLEI se observó en todos los subgrupos analizados, incluyendo los de estratificación.

En el subgrupo de pacientes que había recibido como terapia neoadyuvante trastuzumab + un segundo agente anti-HER2 + QT, un esquema actualmente indicado en los casos de CMP HER2-positivo de alto riesgo, no se alcanzó la significación estadística (13 eventos en 143 pacientes con T-DM1 vs 24 eventos en 147 pacientes con trastuzumab; HR: 0.54; IC95%: 0.27-1.06), seguramente debido al pequeño tamaño muestral del grupo ( 20%) y a al hecho de que el análisis intermedio planificado fuera finalmente el principal. Un total de 272 de los 290 pacientes había recibido pertuzumab como segundo agente anti-HER2.

La recurrencia a distancia fue el primer evento SLEI más frecuente en ambos brazos: 75 pacientes en el brazo T-DM1 (82,4% del total de eventos SLEI en este brazo) vs 109 eventos en el brazo trastuzumab (66,1%).

El informe EPAR destaca que el número de pacientes con recurrencia a nivel del sistema nervioso central (SNC) durante todo el periodo de seguimiento fue similar en ambos grupos (45 con T-DM1 y 40 con trastuzumab). La mediana de tiempo hasta la recurrencia a nivel del SNC en el grupo T-DM1 fue 17,5 meses comparada con 11,9 meses en el grupo trastuzumab. Sin embargo, la mediana de tiempo hasta un evento de muerte en los pacientes con recurrencia a nivel del SNC fue similar en ambos grupos: 12,5 meses con T-DM1 (26 pacientes) y 14,3 meses con trastuzumab (21 pacientes, p>0,05).

Los resultados obtenidos en el análisis de los objetivos secundarios están en consonancia con los resultados de SLEI, con la excepción de los datos de SG, para los que se necesitan datos maduros que confirmen la relevancia clínica. En el momento del análisis intermedio solo se habían producido el 26% [98 de 367] de los eventos de mortalidad requeridos para el análisis final planeado, observándose una tendencia favorable en el brazo T-DM1, con una HR no estratificada de 0,70 (IC95%: 0,47-1.05; P = 0.0848). Los datos de SG son inmaduros, debido a la adopción del análisis intermedio como final. Estos resultados se espera que sean publicados a lo largo de 2024. En un análisis adicional presentado a la EMA la tasa de SG actualizada a 5 años es del 88,1% (IC del 95%: 85,1%, 91,1%) en el grupo de trastuzumab y del 91,1% (IC del 95%: 88,5%, 93,7%) en el grupo de Kadcyla. Estos resultados apoyan la tendencia positiva en la SG observada en el análisis primario. Los datos SG son inmaduros, debido a la adopción del análisis intermedio como final dado los resultados Estos resultados se espera que sean publicados a lo largo de 2024.

El estudio incluyó el análisis de *Patient-Reported Outcomes* (PROs). Los cuestionarios empleados (EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23) son apropiados, pero la relevancia clínica de los datos obtenidos es limitada, dada la naturaleza abierta del estudio. Los resultados de calidad de vida expresados por los pacientes fueron similares entre ambos grupos.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) aún no ha emitido un informe en el que se califique T-DM1 en la indicación evaluada de acuerdo con la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS.31

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No existen suficientes datos que permitan estimar si T-DM1 presenta equivalencia terapéutica con la combinación trastuzumab + pertuzumab durante la adyuvancia en pacientes con CMP HER2-positivo en pacientes con enfermedad residual invasiva tras el tratamiento neoadyuvante. Hay pacientes que podrían recibir uno u otro tratamiento de acuerdo con las indicaciones aprobadas, pero no se han realizado estudios comparativos directos.

Se dispone del estudio KATHERINE, analizado en los apartados anteriores, en el que se comparó T-DM1 frente a trastuzumab, y del estudio APHINITY, en el que se comparó trastuzumab + pertuzumab frente a trastuzumab. Sin embargo, existen diferencias muy notables entre el diseño de ambos estudios. La población incluida en el estudio KATHERINE presenta un peor pronóstico, puesto que incluye exclusivamente pacientes con enfermedad residual invasiva tras el tratamiento neoadyuvante. En el estudio APHINITY participaron pacientes sin tratamiento previo, y se evaluó el uso de trastuzumab más pertuzumab vs trastuzumab en neoadyuvancia y adyuvancia. Por tanto, en este estudio se eligieron pacientes tanto con alto como con bajo riesgo de recaída.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La selección de pacientes candidatos a recibir el tratamiento con T-DM1 implica realizar pruebas de cribado habituales en la práctica clínica actual, como valoraciones radiológicas e histológicas para determinar si se había alcanzado la respuesta patológica completa o existía enfermedad residual invasiva. La determinación de HER2 se realizó mediante inmunohistoquímica (IHQ), hibridación in situ (ISH) o hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Estas pruebas las realizó un laboratorio central, pero como aspecto negativo es necesario precisar que un único resultado positivo era suficiente para poder ser incluido en el estudio. En caso de existir enfermedad invasiva bilateral, era necesario que las muestras procedentes de ambas lesiones fueran HER2-positivas. Otro biomarcador utilizado fue el análisis de PIK3CA, la isoforma alfa de la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol 3-quinasa, cuyas mutaciones se han asociado con una débil respuesta a tratamientos anti-HER2.32 T-DM1 fue superior a trastuzumab tanto en pacientes mutados como en pacientes con el gen PIK3CA nativo.

Una importante limitación del estudio KATHERINE es que la determinación de HER2 se realizó en la biopsia previa a la neoadyuvancia, cuando hoy día es sabido que la sobreexpresión de HER2 en la enfermedad residual se puede perder tras el empleo de QT y trastuzumab en la neoadyuvancia.33 Los autores del estudio reconocen que serán necesarios más estudios para profundizar en este punto así como evaluar la utilidad del TDM-1 de forma combinada con la pérdida de la sobreexpresión del HER-“, aunque existe ya estudios preliminares aportando luz sobre estas incertidumbres. Por otro lado, no se evaluaron otros biomarcadores que se han establecido para la terapia anti-HER2, como la infiltración linfocitaria o las firmas genómicas inmunes.

Según los resultados del estudio KATHERINE, no sería necesario valorar el estado de los receptores hormonales, puesto que el beneficio de T-DM1 fue independiente de este factor.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 31/05/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, utilizando las palabras clave “Trastuzumab emtansine” y filtrando por “Systematic Reviews” y "Meta-Analysis". No se han encontrado publicaciones relacionadas con la indicación evaluada.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Dado que el tratamiento adyuvante con pertuzumab más trastuzumab más quimioterapia finalmente solo se aprobó para en pacientes con cáncer de mama precoz con alto riesgo de recaída, la comparación de dicha estrategia de tratamiento versus TDM-1, está asociada a un elevado grado de incertidumbre, ya que todos los pacientes del ensayo KATHERINE tenían enfermedades invasivas residuales después del tratamiento con neoadyuvante, mientras que los pacientes de APHINITY no habían recibido tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía.

Paralelamente, los resultados de cualquier comparación indirecta de la combinación trastuzumab pertuzumab frente a TDM-1, deben ser considerados estimaciones conservadoras, porque en KATHERINE las personas ya habían tenido una respuesta subóptima al tratamiento neoadyuvante y, por lo tanto, era una población de peor pronóstico basal.

En el caso de neratinib, recientemente aprobado en adultos 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 a base de trastuzumab hace menos de un año, la población se asemeja en mayor grado a la evaluada en el ensayo KATHERINE (permitida neoadyuvancia y excluidas pacientes con RCp). En esta población, esta estrategia de tratamiento mostró un HR de 0,49 (IC95% 0,31-0,75) para SLEI a 2 años, reduciendo el riesgo un 4,1% en términos absolutos, frente al aproximadamente el 10% a los 3 años de TDM-1.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

Las guías clínicas NCCN, ESMO y SEOM recomiendan su asociación a trastuzumab en pacientes de alto riesgo y con nódulos positivos

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

**A nivel internacional**

**NICE**34

El NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomienda T-DM1 en la misma tras un acuerdo confidencial del precio del TDM-1 en el NHS: Los datos estimados de coste-efectividad se consideran aceptables tras un acuerdo confidencial del precio del TDM-1 en el NHS.

**CADTH**37

La agencia CADTH (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health) recomienda igualmente el uso de T-DM1 por presentar un beneficio clínico en comparación con trastuzumab al reducir el riesgo de recurrencia, considerándolo un tratamiento coste-efectivo.

## 5.4.3 Opiniones de expertos

El editorial publicado en el New England Journal of Medicine cuando se dieron a conocer los resultados del estudio KATHERINE destaca que se trata de un estudio bien diseñado y bien ejecutado, y que los resultados obtenidos son muy positivos y clínicamente significativos, aunque sea a costa de una mayor toxicidad.39 Según el autor, se trata de un paso adelante hacia la medicina personalizada, ya que T-DM1 solo debería usarse en pacientes que no alcanzan una

respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante. Plantea que en próximos ensayos clínicos debería estudiarse si en muchos pacientes pudiera usarse T-DM1 como monoterapia en lugar de la combinación de trastuzumab + quimioterapia, o si pudiera al menos reducirse el uso adyuvante de antraciclinas. Además, sugiere que el uso de neratinib podría eliminarse a partir de ahora, puesto que los beneficios observados con este fármaco han sido muy limitados.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La evaluación de la seguridad se basa en los datos del ensayo pivotal KATHERINE,28 en los que se incluyen en el informe EPAR de la EMA10 y en la ficha técnica del medicamento.3

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

La seguridad de T-DM1 se ha evaluado en ensayos clínicos en 2.611 pacientes con cáncer de mama.

Según la ficha técnica, las reacciones adversas (RA) más frecuentes (≥25%) en los ensayos clínicos fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, hemorragias, dolor de cabeza, elevación de las transaminasas, trombocitopenia y neuropatía periférica. La mayoría fueron, de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), de Grado 1 o 2 de gravedad.

Las RA de Grado ≥ 3 más frecuentes (> 2%) fueron trombocitopenia, elevación de transaminasas, anemia, neutropenia, cansancio e hipopotasemia.

En febrero de 2018 se estima que habían recibido el fármaco más de 75.000 pacientes sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad.

El análisis de la seguridad fue uno de los objetivos secundarios de este estudio, e incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco En la tabla 6 se indica la incidencia comparada de efectos adversos entre ambos brazos. El 81.0% en el brazo de TDM-1 vs. 71.4% en el brazo control, completaron los 14 ciclos de tratamiento. La mayoría de los pacientes que interrumpieron prematuramente T-DM1 lo hicieron debido a efectos adversos, 133 (18%) brazo de T-DM1 frente a 15 (2%) en el brazo de trastuzumab. Esta diferencia puede en ser en parte debida a la diferente permisividad de modificación de dosis en función de la toxicidad producida en ambos brazos, ya que en el grupo control no estaba permitido la reducción de dosis. Las causas más frecuentes de interrupción de T-DM1 fueron trombopenia (4.2%) y hepatotoxicidad.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 6.* Estudio KATHERINE.28** | | | | |
| *Véase apartado 5.2.a para consultar la descripción y el diseño del ensayo.* | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***T-DM1***  ***(n =740)*** | ***Trastuzumab***  ***(n = 720)*** | ***RAR (IC 95%)\*\*\*\**** | ***NNH o NND\*\*\*\****  ***(IC 95%)*** |
| **RA de cualquier grado\***  *- Cualquier RA*  *- Hepatotoxicidad*  *- Elevación niveles AST*  *- Elevación niveles ALT*  *- Elevación niveles fosfatasa alcalina*  *- Elevación niveles bilirrubina*  *- Hiperplasia nodular regenerativa hepática*  *- Trombopenia*  *- Neuropatía periférica*  *- Neuropatía periférica sensorial*  *- Hemorragia*  *- Epistaxis*  *- Toxicidad pulmonar*  *- Neumonitis*  *- Disfunción cardiaca*  *- Disfunción ventricular izquierda*  *- Cansancio*  *- Náuseas*  *- Vómitos*  *- Dolor de cabeza*  *- Artralgia*  *- Mialgia*  *- Lesión cutánea relacionada con radiación*  *- Estreñimiento*  *- Diarrea*  *- Insomnio*  *- Tos*  *- Sequedad de boca*  *- Disgeusia*  *- Pérdida de apetito*  *- Síndrome gripal*  *- Sofocos*  *- Dolor*  *- Dolor en extremidades*  *- Estomatitis*  *- Pirexia*  *- Anemia*  *- Hipersensibilidad*  *- Reacciones relacionadas con la infusión*  *- Muerte*  **RA de grado ≥ 3\*\***  *- Cualquier RA.*  *- Hepatotoxicidad*  *- Elevación niveles AST*  *- Elevación niveles ALT*  *- Trombopenia\*\*\**  *- Hipopotasemia*  *- Hipertensión*  *- Neuropatía periférica*  *- Neuropatía periférica sensorial*  *- Descenso de neutrófilos*  *- Toxicidad pulmonar*  *- Disfunción cardiaca*  *- Disfunción ventricular izquierda*  *- Cansancio*  *- Lesión cutánea relacionada con radiación*  *- Diarrea*  *- Anemia*  **Otros resultados**  ­*- RA que condujo a muerte*  *- RA grave*  *- Infecciones*  *- RA que condujo a la retirada del fármaco*  *- RA que condujo a reducción de dosis*  *- RA que condujo a interrupción del fármaco* | *731 (98,8%)*  *276 (37,3%)*  *210 (28,4%)*  *171 (23,1%)*  *61 (8,2%)*  *49 (6,6%)*  *2 (0,3%)*  *211 (28,5%)*  *239 (32,3%)*  *138 (18,6%)*  *216 (29,2%)*  *159 (21,5%)*  *21 (2,8%)*  *19 (2,6%)*  *23 (3,1%)*  *3 (0,4%)*  *366 (49,5%)*  *308 (41,6%)*  *108 (14,6%)*  *210 (28,4%)*  *192 (25,9%)*  *114 (15,4%)*  *188 (25,4%)*  *126 (17,0%)*  *91 (12,3%)*  *101 (13,6%)*  *100 (13,5%)*  *100 (13,5%)*  *60 (8,1%)*  *62 (8,4%)*  *100 (13,5%)*  *95 (12,8%)*  *93 (12,6%)*  *86 (11,6%)*  *80 (10,8%)*  *77 (10,4%)*  *74 (10,0%)*  *57 (7,7%)*  *8%*  *42 (5,7%)*  *190 (25,7%)*  *12 (1,6%)*  *4 (0,5%)*  *3 (0,4%)*  *42 (5,7%)*  *9 (1,2%)*  *15 (2,0%)*  *12 (1,6%)*  *10 (1,4%)*  *9 (1,2%)*  *3 (0,4%)*  *4 (0,5%)*  *1 (0,1%)*  *8 (1,1%)*  *10 (1,4%)*  *6 (0,8%)*  *8 (1,1%)*  *1 (0,1%)*  *94 (12,7%)*  *37 (5,0%)*  *133 (18,0%)*  *90 (12,2%)*  *106 (14,3%)* | *672 (93,3%)*  *76 (10,6%)*  *40 (5,6%)*  *41 (5,7%)*  *13 (1,8%)*  *2 (0,3%)*  *0*  *17 (2,4%)*  *122 (16,9%)*  *50 (6,9%)*  *69 (9,6%)*  *25 (3,5%)*  *6 (0,8%)*  *6 (0,8%)*  *40 (5,6%)*  *4 (0,6%)*  *243 (33.8%)*  *94 (13,1%)*  *37 (5,1%)*  *122 (16,9%)*  *148 (20,6%)*  *80 (11,1%)*  *199 (27,6%)*  *59 (8,2%)*  *90 (12,5%)*  *86 (11,9%)*  *86 (11,9%)*  *9 (1,3%)*  *11 (1,5%)*  *16 (2,2%)*  *87 (12,1%)*  *146 (20,3%)*  *92 (12,8%)*  *70 (9,7%)*  *27 (3,8%)*  *29 (4,0%)*  *60 (8,3%)*  *19 (2,6%)*  *3%*  *56 (7,8%)*  *111 (15,4%)*  *3 (0,4%)*  *2 (0,3%)*  *2 (0,3%)*  *2 (0,3%)*  *1 (0,1%)*  *9 (1,2%)*  *1 (0,1%)*  *0*  *5 (0,7%)*  *0*  *9 (1,3%)*  *4 (0,6%)*  *1 (0,1%)*  *7 (1,0%)*  *2 (0,3%)*  *1 (0,1%)*  *0*  *58 (8,1%)*  *21 (2,9%)*  *15 (2,1%)*  *NA*  *37 (5,1%)* | *5,5% (3,5 a 7,4)*  *26,7% (22,6 a 30,9)*  *22,8% (19,2 a 26,5)*  *17,4% (13,9 a 20,9)*  *6,4% (4,2 a 8,6)*  *6,3% (4,5 a 8,2)*  *0,3% (-0,1 a 0,6)*  *26,2% (22,7 a 29,6)*  *15,4% (11,0 a 19,7)*  *11,7% (8,3 a 15,1)*  *19,6% (15,7 a 23,5)*  *18,0% (14,8 a 21,3)*  *2,0% (0,6 a 3,4)*  *1,7% (0,4 a 3,1)*  *-2,4% (-4,5 a -0,4)*  *-0,2% (-0,9 a 0,6)*  *15,7% (10,7 a 20,7)*  *28,6% (24,2 a 32,9)*  *9,5% (6,4 a 12,5)*  *11,4% (7,2 a 15,7)*  *5,4% (1,1 a 9,7)*  *4,3% (9,8 a 7,8)*  *-2,2% (-6,8 a 2,3)*  *8,8% (5,5 a 12,2)*  *-0,2% (-3,6 a 3,2)*  *1,7% (-1,7 a 5,1)*  *1,6% (-1,8 a 5,0)*  *12,3% (9,7 a 14,9)*  *6,6% (4,4 a 8,7)*  *6,2% (3,9 a 8,4)*  *1,4% (-2,0 a 4,9)*  *-7,4% (-11,2 a -3,6)*  *-0,2% (-3,6 a 3,2)*  *1,9% (-1,3 a 5,1)*  *7,1% (4,4 a 9,7)*  *6,4% (3,8 a 9,0)*  *1,7% (-1,3 a 4,6)*  *5,1% (2,8 a 7,3)*  *NA*  *-2,1% (-4,7 a 0,5)*  *10,3% (6,2 a 14,4)*  *1,2% (0,2 a 2,2)*  *0,3% (-0,4 a 0,9)*  *0,1% (-0,5 a 0,7)*  *5,4% (3,7 a 7,1)*  *1,1% (0,2 a 1,9)*  *0,8% (-0,5 a 2,1)*  *1,5% (0,5 a 2,4)*  *1,4% (0,5 a 2,2)*  *0,5% (-0,5 a 1,5)*  *0,4% (-0,1 a 0,9)*  *-0,7% (-1,7 a 0,3)*  *-0,4% (-1,0 a 0,2)*  *0,9% (0,1 a 1,7)*  *0,4% (-0,7 a 1,5)*  *0,5% (-0,2 a 1,3)*  *0,9% (0,1 a 1,7)*  *0,1% (-0,1 a 0,4)*  *4,6% (1,5 a 7,8)*  *2,1% (0,1 a 4,1)*  *15,9% (12,9 a 18,8)*  *NA*  *9,2% (6,2 a 12,2)* | *19 (14 a 29)*  *4 (4 a 5)*  *5 (4 a 6)*  *6 (5 a 8)*  *16 (12 a 24)*  *16 (13 a 23)*  *-*  *4 (4 a 5)*  *7 (6 a 10)*  *9 (7 a 13)*  *6 (5 a 7)*  *6 (5 a 7)*  *50 (30 a 167)*  *58 (33 a 251)*  *-41 (-250 a -23)*  *-*  *7 (5 a 10)*  *4 (4 a 5)*  *11 (9 a 16)*  *9 (7 a 14)*  *19 (11 a 91)*  *24 (13 a 126)*  *-*  *12 (9 a 19)*  *-*  *-*  *-*  *9 (7 a 11)*  *16 (12 a 23)*  *17 (12 a 26)*  *-*  *-14 (-28 a -9)*  *-*  *-*  *15 (11 a 23)*  *16 (12 a 27)*  *-*  *20 (14 a 36)*  *NA*  *-*  *10 (7 a 17)*  *83 (46 a 501)*  *-*  *-*  *19 (15 a 28)*  *93 (53 a 501)*  *-*  *68 (42 a 201)*  *75 (46 a 201)*  *-*  *-*  *-*  *-*  *107 (59 a 1001)*  *-*  *-*  *107 (59 a 1001)*  *-*  *22 (13 a 67)*  *49 (25 a 1001)*  *7 (6 a 8)*  *NA*  *11 (9 a 17)* |
| AST, aspartato aminotransferasa. ALT, alanina aminotransferasa. NA, no aplica. RA, reacción adversa.  \* Aparecen listadas las RA de cualquier grado con una incidencia ≥ 10% en alguno de los grupos de tratamiento, o con más de un 5% de diferencia entre ambos grupos de tratamiento, más otras RA de especial relevancia.  \*\* Aparecen listadas las RA de grado ≥ 3 con una incidencia ≥ 1% en alguno de los grupos de tratamiento, o con más de un 0,5% de diferencia entre ambos grupos de tratamiento, más otras RA de especial relevancia.  \*\*\* Incluye 2,0% de eventos Grado 4 en el grupo T-DM1 y 0,1% en el grupo Trastuzumab.  \*\*\*\* NND o NNH con IC 95% se exponen en la tabla solo si p<0,05. | | | | |

En la siguiente tabla 7 se recogen los principales resultados del estudio Fase II TDM4874g/BO22857, diseñado para evaluar la seguridad, prestando atención especial a los eventos cardiacos. Sus resultados pueden considerarse como un complemento de los datos de seguridad del estudio KATHERINE. No procede realizar un análisis que englobe los resultados de ambos estudios, debido a que hay importantes diferencias en su diseño, principalmente en lo referente a los esquemas utilizados de quimioterapia/radioterapia.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 7.* Estudio TDM4874g/BO22857.40** | | | |
| - **Nº de pacientes**: 153, de los cuales recibieron tratamiento 148.  - **Diseño**: Ensayo clínico de fase II, de brazo único, abierto, multicéntrico, multinacional.  **- Tratamiento:** T-DM1 3,6 mg/kg IV c/3 semanas; 17 ciclos.  Se administró como terapia (neo)adyuvante tras quimioterapia basada en antraciclinas (doxorrubicina más ciclofosfamida o epirrubicina más ciclofosfamida). Tras la quimioterapia se recibieron 4 ciclos de T-DM1, tras lo cual se podían recibir de forma opcional 3-6 ciclos de docetaxel con o sin trastuzumab. Posteriormente se continuó durante 1 año el tratamiento con T-DM1 con radioterapia opcional (secuencial o concurrente).  - **Criterios de inclusión:** CMP HER2-positivo, ECOG 0-1, FEVI pre-quimioterapia ≥ 55%.  - **Objetivos principales:** Seguridad y Tasa de eventos cardiacos preespecificados (muerte por causa cardiaca o insuficiencia cardiaca congestiva severa) dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. | | | |
| ***Resultados (n =148)*** | | | |
| **Seguridad cardiaca** | | | |
| *- Eventos cardiacos preespecificados*  *- Reducción asintomática de FEVI*  *- Discontinuación de T-DM1 por causa cardiaca*  *- Disfunción cardiaca*  *Fibrilación auricular*  *Insuficiencia valvular tricúspide*  *Palpitaciones*  *Extrasístoles supraventriculares* | *0*  *4 (2,7%)*  *1 (0,7%)*  *5 (3,4%)*  *1 (0,7%)*  *1 (0,7%)*  *4 (2,7%)*  *1 (0,7%)* |  | |
| **Otras RA\*** | **Cualquier grado** | **Grado ≥ 3** |  |
| *- Náuseas*  *- Dolor de cabeza*  *- Epistaxis*  *- Astenia*  *- Pirexia*  *- Fatiga*  *- Artralgia*  *- Trombocitopenia*  *- Mialgia*  *- Vómitos*  *- Rash*  *- Aumento AST*  *- Aumento ALT*  *- Neutropenia*  *- Hipertensión* | *56 (37,8%)*  *55 (37,2%)*  *47 (31,8%)*  *45 (30,4%)*  *39 (26,4%)*  *34 (23,0%)*  *33 (22,3%)*  *32 (21,6%)*  *31 (20,9%)*  *25 (16,9%)*  *24 (16,2%)*  *19 (12,8%)*  *18 (12,2%)*  *15 (10,1%)*  *8 (5,4%)* | *0*  *1 (0,7%)*  *2 (1,4%)*  *2 (1,4%)*  *1 (0,7%)*  *3 (2,0%)*  *0*  *12 (8,1%)*  *1 (0,7%)*  *0*  *0*  *11 (7,4%)*  *11 (7,4%)*  *8 (5,4%)*  *4 (2,7%)* |  |
| **Otros resultados** | | | |
| *- RA grado 3*  *- RA grado 4\*\** | *57 (38,5%)*  *4 (2,7%)* |  | |
| AST, aspartato aminotransferasa. ALT, alanina aminotransferasa. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. RA, reacción adversa. T-DM1, trastuzumab emtansina.  \* Se incluyen las RA que acontecieron en > 15% de pacientes y las RA que acontecieron en > 2% de pacientes.  \*\* Neutropenia febril (n = 1), pancitopenia (n = 1, mismo paciente), fibrilación auricular (n = 1), trombocitopenia (n = 1), hipopotasemia (n = 1). | | | |

**Descripción de las RA más significativas:**

- Trombocitopenia: Se trata de la RA que requirió suspensión del tratamiento con T-DM1 en más pacientes (31; 4,2%), interrupción del tratamiento y reducción de dosis en el ensayo KATHERINE. Fue la RA Grado ≥ 3 más frecuente, aunque en la mayoría de pacientes fue de Grado 1 o 2 (≥ 50.000/mm3). El punto más bajo se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a Grado 0 o 1 (≥ 75.000/mm3) antes de administrar la siguiente dosis planificada. La incidencia y la gravedad en los ensayos clínicos fueron más altas en los pacientes asiáticos.

- Hemorragia: Se han notificado acontecimientos hemorrágicos con T-DM1, incluyendo en el sistema nervioso central, hemorragias respiratoria y gastrointestinal. Se han descrito casos con resultado mortal.

- Hepatotoxicidad: En los ensayos clínicos se ha observado principalmente en forma de aumentos asintomáticos de las concentraciones de transaminasas séricas (Grado 1-4). Generalmente fueron transitorios, alcanzando valores máximos el día 8 tras la administración de T-DM1 y restableciéndose a Grado 1 o menor antes del ciclo siguiente.

Se han observado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa del hígado, que en algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

- Neurotoxicidad: Se ha notificado neuropatía periférica, principalmente de Grado 1 y predominantemente sensorial. En el ensayo KATHERINE se excluyeron los pacientes que presentaban neuropatía periférica de Grado ≥ 2 al inicio del estudio.

- Toxicidad cardiaca: Los pacientes incluidos en el estudio KATHERINE estaban muy seleccionados (ver criterios de inclusión/exclusión). La incidencia de eventos cardiacos fue mayor en el brazo trastuzumab. Fue el efecto adverso que presentaron más pacientes de los que tuvieron que discontinuar el fármaco en el grupo trastuzumab (10 pacientes; 1,4%) y uno de los que más presentaron también los que abandonaron el tratamiento en el grupo T-DM1 (9 pacientes; 1,2%). Se han observado con T-DM1 valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <40%, por lo que hay un riesgo potencial de insuficiencia cardíaca congestiva. Entre los factores de riesgo para su aparición se han descrito: edad > 50 años, valores iniciales de FEVI bajos (< 55%), uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos, tratamiento previo con una antraciclinas e IMC alto (> 25 kg/m2).

- Toxicidad pulmonar: Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis, algunos de los cuales condujeron a síndrome de sufrimiento respiratorio agudo o a la muerte del paciente. Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

- Otras RA: T-DM1 se asoció con mayor frecuencia que trastuzumab a la aparición de síntomas típicamente relacionados con los tratamientos antineoplásicos, como náuseas, fatiga, boca seca/estomatitis/disgeusia, estreñimiento o disminución del apetito.

- Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (debido a la liberación de citoquinas), que se caracterizan por uno o varios de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves.

Se han observado reacciones anafilácticas graves con T-DM1 en los ensayos clínicos.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponibles.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**Errores de medicación**

Existe un riesgo potencial de confundir la preparación y administración de trastuzumab emtansina con la de trastuzumab. La ficha técnica y entidades como la FDA alertan sobre este riesgo.41

**Precauciones en poblaciones especiales**

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama.

Embarazo

No se recomienda utilizar T-DM1 durante el embarazo. En caso de que una embarazada sea tratada, se recomienda que un equipo multidisciplinario realice un estrecho seguimiento.

Las mujeres en edad fértil, los pacientes hombres y sus parejas femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 7 meses después de recibir la última dosis.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis. Existen pocos datos en el subgrupo de pacientes ≥ 75 años de edad, por lo que no se ha establecido la seguridad y la eficacia de T-DM1 en esta población.

Insuficiencia renal (IR)

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con IR leve o moderada. Los pacientes con IR grave deben ser controlados estrechamente, ya que no se dispone de datos suficientes como para determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática (IH)

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con IH leve o moderada. T-DM1 no se ha estudiado en pacientes con IH grave. El tratamiento de pacientes con IH se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad observada con T-DM1.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a T-DM1 o a alguno de sus excipientes.

**Interacciones**

No se han realizado estudios específicos de interacciones. Debido a que los estudios de metabolismo *in vitro* sugieren que DM1 es metabolizado por CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de estos citocromos, por el riesgo potencial de que se incremente la exposición y la toxicidad.

**Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.**

Trombocitopenia

Se recomienda comprobar los recuentos de plaquetas antes de administrar cada dosis de T-DM1. Los pacientes que presenten un recuento de plaquetas ≤ 100.000/mm3 y los pacientes que reciban anticoagulantes deben ser vigilados estrechamente.

En caso de que se observen disminuciones del recuento de plaquetas de Grado 3 o mayor (< 50.000/mm3), no se administrará T-DM1 hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado 1 (≥ 75.000/mm3).

Hepatotoxicidad

Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de administrar cada dosis.

Neurotoxicidad

Se debe controlar clínicamente a los pacientes de forma continuada para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad. T-DM1 se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grado >3 ó 4 hasta que los síntomas se resuelvan a Grado ≤ 2.

Cardiotoxicidad

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o ventriculografía nuclear) para valorar la función cardiaca antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento (p. ej. cada tres meses).

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación, especialmente durante la primera perfusión.

|  |
| --- |
| 7. ÁREA ECONÓMICA |

## 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s** | | | |
|  | **Pertuzumab + Trastuzumab + QT\*\*\*\*** | **Trastuzumab + QT\*\*\*\*** | **T-DM1 monoterapia** |
| **Dosis de carga** | 840 mg | 8 mg/kg\*\* | 3,6 mg/kg |
| **Dosis de mantenimiento** | 420 mg | 6 mg/kg\*\* |  |
| **Coste ciclo 1** | 5.825,87 € + 2.003,66 € | 2.003,66 € | 5.090,90 € |
| **Coste ciclos 2-18 (a partir del segundo)** | 4.388 € | 1.476€ | 5.090,90 € |
| **Coste Quimioterapia** | 483 € | 483 € | 0 € |
| **Coste tratamiento completo**  o tratamiento/año (14 ciclos) | 64.876+483=  **65.359 €** | 21.196+483=  **21.679 €** | **71.272 €** |
| **Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia** | 43.680 € | - | 49.593 € |

\*\*El coste estimado se calcula para un adulto de 70kg de peso y una superficie corporal de 1,7 m2.

\*\*\*El coste de la quimioterapia adyuvante considerado ha sido FEC o FAC (5-fluorouracilo+antraciclinas+ciclofosfamida)

cada 21 días x 3-4 ciclos (= 430/· 4 ciclos) seguido de taxano (docetaxel cada 21 días x 4 ciclos= 54 €).

EL COSTE DE T-DM1 INCLUIDO A LO LARGO DEL INFORME ES EL VIGENTE EN 2020, PREVIO A LA REVISIÓN DE SU PRECIO QUE SE PRODUCIRÍA PREVISIBLEMENTE SI FUESE APROBADO PARA SU INCLUSIÓN Y FINANCIACIÓN EN CARTERA DE SERVICIOS DEL SNS.

\*\*\*\*Se ha considerado que son criterios de inclusión de los ensayos de adyuvancia de pertuzumab un intervalo de 8 semanas entre la cirugía y la primera dosis de quimioterapia, se ha establecido en el informe un el tiempo medio entre la última dosis de adyuvancia y la intervención quirúrgica de 14 días, intervención quirúrgica que está en consonancia con la práctica habitual

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

En fecha 06/07/2020 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed aplicándose los siguientes filtros para localizar evaluaciones económicas: ["Trastuzumab emtansine"] AND [“economic evaluation” OR “economic analysis” OR “cost effectiveness analysis” OR “cost effectiveness” OR “cost minimization analysis” OR “cost minimisation analysis” OR “cost utility analysis” OR “cost utility” OR “cost benefit analysis” OR “cost benefit” OR cost].

Se encontró la evaluación económica del fármaco para la indicación en CMP HER2-positivo realizada por la Agencia canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias (CADTH). El informe considera:

* 1. Adecuado el comparador utilizado, si bien encuentra diferencias entre la secuencia de tratamiento utilizada en el ensayo vs. la práctica habitual.
  2. Recuerda que este fármaco está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y que en la indicación de cáncer de mama no metastásico el tratamiento se circunscribe a 1 año.

Realiza una estimación de la mejora de Supervivencia y QUALY que aportaría este tratamiento y que se resume en la siguiente figura:

Interfaz de usuario gráfica, Aplicación, Tabla, Excel

Descripción generada automáticamente

Figura 3. Estimaciones de la CADTH sobre beneficio en términos de QUALYs del tratamiento con TDM1 frente a trastuzumab.

En este caso, el incremento de QUALys a los 5 años sería de 0,15 con lo que asumiendo un coste incremental de 49.593 €, el coste/QUALY sería de 330.620 €. Sin embargo, en este mismo informe, el CADTH estima indica como alternativa un dato que incluye una mejora de 2,15 QALYS años cuando se tiene en cuenta el un horizonte temporal de la esperanza de vida. En este caso, los autores consideran que es adecuado este horizonte dado el elevado porcentaje de pacientes con beneficio mantenido en el tiempo ( curativo).

Se dispone también de la evaluación del fármaco realizada por el NICE. Sin embargo, dado que el acuerdo de precio alcanzado por el NHS es confidencial, se desconoce el cálculo final del coste por AVAc. Algunos aspectos interesantes a destacar de esta evaluación económica son que:

-La evaluación del caso base debe realizarse frente al tratamiento con trastuzumab, aunque también consideran la evaluación frente a trastuzumab+pertuzumab.

-Los autores consideran que el beneficio de TDM-1 se mantiene al menos durante los primeros 7 años de tratamiento, por analogía con los datos recientemente publicados para pertuzumab.

-La ganancia de AVAc modelizada frente a trastuzumab y frente a trastuzumab + pertuzumab se resumen a continuación. En todos los casos la gananacia de AVGs vs. trastuzumab supera el 1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AVGs** | **T-DM1** | **T** | **P + T** | **Incrementos** |
| Población ITT | 16,42 | 15,06 | 15,77 | T-DM1 vs T: 1,36  T-DM1 vs P + T: 0,65 |
| Población ITT (según el modelo de SLEI preferido por el ERG) | 16,98 | 15,69 | 16,28 | T-DM1 vs T: 1,29  T-DM1 vs P + T: 0,71 |
| Población con nódulos negativos | 17,99 | 16,76 | - | T-DM1 vs T: 1,23 |
| Población con nódulos positivos | 14,64 | - | 13,97 | T-DM1 vs P + T: 0,67 |
| AVAC, años de vida ajustados por calidad; AVG, años de vida ganados; ITT, intención de tratar; P, pertuzumab; RCEI, razón coste-efectividad incremental; SLEI, supervivencia libre de enfermedad invasiva; T, trastuzumab; T-DM1, trastuzumab emtansina.  \* Datos confidenciales. No publicados en la versión consultada del informe. | | | | |

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

Los cálculos se han hecho a partir de la SLEI, variable cualitativa (% de pacientes libres de eventos a los 3 años).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias (cualitativas)** | | | | | | | |
| **Referencia** | **Tipo de resultado** | **VARIABLE**  **evaluada** | **Diferencia de eficacia** | **Medicamento con que se compara** | **NNT** | **Coste incremental**  **(A-B)** | **CEI** |
| KATHERINE28  TDM-1 vs Trastuzumab | Principal | SLEI (tasa libre de eventos a los 3 años)  Pertuzumab: 88,3 %  Trastuzumab: 77.0% | 11,3% (IC95% 5,5% a 16,9%) | Trastuzumab | 9  (6-20) | 49.593 € | 446.337 €  (297.558 a 991.860 €) |

Según los datos del estudio KATHERINE, el coste de mantener una paciente libre de enfermedad a los 3 años, es de 446.337 €, si bien sería compatible con un rango que oscilaría entre 297.558 y 991.860 €. La interpretación de este tipo de análisis coste-eficacia es dificultosa debido a la incertidumbre asociada a la relevancia clínica de evitar un evento a los 3 años y la correlación de este parámetro con la supervivencia global. EL CADTH estima que los QUALYs asociados a esta intervención a los 5 años serían 0,15. En ese caso el coste/QUALY sería de 330.620 €. Cuando se tiene en cuenta la mejora de 2,15 años en QALY, el coste por QUALY estimado es de 23.000 €. Si se tiene en cuenta los valores de mejora de 1 AVG estimados por el NICE el valor por AVG ascendería a aproximadamente 48.593 € (en este caso no se trataría de QALY)

La reciente publicación de los resultados del estudio HERA tras un seguimiento de 11 años han mostrado que el HR para la SLP (HR 0.76, 95% CI 0.68–0.86) y el HR para mortalidad (0.74, 0.64–0.86) de trastuzumab vs. observación son prácticamente superponibles. Las diferentes poblaciones incluidas en el estudio HERA y KATHERINE (principalmente en relación con el peor pronóstico de estas últimas), el hecho de no encontrar diferencias en la recurrencia a nivel del SNC con el tratamiento con TDM-1 y la diferente definición de evento en ambos estudios, hacen que se deba ser precavido a la hora de cuantificar estos datos a los resultados obtenidos por TDM-1 en términos de mejora de la SG.

* 1. **7.4 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el SNS**

-El número de habitantes en España es de 46.549.045 (datos de 2017) y la incidencia del cáncer de mama en España es de 27.747 nuevos casos según datos de 2015. En el estadio local se diagnostican el 61% de los casos y de ellos 34% son RH-, siendo el 33% restante los casos con afectación ganglionar y el 5-6% metastásicos.

-De ellos, los de alto riesgo de recurrencia (RH negativo o afectación ganglionar positiva) supondrían unos 14.912 casos al año en España.

-El oncogen HER2/neu se expresa en torno a un 15-20% de las pacientes con cáncer de mamayla incidencia anual del cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia y expresión de HER2 sería de 0,0064%, lo que supondría que, en España, con una población de 46.9 millones de habitantes, la población diana a tratar sería de unos 3.025 pacientes/año, siendo esta una aproximación conservadora, dado que la previsión de casos de pacientes con cáncer de mama para el año 2020 es superior a 33.000.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 8 Estimación del impacto económico en el SNS.** | | | | |
| **Nº anual de pacientes** | **Coste incremental por paciente** | **NNT** | **Impacto económico anual** | **Unidades de eficacia (SLEI a los 3 años)** |
| 3.025 | 49.593 € | 9 (6 a 20) | 150.018.825 € | 341 (IC95% 151-511) |

Se realizó un análisis de sensibilidad suponiendo una reducción del 30% en el coste al incluir TDM-1 en adyuvancia y adquisición de Trastuzumab biosimilar a un coste inferior del 60% respecto del original.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 9. Estimación del impacto económico en el hospital. Análisis de sensibilidad: 20%.** | | | | |
| **Nº anual de pacientes** | **Coste incremental por paciente** | **NNT** | **Impacto económico anual** | **Unidades de eficacia (SLEI a los 3 años)** |
| 3.025 | 34.716 € | 9 (6 a 20) | 105.015.900 € | 341 (IC95% 151-511) |

Se estima que durante un año serán tratados un total de 3.025 pacientes con T-DM1. El coste anual adicional, suponiendo una reducción en el precio del 30%, sería de 105.015.900 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio al cabo de 3 años, permanecerían libres de enfermedad a los 3 años, sería de 341 (151 a 511), aunque es probable que un elevado porcentaje paciente mantuviera este beneficio a largo plazo, es necesario seguir generando evidencia al respecto

* 1. **7.5 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Se trata de un medicamento de dispensación y administración hospitalaria, por lo que no se prevé impacto en Atención Primaria.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

T-DM1 se administra vía intravenosa cada 21 días durante un año, lo que requiere atención en Hospital de Día de forma ambulatoria.

Las alternativas a T-DM1 (trastuzumab IV, trastuzumab SC, trastuzumab + pertuzumab) requieren igualmente administración ambulatoria cada 21 días durante un año.

El único aspecto de conveniencia diferencial aparece al compararse con la formulación subcutánea de trastuzumab, que se administra en 2-5 minutos (frente a los 30-90 minutos de T-DM1).

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No hay datos.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a las alternativas

El tratamiento actual del CMP HER2-positivo en adyuvancia se basa en el empleo de trastuzumab; sin embargo, el porcentaje de pacientes que progresan sigue siendo elevado en la actualidad. El riesgo es más elevado en pacientes con enfermedad residual invasiva tras finalizar la terapia neoadyuvante, grupo de pacientes en que se ha evaluado la eficacia y seguridad de administrar TDM-1 como tratamiento adyuvante en vez de trastuzumab.

EFICACIA

Se dispone del ensayo clínico pivotal KATHERINE, en el que participaron 1486 pacientes con enfermedad residual invasiva tras el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia. Se evaluó la eficacia del tratamiento adyuvante con T-DM1 frente a trastuzumab durante 14 ciclos de 21 días, utilizando como variable principal la SLEI. A los tres años de la aleatorización, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad invasiva fue un 88,3% en el grupo T-DM1 y un 77,0% en el grupo trastuzumab. El riesgo de recaída se reduce significativamente con el empleo de T-DM1, siendo la HR para SLEI de 0,50 (IC95%: 0,39-0,64; p<0,0001).

Los resultados del análisis de subgrupos, estratificados en función de la expresión de receptores hormonales, de la terapia neoadyuvante anti-HER2 o del estado ganglionar tras la terapia neoadyuvante, fueron consistentes en la variable principal. Además, son consistentes con los resultados obtenidos en el análisis de las siguientes variables secundarias: SLEI según sistema STEEP, SLE y ILRD. Sin embargo, el hecho de que determinados subgrupos tengan un pequeño tamaño muestral (por ejemplo, pacientes con pequeños tumores residuales y sin ganglios o con enfermedad ganglionar muy pequeña) impide extraer conclusiones en los mismos y poder afirmar si el beneficio es similar a la de pacientes con peor pronóstico.

T-DM1 no reduce el riesgo de recurrencia a nivel del SNC, puesto que las tasas observadas son similares en ambos grupos. Su efecto beneficioso se manifiesta en reducir la recurrencia a distancia en lugares diferentes al SNC, la recurrencia local/regional y la recurrencia contralateral.

Se desconoce la eficacia comparada de TDM-1 frente a pertuzumab en combinación con trastuzumab en pacientes de alto riesgo de recaída, o frente a la estrategia trastuzmab seguido de neratinib, de reciente aprobación, en pacientes con receptores hormonales positivos. La disparidad de las características de las pacientes incluidas dificulta la realización de comparaciones indirectas.

Aunque los datos disponibles de SG son inmaduros, ya se observa el valor del potencial curativo del fármaco, con datos en el momento del análisis de 98 eventos de muerte, 42 en el grupo T-DM1 (5,7%) y 56 en el grupo trastuzumab (7,5%), con una HR de 0,70 (IC95%: 0,47-1,05; P = 0,0848). La tasa de supervivencia estimada a los 5 años es del 92,1% (IC95%: 89,4-94,7) en el grupo T-DM1 vs 86,8% (IC95%: 81,0-92,6) en el grupo trastuzumab. En cualquier caso, se requiere un seguimiento de los datos de SG de los pacientes incluidos en el estudio KATHERINE, que deberían estar disponibles en junio de 2024.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad del estudio KATHERINE fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido previamente de T-DM1, considerablemente más negativo que el de trastuzumab. El 25,7% de pacientes del grupo T-DM1 sufrieron efectos adversos grado 3 o superior, frente al 15,4% del grupo trastuzumab. Además, se produjeron reacciones adversas graves en el 12,7% de pacientes tratados con T-DM1 y el 8,1% de pacientes tratados con trastuzumab. El porcentaje de pacientes con reacciones adversas que condujeron a la retirada del fármaco fue el 18,0% en el grupo T-DM1 y el 2,1% en el grupo trastuzumab.

Entre los efectos adversos más relevantes observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con T-DM1 cabe destacar: hepatotoxicidad (37,3% vs 10,6% con trastuzumab), neuropatía periférica sensorial (18,6% vs 6,9%), trombocitopenia (28,5% vs 2,4%), hemorragia (29,2% vs 9,6%), neumonitis (2,6% vs 0,8%). Por el contrario, se observaron menos eventos cardiacos con T-DM1 que con trastuzumab (3,1% vs 5,6%).

Otros síntomas típicamente asociados con la quimioterapia, como náuseas, cansancio, sequedad de boca, estomatitis, disgeusia, estreñimiento o pérdida de apetito, también fueron más frecuentes en los pacientes tratados con T-DM1 que en los tratados con trastuzumab. A pesar de estas diferencias en el perfil de seguridad, las encuestas de calidad de vida recogidas en el estudio KATHERINE no muestran relevantes diferencias entre ambos tratamientos.

Existen pocos datos en pacientes mayores de 65 años. Aunque no es necesario ajustar la dosis, se debería monitorizar con especial atención a este subgrupo de pacientes.

**EFICIENCIA**

Según los datos del estudio KATHERINE, el coste de mantener una paciente libre de enfermedad a los 3 años, es de 446.337 €, si bien sería compatible con un rango que oscilaría entre 297.558 y 991.860 €. La interpretación de este tipo de análisis coste-eficacia es dificultosa y poco intuitiva. Esto, junto con el hecho del potencial curativo del tratamiento o, al menos, el efecto mantenido en el tiempo, y que las pacientes que reciban este tratamiento en el contexto de la adyuvancia y queden libres de enfermedad no recibirán el medicamento como tratamiento metastásico, hace que sea preferida la estimación de AVAC desde la perspectiva temporal de toda sobrevida del paciente que frente a la descrita de los 3 años de SLE, a pesar de ser la utilizada en el ensayo pivotal.

Diferentes evaluaciones de agencias de evaluación sitúan este beneficio en aproximadamente en un intervalo tan amplio como 0.15 AVAC a los 5 años como 2,15 AVAC si se tiene en cuenta la esperanza de vida de la paciente. En la mayor parte de los estudios reportados el valor es superior a 1 versus trastuzumab. Dado el elevado porcentaje de pacientes con beneficio mantenido en el tiempo (curativo) los autores de este informe consideran que el horizonte temporal de la esperanza de vida de las pacientes les parece más adecuado.

Se estima que el impacto presupuestario anual para el SNS, suponiendo una reducción en el precio del 30%, sería de aproximadamente 105.000.000 €, sin tener en cuenta el número de pacientes que dejarían de recibirlo en el contexto metastásico €n el año 2024 se espera disponer de datos maduros de supervivencia global que ayuden a establecer de una forma más segura el coste / AVG que aporta este tratamiento.

## 9.2 Decisión

**D.2.** Se propone la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación una vez se disponga de los resultados maduros de supervivencia global.

Condiciones de uso:

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.

## 9.4 Plan de seguimiento

Dada la magnitud del impacto económico de la inclusión del fármaco en el SNS, la disponibilidad de datos maduros de supervivencia global en el plazo de 3 años, la incertidumbre de cómo va a modificarse el uso del medicamento en el contexto metastásico y la aparición de otras alternativas terapéuticas en determinados subgrupos poblaciones con los que comparte indicación, se propone establecer mecanismos que modulen ese impacto presupuestario hasta disminuir parte de estas incertidumbres.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1 Marín R, Puigventós F, Fraga MD, et al. *Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0.* Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), 2013.

2 Ortega A, Marín R, Fraga MD, et al. *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE* (2016). Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kadcyla®. [consultado: 26 abril 2020]. Disponible en:

<https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113885001/FT_113885001.html>

4 Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Base de datos en internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002 [consultado: 26 abril 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

5 Hayes DF, Lippman ME. Harrison Principios de Medicina Interna. 20ª edición. Capítulo 75: Cáncer de mama (2019). Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461&sectionid=203644540>

6 Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2020). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>

7 Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Cáncer de mama. [consultado: 26 abril 2020]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/>

8 Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019. Disponible en:

<https://www.redecan.es/redecan.org/es/Estimaciones_Incidencia_Cancer_en_Espana_2019058c.pdf?file=833&news=448>

9 SEOM. Las cifras del cáncer en España. 2019. Disponible en:

<http://www.medicosypacientes.com/sites/default/files/Informe%20SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>

10 European Medicines Agency. Kadcyla: EPAR - Assessment report. 2019. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf>

11 Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.

12 Mateo Carmona J, Arocas Casañ V, del Rey E, et al. Palbociclib en cáncer de mama metastásico. Informe Compartido del Grupo GENESIS-SEFH(revisor). MADRID: SEFH (ed.) Junio 2017. ISBN. 978-84-697-7188-4.

13 Wolff CA, Hammond HME, Hicks GD, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013; 31: 3997-4013.

14 Poloz Y, Dowling RJO, Stambolic V. Breast Cancer. Chapter 1: Fundamental pathways in breast cancer 1: signaling from the membrane. *Springer* 2017. ISBN 978-3-319-48848-6

15 Wilking N. Una revisión de la atención del cáncer de mama y sus resultados en 18 países de Europa, Asia y América Latina. 2009. Disponible en:

<https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=6&cad=rja&ved=0CE8QFjAF&url=http%3A%2F%2Ffecma.vinagrero.es%2Fnoticias%2FResumen_castellano.doc&ei=WL5CUrjXO4fBtAa94oCQBg&usg=AFQjCNHcVC3FafpcIk2W_UlWUbYb3mFcTQ&bvm=bv.53077864,d.Yms>

16 Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2433-2443.

17 Cameron D, Piccart-Gebhart JM, Gelber DR, et al. 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 1195-1205.

18 Munzone E. Breast Cancer. Chapter 47: Anti-HER2 therapies in the adjuvant and advanced disease settings. *Springer* 2017. ISBN 978-3-319-48848-6

19 Palazzo A, Colleoni M. Breast Cancer. Chapter 42: Adjuvant systemic therapie by subtypes: guidelines. *Springer* 2017. ISBN 978-3-319-48848-6

20 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 2.2018. Disponible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/breast.pdf

21 Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9):869–878.

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

23 Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367-77.

24 European Medicines Agency. Assessment report: Nerlynx (2018). Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report\_en.pdf

25 Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adyuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cáncer: results from the randomized phase III adyuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016;34:1034-42

26 European Medicines Agency. Kadcyla. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla>

27 Drugs FDA. Full prescribing information. Kadcyla®. Disponible en:

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf>

28 von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(7):617-628.

29 Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127-32.

30 Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in randomized controlled trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: A meta-analysis. *Ann On*col 2017; 28 (suppl\_5):v43-v67.

31 Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26:1547-73. Versión 1.1 disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>

32 Majewski IJ, Nuciforo P, Mittempergher L, et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2‐targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:1334‐39.

33 Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, et al. Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer. *J Surg Oncol* 2017; 116:1021-28.

34 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Single technology appraisal. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10468/documents/html-content-2>

35 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(8):1194-1220.

36 Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. NCCN Clinical Practice Guideline: Invasive Breast Cancer. Version 3.2020. Marzo 2020. Disponible en:

<https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx>

37 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Early Breast Cancer. Disponible en:

<https://cadth.ca/news/drug-reimbursement-recommendation-trastuzumab-emtansine-kadcyla-and-cemiplimab-libtayo>

39 Hayes DF. Further progress for patients with breast cancer. N Engl J Med 2019; 380(7):676-677.

40 Krop IE, Suter TM, Dang CT, et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(10):1136-42.

41 FDA. Drug Safety Communication: FDA warns about potential medication errors resulting from confusion regarding nonproprietary name for breast cancer drug Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine). [consultado: 14 junio 2020). Disponible en:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communication-fda-warns-about-potential-medication-errors-resulting-confusion-regarding>

42 NICE: Single technology appraisal. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer. Committee Papers. 7 Mayo 2020. Disponible en:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta632/history

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos: Sandra Flores Moreno**

**– Institución en la que trabaja: Servicio Andaluz de Salud**

**– Institución que le vincula al informe. GENESIS-SEFH**

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

**2-Tutor/a**

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) | x | Amgen  Roche  Astra Zeneca  Janssen |  | | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | | |
|  | | | |  |  |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos: Sebastián García Sánchez**

**– Institución en la que trabaja: Servicio Madrileño de Salud**

**– Institución que le vincula al informe. GENESIS-SEFH**

Participación en el informe de evaluación como:

**1-Autor/a**

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | | |
|  | | | |  |  |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

ANEXO 2. HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Isabel Arroyo (Pricing) / Marta Casado

(Product Manager) / Julián Lagunar (Medical Manager) / Cristina Aguado (Regulatory Affairs

Specialist) / Fernando Córcoles (Market Access Manager)

Centro, sociedad o empresa: Roche Farma S.A.

Teléfono de contacto: 661 45 57 58 (Fernando Córcoles)

FÁRMACO: Kadcyla

INDICACIÓN/ES: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz (CMP) HER2-positivo, en pacientes que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Sandra Flores Moreno**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS)** | | |
| RESPUESTA TUTOR | | |
|  | **ALEGACIÓN 1:** Apartado 3.2 Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (Página 8)  - Texto propuesto: “Las principales guías clínicas NCCN1 , ESMO2 y SEOM3 recomiendan su asociación a trastuzumab en pacientes de alto riesgo y con nódulos positivos”. - Motivo: Proponemos la modificación del texto debido al impacto clínico de las guías referenciadas. | *Se acepta la propuesta. Se sustituye “*Algunas guías clínicas recomiendan valorar su asociación a trastuzumab en pacientes de alto riesgo y con nódulos positivos*” por:*  *“Las guías clínicas* *NCCN1, ESMO2 y SEOM3 recomiendan su asociación a trastuzumab en pacientes de alto riesgo y con nódulos positivos”.* |
|  | **ALEGACIÓN 2**: Apartado 3.2 Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (Página 8)  - Texto propuesto: “Con un mayor seguimiento de los datos, el HR actualizado para la población ITT en el corte de datos a 6 años (74,1 meses) fue de 0,76 (IC 95%: 0,64 a 0,91) con una tasa de SLEI de 90,6% frente a 87,8% (diferencia absoluta de 2,8%). En el subgrupo con afectación ganglionar el HR actualizado fue 0,72 (IC 95%: 0,59 a 0,87) siendo las tasas estimadas de SLEI en este subgrupo del 87,9% versus 83,4 % (diferencia absoluta de 4,5%) a los 6 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. - Motivo: Proponemos la inclusión de este texto adicional debido a la relevancia de la última actualización del estudio APHINITY presentada en el congreso SABCS 2019 (San Antonio Breast Cancer Symposium)4 | *Los datos presentados en Congresos no se incluyen en los informes de evaluación de forma pormenorizada. Dada la relevancia de los datos y el Congreso, se añade información en el informe indicando que las actualizaciones presentadas en dicho congreso refuerzan y mejoran los datos de SLEi.* |
|  | **ALEGACIÓN 3:** Apartado 5.2b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados (Página 17) - Texto propuesto: “En ese momento los datos de SG eran aun 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 tiene una potencia del 56% para detectar una HR de 0,80 en la SG tras 10 años de seguimiento, pero se admite que un estudio con el poder estadístico adecuado para mostrar diferencias en la SG no sería factible debido al tamaño muestral requerido. En un análisis adicional presentado a la EMA la tasa de SG actualizada a 5 años es del 88,1% (IC del 95%: 85,1%, 91,1%) en el grupo de trastuzumab y del 91,1% (IC del 95%: 88,5%, 93,7%) en el grupo de Kadcyla. Estos resultados apoyan la tendencia positiva en la SG observada en el análisis primario”. - Motivo: Proponemos la modificación del párrafo actual teniendo en cuenta la información contenida en el EPAR5 relativo a la SG. Por otro lado, en el estudio KATHERINE se observa lo mismo que ocurrió en el estudio APHINITY y se refleja en el informe GHEMA de pertuzumab, el análisis de SG posee un bajo poder estadístico y los resultados obtenidos son inmaduros. Como además las pacientes con enfermedad recurrente tienen varias opciones de tratamiento, no se espera que la SG se vea afectada antes del final del estudio. Además, teniendo en cuenta que en el ensayo HERA de trastuzumab en adyuvancia7 la SG no se mantuvo estadísticamente significativa hasta que pasaron 8 años, el hecho de que la SG no presente diferencias en este análisis no se considera un resultado negativo por sí mismo, y no es descartable que puedan detectarse alguna diferencia con un seguimiento a más largo plazo | Se acepta parcialmente el texto alternativo. La redacción del nuevo texto es:  “En ese momento los datos de SG eran aun 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 tiene una potencia del 56% para detectar una HR de 0,80 en la SG tras 10 años de seguimiento, pero se admite que un estudio con el poder estadístico adecuado para mostrar diferencias en la SG no sería factible debido al tamaño muestral requerido. Este hecho unido al largo plazo que debe transcurrir para observar mejorar de supervivencia en este tipo de ensayo/indicaciones se puede interpretar como que el hecho de que la SG no presente diferencias en este análisis no sea un resultado negativo por sí mismo”.  Los datos presentados a la EMA es más apropiado que se incluyan solamente en el apartado “C.1 C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica”. Aquí estamos evaluando la validez interna y las limitaciones del diseño. Ver ALEGACIÓN 6. |
|  | |  |  | | --- | --- | | **ALEGACIÓN 4:** Apartado 5.2b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados (Página 18) - Texto propuesto: “Dado que un mayor número de pacientes del grupo control experimentó eventos de recaída a distancia, casi el doble de pacientes en el grupo control recibió subsecuentes terapias antitumorales en comparación con el grupo de Kadcyla.” - Motivo: Proponemos esta modificación para alinear con la información recogida en el EPAR5 . Tal y como se indica en éste, un mayor número de pacientes tratados con trastuzumab presentaban eventos de recaída a distancia y por ello eran candidatos a recibir subsecuentes terapias antitumorales. Por otra parte, de las pacientes que presentaban estas recaídas a distancia, en ambos brazos la mayoría recibía trastuzumab (63% en el brazo control y 49% en el brazo T-DM1), seguido de pertuzumab (36% y 15%) y de TDM1 (25% y 5%). Estos porcentajes podrían reflejar el algoritmo de tratamiento propuesto por las principales guías clínicas para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+ que incluye Perjeta + trastuzumab en primera línea, T-DM1 en segunda línea y diferentes combinaciones de trastuzumab en tercera línea y posteriores | *No se considera necesario modificar el texto. En este apoartado se habla de la validez y utilidad y sobre el aspecto refernciado ya se ha indicado en varias ocasiones a lo largo del informe que existen* más pacientes con recaída a distancia por lo que hay más pacientes que recibieron subsecuentes terapias. | |  |
|  | **ALEGACIÓN 5**: 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados (Página 19) Texto propuesto: “El informe EPAR destaca que el número de pacientes con recurrencia a nivel del sistema nervioso central (SNC) durante todo el periodo de seguimiento fue similar en ambos grupos (45 con Kadcyla y 40 con trastuzumab), la mediana de tiempo hasta la recurrencia a nivel de SNC en el brazo de Kadcyla fue 17,5 meses comparada con 11, 9 meses en el brazo de trastuzumab. Además, la mediana de tiempo hasta un evento de SG en los pacientes con recurrencia a nivel del SNC fue similar en ambos grupos: 12,5 meses con T-DM1 (26 de 45 pacientes) y 14,3 meses con trastuzumab (21 de 40 pacientes) (p>0,05). - Motivo: Proponemos esta modificación para alinear con la información recogida en el EPAR ya que el tiempo hasta la progresión a nivel de SNC podría considerarse un hecho diferencial en este grupo concreto de pacientes. | Se incluye el dato del tiempo hasta la progresión, con ligera corrección del texto:  “El informe EPAR destaca que el número de pacientes con recurrencia a nivel del sistema nervioso central (SNC) durante todo el periodo de seguimiento fue similar en ambos grupos (45 con T-DM1 y 40 con trastuzumab). La mediana de tiempo hasta la recurrencia a nivel del SNC en el grupo T-DM1 fue 17,5 meses comparada con 11,9 meses en el grupo trastuzumab. Sin embargo, la mediana de tiempo hasta un evento de muerte en los pacientes con recurrencia a nivel del SNC fue similar en ambos grupos: 12,5 meses con T-DM1 (26 pacientes) y 14,3 meses con trastuzumab (21 pacientes, p>0,05) |
|  | **ALEGACIÓN 6:** 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados (Página 19) - Texto propuesto: “Los datos de SG son inmaduros, debido a la adopción del análisis intermedio como final. Estos resultados se espera que sean publicados a lo largo de 2024. En un análisis adicional presentado a la EMA la tasa de SG actualizada a 5 años es del 88,1% (IC del 95%: 85,1%, 91,1%) en el grupo de trastuzumab y del 91,1% (IC del 95%: 88,5%, 93,7%) en el grupo de Kadcyla. Estos resultados apoyan la tendencia positiva en la SG observada en el análisis primario” - Motivo: Ver ALEGACIÓN 3 | Ya comentado que se modificará el texto:  Los datos de SG son inmaduros, debido a la adopción del análisis intermedio como final. En un análisis adicional presentado a la EMA la tasa de SG actualizada a 5 años es del 88,1% (IC del 95%: 85,1%, 91,1%) en el grupo de trastuzumab y del 91,1% (IC del 95%: 88,5%, 93,7%) en el grupo de T-DM1. Los resultados del análisis final de SG se espera que sean publicados a lo largo de 2024 |
|  | **ALEGACIÓN 7:** Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas (Página 20) - Texto propuesto: “Una posible limitación del estudio KATHERINE es que la determinación de HER2 se realizó en la biopsia previa a la neoadyuvancia, cuando hoy día es sabido que la sobreexpresión de HER2 en la enfermedad residual se puede perder tras el empleo de QT y trastuzumab en la neoadyuvancia. En un análisis exploratorio presentado en ESMO 2020, de los 70 pacientes que negativizaron el HER2 (dentro de un total de 845 en los que se llevó a cabo un testing adicional tras la cirugía), no ha habido eventos de IDFS entre los pacientes tratados con Kadcyla (n = 28), y sí hubo 11 eventos en pacientes tratados con trastuzumab (n = 42). Este análisis exploratorio sugiere que no se debe suspender Kadcyla en pacientes con enfermedad residual que ha negativizado HER2 tras el tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía”. - Motivo: Proponemos esta modificación en base a la información presentada en congreso ESMO BREAST 20208 ya que podría responder a la limitación planteada por los autores del informe | Se incluirá la información de que existen análisis exploratorios trabajando sobre el tema. |
|  | El coste tratamiento presentado en el borrador del informe se realiza en base a las siguientes premisas: •Costes calculados a partir del PVL notificado -7,5% (para el caso de Perjeta y Kadcyla según RD 8/2010) + 4% IVA. •Un peso medio de 70 kg. Sin embargo, la edad media de las pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ en el estudio KATHERINE era de 49 años y, según datos del INE, el peso medio de estas pacientes sería más próximo a los 65 kg (Instituto Nacional de Estadística – Encuesta 2017). •No hay aprovechamiento de viales, lo que no refleja la realidad de la práctica clínica ni los criterios seguidos en la guía GENESIS. •Que las pacientes que recibirán tratamiento con Perjeta y trastuzumab en el entorno adyuvante tras una neoadyuvancia, recibirán una dosis de carga. Sin embargo, la dosis de carga de ambos fármacos se administra en el primer ciclo de tratamiento de la enfermedad precoz y, por tanto, durante el tratamiento neoadyuvante. Sólo en casos excepcionales en los que hay una separación relevante en el tiempo entre el tratamiento neoadyuvante y adyuvante, se administra de nuevo esta dosis de carga. Dado que la excepcionalidad no puede elevarse a la categoría de norma no puede considerarse la dosis de carga como escenario más frecuente. Solicitamos, por tanto: 1.- Se aclare al inicio de la sección económica que la nueva indicación de Kadcyla en adyuvancia del cáncer de mama precoz HER2+ tiene pendiente la decisión de precio y financiación. Y que los costes estimados están realizados a partir de los PVL notificados actuales por lo que no reflejan la realidad del SNS. 2.- Se considere un peso medio de 65 kg, aprovechamiento de viales y que la dosis de carga es administrada durante el tratamiento neoadyuvante de la enfermedad precoz, reflejando así una práctica más cercana a la real. De esta manera los costes de tratamiento serían los siguientes: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | -Se indica que los precios son los vigentes a la espera de nuevos precios si la nueva indicación es financiada.  -Respecto al peso la Guía GENESIS indica que ara calcular la dosis por paciente y luego calcular el coste del fármaco por paciente en el caso de que el medicamento se dosifique por kg de peso o por superficie corporal (s.c.), se pueden usar los pesos medios o s.c. medias del ensayo clínico, ya que reflejarán probablemente los de la población que va a recibir ese tratamiento. Si no se dispone de ese dato, se utilizará para la población general 70 kg o 1,7 m2. Si el medicamento lo va a recibir una población diferente (p. ej. solo mujeres, solo niños, etc.) se podrán usar otros valores que representen mejor la población a estudio--Z Se desconoce si la edad media del fármaco a utilizar en la clínica será 49 años, probablemente no dada la edad de presentación de este tipo de tumor, y si el peso de las mismas será la mediana (se recuerda que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama). En la guía NICE a la que se hace referencia posteriormente, el peso medio del modelo que se expone como ejemplo incluye un peso de las pacientes ligeremanete superior a los 70 kg.  Respecto al aprovechamiento de viales: Si el medicamento es de uso habitual y se puede prever con seguridad el aprovechamiento de viales, se considerará éste en el análisis basal o principal, ya que se estima que será el escenario más plausible, y el coste sin aprovechamiento de viales en el análisis de sensibilidad. Sin embargo, si el medicamento no es de uso habitual, y el escenario más plausible es que no se puedan aprovechar los viales, se recomienda realizar el análisis principal o basal sin aprovechamiento de viales y considerar el aprovechamiento sólo en el análisis de sensibilidad. La ficha técnica del producto indica que Se ha demostrado estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante un máximo de 24 horas, a temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, la solución reconstituida se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2ºC y 8ºC.  Según sus datos solo 1144 mujeres al año recibirían este medicamento, resulta complejo organizar 1144 pacientes en casi 1000 hospitales del SNS para aprovechar los viales. Se desestima.  Dosis de carga: se debe volver a administrar si han pasado 6 o más semanas desde la ultima dosis. Considerando que son criterios de inclusión de los ensayos de adyuvancia de pertuzumab un intervalo de 8 semanas entre la cirugía y la primera dosis de quimioterapia, se ha establecido en el informe un el tiempo medio entre la última dosis de adyuvancia y la intervención quirúrgica de 14 días, intervención quirúrgica que está en consonancia con la práctica habitual. Se añadirá un texto explicativo de esta circunstancia en el informe. |
|  | **ALEGACIÓN 9:** **Área económica: Evaluaciones económicas publicadas (datos españoles) (Página 28)**  En el borrador se menciona que no existen estudios económicos más allá del realizado por el NICE en Reino Unido. Recientemente, en el último congreso europeo de farmacoeconomía ISPOR EUROPE 2020, celebrado en noviembre de 2020, se han publicado los siguientes estudios económicos con datos españoles: - Costs of recurrence in patients with HER2+ breast cancer in Spain . - Impact of adjuvant trastuzumab emtansine (T DM1) on the incidence of HER2 positive metastatic breast cancer and its associated savings for the Spanish National Healthcare System . - Cost-utility analysis of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with HER2+ early breast cancer with residual invasive disease after neoadjuvant therapy in Spain . El primer estudio , tiene como objetivo actualizar el coste de la recaída del cáncer de mama HER2+ en nuestro país, dado que el último estudio publicado en 2016 (Albanell 2016) era previo a la comercialización de biosimilares. El estudio concluye que: - El coste medio ponderado total de un paciente que experimenta una recaída del cáncer de mama precoz HER2+ es de 196.078€ (169.068€ costes directos y 27.010€ costes indirectos). Este coste ponderado considera que hay: - Pacientes que solamente experimentan una recaída local y, a continuación, se curan. Coste total: 56.577€. - Pacientes que experimentan directamente una recaída metastásica, sin sufrir una recaída local previa. Coste total: 139.167€ - 288.378€, en función de si el paciente recibe una o cinco líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica, siendo el coste total ponderado de la recaída metastásica de 204.753€. - Pacientes que experimentan una recaída local y, a continuación, una recaída metastásica. Coste total: 195.744€ - 344.955€, en función de si recibe, además del tratamiento para la recaída local, una o cinco líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. - El estudio concluye que “Las recaídas del cáncer de mama HER2+ continúan suponiendo una alta carga económica para el SNS y la sociedad. El tratamiento de la enfermedad en estadios tempranos, reduciendo el riesgo de recaída, continúa siendo una prioridad en el manejo de la enfermedad”. El segundo estudio tiene como objetivo estimar, precisamente, el impacto que tiene el tratamiento con Kadcyla en la adyuvancia del cáncer de mama precoz HER2+ sobre la incidencia metastásica en nuestro país, al evitar recaídas, y los ahorros asociados que este hecho conlleva para el SNS. El estudio concluye, teniendo en consideración únicamente los costes directos de recaída que: - Caso base, asumiendo un uso progresivo y una cuota máxima de Kadcyla del 80% en la enfermedad precoz: - En los próximos 10 años, el uso de Kadcyla en la enfermedad precoz del cáncer de mama reduciría la incidencia de metástasis en un 19% en España, llegando a reducirla en el año 10 en un 35%. - Los ahorros asociados para el SNS, acumulados en el periodo de 10 años, consecuencia de esta reducción de la incidencia metastásica, serían de 209.852.584€ (llegando a suponer un ahorro de 41.296.984€ en el año 10). - Escenario hipotético para determinar el ahorro máximo que podría llegar a suponer el uso de Kadcyla en la enfermedad precoz, asumiendo que todas las pacientes candidatas se trataran desde el año 1 con Kadcyla: - En los próximos 10 años, el uso de Kadcyla en la enfermedad precoz del cáncer de mama reduciría la incidencia de metástasis en un 26% en España, llegando a reducirla en el año 10 en un 45%. Estos resultados están en línea con los obtenidos para EU por Williamson 2019 (ESMO 2019). - Los ahorros asociados para el SNS, acumulados en el periodo de 10 años, consecuencia de esta reducción de la incidencia metastásica, serían de 280.958.480€ (llegando a suponer un ahorro de 53.786.915€ en el año 10). Este estudio concluye en consecuencia que “el uso de Kadcyla en la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ y enfermedad residual invasiva tras el tratamiento neoadyuvante, reduciría de manera significativa la incidencia de cáncer de mama HER2+ metastásico, generando ahorros sustanciales en la enfermedad metastásica para el SNS”. Por último, el tercer estudio11 tiene como objetivo estudiar la eficiencia de Kadcyla en la adyuvancia del cáncer de mama precoz HER2+ en nuestro país a través de un análisis de coste-utilidad frente al biosimilar de trastuzumab. En el caso base del estudio se consideraron: A) los costes directos de ambas alternativas incluyendo, entre otros, los costes farmacológicos (Kadcyla: precio notificado menos el descuento del 7,5% (RD 8/2010); como comparador: precio de referencia 2019 del biosimilar de trastuzumab), costes de administración y de manejo de efectos adversos. B) la eficacia y utilidades observadas en el estudio pivotal KATHERINE, tanto de Kadcyla como de trastuzumab, para determinar los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs) a lo largo de un horizonte temporal que considera toda la vida de la paciente. En este escenario, asumiendo el precio notificado de Kadcyla, el Ratio de Coste-Utilidad Incremental (ICER) resultante sería de 6.748€/AVAC frente al biosimilar de trastuzumab. Kadcyla fue además coste-efectivo en más del 95% de los casos del análisis de sensibilidad probabilístico e incluso dominante en el 23,5% de las simulaciones frente al biosimilar de trastuzumab. | Las publicaciones en Congresos en formato abstract no permiten una evaluación y análisis exhaustivo de las mismas, ni están sometidas a la rigurosidad de la revisión por pares de las revistas indexadas. Es por este motivo que a pesar de ser valiosa y útil la información de conocer que existen abstract de Congresos con datos de evaluaciones económicas, éstas no serán incorporadas hasta su publicación a texto completo, lo que permitirá revisar, contrastar y analizar los datos incluidos. |
|  | **ALEGACIÓN 10: Área económica: Evaluaciones económicas publicadas (evaluaciones internacionales) (Página 28 / 29)**  Por otro lado, y en relación al análisis llevado a cabo por el NICE de Reino Unido y mencionado en este informe, nos gustaría resaltar que sus conclusiones están en línea con las obtenidas en el estudio español anteriormente mencionado, motivo por el cual ha recomendado el uso de Kadcyla en la adyuvancia de la enfermedad precoz (ICER NICE en ITT: entre 5.985£/AVAC y 7.213£/AVAC frente a trastuzumab). De manera adicional, y en línea con la información recogida en la evaluación del NICE, nos gustaría que se modificasen las siguientes consideraciones reflejadas en el informe: 1) “dado que el acuerdo de precio alcanzado por el NHS es confidencial, se desconoce el cálculo final del coste por AVAC” y 2) “No han tenido en cuenta el precio de trastuzumab biosimilar”. Ya que el propio informe de evaluación del NICE concluye que: “El RCEI resultante de aplicar las asunciones preferidas por el ERG en la población ITT es de 7.213£/AVAC. Esta estimación incluye los acuerdos comerciales de TDM1 y trastuzumab; así como un descuento asumido para los biosimilares de trastuzumab del 70% frente al precio de lista de Herceptin IV”. Por otro lado, el informe señala lo siguiente con respecto a la Agencia Canadiense: 1) “estiman (…) un coste de tratamiento de $2,799.06/ ciclo, 39.200$ por tratamiento”. Esta redacción da a entender que éste es el coste de Kadcyla en Canadá y, sin embargo, tal y como recoge el informe de la CADTH, corresponde al de trastuzumab. Solicitamos se aclare que $2,799.06 es el coste/ciclo considerado para trastuzumab en el análisis realizado por la Agencia Canadiense, mientras que el de Kadcyla es $5,473.73 por ciclo de tratamiento. 2) “No indican el coste / AVAC, solo que consideran que es un tratamiento coste-efectivo, aunque el coste de trastuzumab tenido en cuenta es el original y no el genérico”. Teniendo en cuenta el coste de Herceptin, y no del biosimilar, el informe de evaluación canadiense sí recoge que el resultado es dominante para Kadcyla. Cuando esto ocurre, no suele indicarse el resultado del ICER puesto que su magnitud no es necesaria para determinar si una alternativa es coste-efectiva en relación a un umbral determinado. Solicitamos, por tanto, se modifique esta frase. | SE modifica los aspectos relativos al coste de trastuzumab biosimilar.  Respecto al coste de adquisición de TDM-1 para el análisis sigue siendo confidencial y es imposible a partir del modelo presentado conocer el cste final de adquisición para que el RCEI sea el descrito. Actuelmente la guía NICE indica al respect “The pricing arrangement considered during guidance development was one in which Roche had agreed a complex patient access scheme with the Department of Health. In October 2017 Roche agreed a simple discount patient access scheme with the Department of Health. The discount to the list price is applied at the point of purchase or invoice. The level of the discount is commercial in confidence”  Se modifica el párrafo referente a la confusión de precios de trastuzumab en Canada y se modifica redacción sobre opción dominante en el análisis económico. |
|  | **ALEGACIÓN 11: Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios (Página 29)**  Considerando el coste de tratamiento incremental revisado y mencionado en este documento de alegaciones (42.986€), el CEI resultante sería en realidad de 386.874€ (vs 446.337€ estimados en el borrador). En cualquier caso, el análisis de coste-efectividad realizado en este informe no muestra un análisis de eficiencia completo, si no que muestra un resultado incompleto ya que: 1. Considera el beneficio demostrado por Kadcyla únicamente a 3 años. 2. Considera únicamente el coste de tratamiento incremental ocasionado en la enfermedad precoz, sin considerar los ahorros que generará en la enfermedad metastásica que, tal y como se ha expuesto anteriormente, son muy relevantes. El cálculo del NNT presenta grandes limitaciones y no sería adecuado en la evaluación de la eficiencia de tecnologías sanitarias en oncología y menos en la enfermedad precoz (cuyos resultados se observan a lo largo del tiempo), al ser éste un parámetro que varía en función del punto del tiempo que se elige para su cálculo y no describe por tanto el efecto beneficioso durante todo el periodo de tiempo evaluado ni más allá de la duración del estudio, sesgo especialmente importante en oncología. Es por este motivo, que los análisis de coste-efectividad y coste-utilidad en oncología se basan en Modelos de Markov, y no en NNTs (tal y como puede observarse en las evaluaciones económicas realizadas por el NICE o Canadá, mencionadas en este informe, con horizontes temporales que contemplan “toda la vida de la paciente”). Solicitamos, por tanto, se considere el análisis de coste-utilidad español publicado y mencionado anteriormente (Colomer 2020), realizado en base a un modelo de Markov que considera el beneficio aportado por Kadcyla durante toda la vida de la paciente, con un RCEI de 6.748€/AVAC, aun considerando el precio notificado de Kadcyla, y en línea con el estimado por el NICE. | *Ya se han indicado las razones para considerar el mismo CEI .*  *Los ahorros generados a largo plazo no han sido cuantificados en artículos de elevada calidad de la evidencia. A pesar de ellos y dada la importancia de los mismos se hará referencia a este aspecto en el informe de forme genérica, a la espera de disponer de datos contrastados.*  *Los autores están de acuerdo en las limitaciones que puede suponer el uso del NNT no sólo en oncología, sino en el análisis del coste utilidad de cualquier tecnología sanitaria, problemas y limitaciones que son comunes al uso de otras herramientas metodológicas, incluidas las evaluaciones de modelos tipo Markov, en la que se modelizan las situaciones más allá de las establecidas en un estudio y lamentablemente también están sujetas por tanto a sesgo (modelización). No es objeto de esta alegacion discutir ventajas e inconvenientes de cada una de las evaluaciones económicas realizadas. El NNT es el*  Número de pacientes adicionales que es necesario tratar para obtener una unidad de beneficio adicional = 1/(Eficacia de A – Eficacia de B). Y la fórmula es equivalente a: Razón Coste-Eficacia incremental = NNT x (Coste por paciente de opción A – Coste por paciente de opción B), y el informe no hace mención a su capacidad para integrar el beneficio a lo largo de toda la enfermedad, que es cierto que no lo tiene, es una medida puntual del número de pacientes a tratar para obtener una unidad de beneficio adicional en el periodo de tiempo analizado en el ensayo.  Respecto al estudio de Colomer et, en el momento de disponer de la publicación concreta (tipo de variables incluidas, costes, perspectiva, análisis, conflicto de interés, etc…) en una revista que incluye revisión por pares se procederá a incluir dicha publicación como una evidencia adicional en el informe. |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html#_blank) [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)