

**TRASTUZUMAB EMTANSINA**  
**Cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado o metastásico**  
**Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica**  
**Hospital Universitario Reina Sofía**

**1.- Identificación del fármaco:**

Nombre Comercial: Kadcyła®  
Presentaciones: Vial 100 mg. Solución para perfusión  
Laboratorio: Roche  
Precio adquisición: 2.116,4 €/vial (Med Extranjeros)  
Grupo terapéutico: Otros Citostáticos: Anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC13

**2.- Solicitud:**

Dr. Juan de la Haba. Servicio de Oncología. Fecha de solicitud:12/11/2014

**3.- Justificación y Resumen del informe:**

**3.1.-Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:**

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, tras la progresión a un tratamiento basado en trastuzumab, varias opciones terapéuticas (lapatinib+capecitabina, trastuzumab+capecitabina, trastuzumab+lapatinib) han demostrado mejorar el pronóstico de estas pacientes, con modestos incrementos significativos en términos de tasa de respuesta, SLP y SG.

Pese a estos avances, la mayoría de los pacientes en este contexto no responderán a los tratamientos actuales basados en los dos agentes antiHER2 disponibles (Trastuzumab y Lapatinib) y el 50% de las pacientes terminarán progresando de su enfermedad a los 3-8 meses del inicio del tratamiento, y fallecerán a causa de su cáncer de mama HER2 positivo. De hecho, a la progresión a tratamientos basados en Trastuzumab más quimioterapia con los tratamientos disponibles, la TRG se sitúa en torno al 24-48%, con medianas de SLP y de SG de 6,2-8,2 meses, y de 17,5-25,5 meses, respectivamente. Esto implica que el 50% de las pacientes en esta situación clínica terminarán falleciendo a causa de su enfermedad antes de los 2 años. Además, el 52-76% de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo no responderá a segundas y terceras líneas de tratamiento basado en estos dos agentes antiHER2 disponibles.

Existe por tanto una necesidad no cubierta en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento basado en Trastuzumab más quimioterapia.

TDM-1 actúa de forma selectiva sobre las células tumorales HER2 positivas. Comparado con lapatinib+capecitabina en pacientes tratadas previamente con trastuzumab y taxano, TDM-1 se asoció con una reducción significativa y clínicamente relevante del riesgo de progresión en un 35% (HR=0,65, 0,55-0,77, p<0,001), con un incremento significativo en la mediana de SLP de 3,2 meses (de 6,4 meses a 9,6 meses, p<0,001).

El tratamiento se asoció también a una reducción del riesgo de muerte (HR=0,68, 0,55-0,85, p<0,001), con un incremento en la mediana de SG de 5,8 meses (35,1 a 30,9 meses),

También mejoró el % de respuestas y la calidad de vida de las pacientes retrasando el tiempo hasta aparición de síntomas.

El tratamiento fue bien tolerado, con menores efectos de grado 3-4 que la rama de lapatinib-capecitabina.

**3.2. Resumen del informe**

Este informe contiene esencialmente un resumen del informe de evaluación del grupo GÉNESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Trastuzumab Emtansina TDM-1 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación, incluyendo pacientes tratados previamente en el entorno adyuvante, y que han recaído durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. Trastuzumab emtansina combina los mecanismos de acción de trastuzumab y DM1.

En el EC principal para esta indicación, TDM-1 demostró aumentar la supervivencia global en 5.8 meses frente a lapatinib+capecitabina, que es un tratamiento comparador corrector. Presenta un alto porcentaje de EA de grado 3 (40.8%), pero inferior al alcanzado con capecitabina-lapatinib (57%).

El coste por tratamiento completo y la diferencia frente al estándar haría que el beneficio clínico relevante obtenido no fuese costo-efectivo.

Se estima en 7-10 las pacientes candidatas actualmente al tratamiento, con una incidencia de 5-6 pacientes nuevas cada año.

#### 4.- Farmacología

##### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:**

**AEMPS/EMA:** 26/12/2013; Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado, o en combinación. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber manifestado recurrencia durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su finalización.

**FDA:** 22/02/2013; Tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, o haber manifestado recurrencia durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su finalización

##### **Mecanismo de acción.**

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

- Trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (EDC) de HER2, así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, inhibe la liberación del ECD de HER2, así como la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) e interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente citotóxico de trastuzumab emtansina, se une a tubulina. Al inhibir la polimerización de tubulina, tanto DM1 como trastuzumab emtansina producen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es entre 20 y 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.

##### **Posología, forma de administración.**

La dosis recomendada es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días). Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos y observar a los pacientes durante la perfusión y al menos hasta 90 minutos después de la primera perfusión por si se produjeran reacciones relacionadas con la misma. Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes se pueden administrar en 30 minutos, observando al paciente durante la perfusión y al menos hasta 30 minutos después de la misma.

##### **Farmacocinética.**

**Absorción:** se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

**Distribución:** la concentración sérica máxima media alcanzada fue de 83,4 (± 16,5) µg/ml. El volumen central de distribución tras administración por vía intravenosa fue de (3,13 l).

**Biotransformación:** TDM-1 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*. *In vitro*, DM1 fue un sustrato de la p-glicoproteína.

**Eliminación:** tras la administración por vía intravenosa la eliminación de TDM-1 fue de 0,68 l/día y la semivida de eliminación fue de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de TDM-1 tras la administración repetida en perfusión intravenosa cada 3 semanas.

## 5.-Eficacia

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al (EMILIA Study Group). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367:1783-91

Ensayo clínico fase III multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (CMLA) irreseccable o metastásico (CMM), que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes tratados previamente en el entorno adyuvante, y que habían recaído durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

**-Nº de pacientes:** 991 pacientes

**-Diseño:** de fase III multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado. Periodo: 19 meses

**Objetivo:** Evaluar eficacia y seguridad de T-DM1, en comparación con lapatinib y capecitabina, en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo previamente tratados con trastuzumab y taxano.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:**

Grupo trastuzumab emtansina TDM1: 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa en ciclos de tratamiento de 21 días. La escalada de dosis no estaba permitida si se había tenido que hacer reducción de dosis a causa de evento adverso.

Grupo control (lapatinib en combinación con capecitabina): 1.250 mg/día de lapatinib por vía oral una vez al día en ciclos de 21 días, más 1.000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina por vía oral dos veces al día, los Días 1 a 14 de cada ciclo de tratamiento de 21 días. Los pacientes en el brazo control podían continuar el tratamiento con lapatinib si la capecitabina era suspendida y viceversa.

Si el tratamiento con ambos fármacos se retrasaba más de 42 días, se discontinuaba el tratamiento de forma permanente.

**-Criterios de inclusión:**

- Progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento para enfermedad localmente avanzada o metastásica HER2+ ( lo que se define por una puntuación 3+ mediante IHC o amplificación del gen mediante ISH.)
- Progresión de la enfermedad en los 6 meses posteriores a recibir tratamiento para enfermedad en estadios iniciales.
- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVi) mayor o igual del 50%.
- Performance status 0 ó 1.

**-Criterios de exclusión:**

- Haber recibido tratamiento previo con T-DM1, lapatinib o capecitabina.
- Neuropatía periférica grado 3 o superior.
- Metástasis en SNC o haber recibido tratamiento para estas metástasis en los dos meses previos a la randomización.
- Fallo cardíaco congestivo sintomático, arritmias que requieran tratamiento.
- Infarto de miocardio o angina inestable en los 6 meses previos a randomización.

**-Tipo de análisis:** Por intención de tratar

**Variables principal:** Las covariables principales de eficacia del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente(CRI) basándose en los criterios RECIST modificados. y la supervivencia global (SG).

**Seguridad:** monitorizada por un comité estadístico independiente y un comité de supervisión cardíaco.

**Variables secundarias:** Tasa de respuesta objetiva (de acuerdo con los criterios RECIST) de pacientes con enfermedad medible en el punto de partida y duración de la respuesta en pacientes que habían presentado respuesta objetiva en la revisión de las evaluaciones del tumor realizadas tanto por el investigador como por el CRI.

Durante el ensayo clínico, se evaluó también el tiempo hasta la progresión sintomática, definido por una reducción de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) del cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL). Una variación de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativa.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Lapat.+capecit. N=496	TDM-1 N=495	Dif.	p	HR (IC95%)
Objetivos principales					
- Supervivencia global mediana (meses)*	25.1	30.9	<b>5.8</b>	0,0006	0,682 (0,548-0,849)
- Numero de muertes (%)	36.7%	30.1%			
- SLP mediana (meses) evaluada CRI	6,4	9,6	3,2	<0,0001	0,650 (0,549-0,771)
- SLP mediana (meses) evaluada investigador	5,8	9,4	3,6	<0,0001	0,658 (0,560, 0,774)
- Tiempo para disminuir 5 puntos o más el FACT-B	4,6	7,1	2,5	0,012	0,796 (0,667-0,951)

- Tasa de respuesta objetiva: Número de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)			
- Duración de la respuesta objetiva:	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)	<b>12.8</b>	0,0002	

\* El análisis intermedio de la SG se realizó cuando se observaron 331 acontecimientos. Este segundo análisis se consideró definitivo al observarse que se había traspasado el límite de eficacia.

Se observó un beneficio consistente del tratamiento con trastuzumab emtansina en la mayoría de los subgrupos preespecificados de pacientes evaluados, con un menor beneficio entre los pacientes mayores de 65 años y en aquellos con enfermedad no visceral o no medible.

En pacientes  $\geq 65$  años de edad (n= 138 entre ambos grupos de tratamiento) los HR para la SLP y SG fueron 1,06 (IC 95%: 0,68, 1,66) y 1.05 (IC 95%: 0,58, 1,91), respectivamente.

En pacientes de 65 a 74 años de edad (n=113), los HR para la SLP y la SG fueron 0,88 (IC 95%: 0,53, 1,45) y 0,74 (IC 95%: 0,37, 1,47), respectivamente, basándose en las evaluaciones del CRI.

En los pacientes de 75 años de edad o más, los HR para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 3,51 (IC 95%: 1,22, 10,13) y 3,45 (IC 95%: 0,94, 12,65), respectivamente. En el subgrupo de pacientes de 75 años de edad o más no se demostró un beneficio en la SLP o la SG, pero el número de pacientes era demasiado reducido (n=25) para extraer conclusiones definitivas.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad no medible (n=205), los HR para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 0,91 (IC 95%: 0,59, 1,42) y 0,96 (IC 95%: 0,54, 1,68), respectivamente. En un re-análisis llevado a cabo con 2 definiciones diferentes de enfermedad visceral, el efecto en pacientes con enfermedad no visceral apareció consistente con el efecto global del tratamiento.

### Evaluaciones independientes

NICE: rechazado el 08/08/2014.

IQWiG: considera que añade un beneficio mayor solo en pacientes que han recibido previamente trastuzumab, taxanos y antraciclinas.

### Otros estudios

#### Ensayo TH3RESA: T-DM1 for HER2-Positive MBC: Primary Results From TH3RESA, a Phase 3 Study of T-DM1 vs Treatment of Physician's Choice (TPC )

-Nº de pacientes: 602 pacientes (2:1) 404 pacientes TDM-1: 198 pacientes TPC

-Diseño: fase III, aleatorizado, abierto (PFS valorada por investigador):

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: T-DM1 3.6 mg/kg/21 días vs tratamiento de elección médico

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama localmente avanzado o metastático HER2+ (confirmado centralmente por IHQ (considerado positivo 3+) y/o FISH) que han recibido previamente trastuzumab y lapatinib en estadios avanzado y un taxano en cualquier fase (adyuvante, irreseccable, localmente avanzado o metastático); fracción de eyección ventricular >50% ; ECOG 0-2.

- Criterios de exclusión: neuropatía periférica grado  $\geq 3$ , metástasis en SNC sintomáticas o tratamiento de las mismas 1 mes antes de la aleatorización, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), antecedentes de fallo cardíaco, arritmia cardíaca grave que requiere tratamiento, infarto de miocardio o angina inestable en los 6 meses previos a la aleatorización.

-Tipo de análisis: intención de tratar para PFS y OS

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	T-DM1 N (nº pac)	TPC N (nº pac)	HR (IC 95%)	p
Resultado principal -PFS (mediana)	6.2 (5.6-6.9)	3.3 (2.9-4.1)	0.53 (0.42-0.66)	P<0.0001
Resultados secundarios de interés -OS mediana	No alcanzada	14.9 (11.27- )	0.55 (0.37-0.83)*	p=0.0034
Resultados por subgrupos -PFS (considerando TPC que contenía trastuzumab, n=149)	6.2 (5.6-6.9)	3.2 (2.8-4.1)	0.56 (0.44-0.61)	P<0.0001

\* No alcanza el límite de seguridad para la interrupción del ensayo

Se incluyó una población con RH+ en el 50% de los casos, afectación visceral en el 75% de los casos, ECOG=2 solo en el 6% de las pacientes, 3% mayores de 75 años, con una mediana de líneas de tratamiento previo para enfermedad avanzada de 4 y con más de un 10% de metástasis cerebrales al inicio.

Se obtuvo un beneficio en SLP de 3 meses en el brazo de trastuzumab emtansina. Este beneficio se mantuvo en los diferentes análisis de subgrupos realizados; en este caso la valoración de enfermedad visceral también se realizaba a nivel local pero no se observaron diferencias.

La valoración de la progresión fue llevada a cabo por los investigadores de forma abierta por lo que existe riesgo de sesgo de asignación al tratarse de una variable subrogada subjetiva. Sin embargo los resultados de HR para la variable de OS son similares a los de PFS, lo que reduce el riesgo de este sesgo. Igualmente este sesgo afecta a las variables comunicadas por los pacientes

En el primer análisis de SG (datos en tabla) ya se incluían 44 pacientes del brazo control a los que se les permitió recibir T-DM1 tras la progresión de la enfermedad (se autoriza el cruce tras la publicación del ensayo EMILIA).

El brazo de T-DM1 presentó una mayor incidencia de efectos adversos de cualquier grado (93.5% vs 88.5%), pero una menor tasa de efectos adversos grado 3 o superior (32% vs 43%) o efectos adversos que provocaran la interrupción del tratamiento (7% vs 11%). Tampoco se observó una mayor cardiotoxicidad.

## 6.-Seguridad

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son diarrea, fatiga y náuseas y los más graves la trombocitopenia y la eritrodisestesia palmo-plantar.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco TDM-1 en 490 pacientes frente a lapatinib/capecitabina en 488 pacientes, en pacientes con CMM HER2+ localmente avanzado o metastásico al menos expuestos durante 13 meses en el ensayo EMILIA. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes:

<b>"EMILIA"(Verma, Miles et al. 2012)</b>					
<i>Breve descripción del ensayo y diseño</i>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>T-DM1 N (490) % todos los grados</b>	<b>Lapatinib + capecitabina N (nº 488) % todos los grados</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
- Cualquier evento adverso	400 (95,9%)	477 (97,7%)			
- Eventos adversos >= grado 3	200 (40,8 %)	278 (57,0 %)			
- Diarrea	114 (23,3%)	389 (79,7%)	-56,4%(-61,6% a -51,3%)		-2 (-2 a -2)
- Eritrodisestesia palmo-plantar	6 (1,2%)	283 (58,0%)	-56,8%(-61,3% a -52,3%)		-2 (-2 a -2)
- Vómitos	93 (19,0%)	143 (29,3%)	-10,3%(-15,6% a -5,0%)		-10 (-20a -7)
- Neutropenia	29 (5,9%)	42 (8,6%)			
- Hipokalemia	42(8,6%)	42(8,6%)			
- Fatiga	172 (35,1%)	136 (27,9%)	7,2% (1,4%a 13,0%)		14 (8 a 72)
- Náuseas	192 (39,2%)	218 (44,7%)			
- Inflamación de la mucosa	33 (6,7%)	93 (19,1%)	-12,3% (-16,5% a -8,2%)		-9 (-13 a -7)
- Anemia	51 (10,4%)	39 (8,0%)			
- Elevación ALT	83 (16,9%)	43 (8,8%)	-8,2% (-12,4% a -4,1%)		-13 (-25 a -9)
- Elevación AST	110 (22,4%)	46 (9,4%)	13,0% (8,5% a 17,5%)		8 (6 a 12)
- Trombocitopenia	137 (28%)	12 (2,5%)	25,5% (21,3% a 29,7%)		4 (4 a 5)

Los eventos adversos serios fueron reportados en 88 pacientes (18%) en lapatinib/capecitabina, y en 76 pacientes (15,5%) en el grupo de TDM-1. La tasa de efectos adversos grado 3-4 fue mayor en el grupo de lapatinib/capecitabina (57% vs 40,8%), siendo la diarrea y eritrodisestesia palmoplantar los eventos grado 3-4 que más se produjeron en el brazo lapatinib/capecitabina y la trombocitopenia y elevación de las transaminasas la que se produjo en mayor grado en el brazo TDM-1. La mayoría de los eventos adversos grado 3-4 se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento con TMD-1. En ambos brazos, estos eventos adversos grado 3-4 se solventaron al reducir la dosis.

La mayoría de las muertes que se produjeron en el estudio, se atribuyeron a progresión de la enfermedad (123 en el brazo lapatinib/capecitabina y 91 en el TDM-1). Cinco fueron atribuidas a efectos adversos que ocurrieron dentro de los 30 días tras recibir la última dosis del estudio: 4 en el brazo de lapatinib/capecitabina (debido a enfermedad coronaria, fallo multiorgánico,

coma e hidrocefalia) y una en el brazo TDM-1 (por encefalopatía metabólica tras progresión en el SNC).

La mayoría de las muertes notificadas fueron atribuidas a progresión de la enfermedad. Una muerte en el grupo de TDM1 fue debido a encefalopatía metabólica después progresión en el SNC.

## 7.-Coste

Nombre	Trastuzumab- emtasina	Lapatinib + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina	Trastuzumab + vinorelbina
<b>recio unitario (PVL+IVA)</b>	Kadcyla® 100 mg: 2116,4 €*(2,11€/mg)	Lapatinib 250 mg: 12,82 € Capecitabina 500 mg: 0,22 €	Trastuzumab 150 mg: 527,32 € (3,15€/mg) Capecitabina 500 mg: 0,22 €	Trastuzumab 150 mg: 527,32 € (3,15€/mg) Vinorelbina 50 mg vial: 31,20€
<b>Posología (Sc 1,7, peso 70 Kg)</b> Capecitabina a 1.500 mg por dosis.	3,6 mg/kg 252 mg	Lapatinib 1.250 mg días 1-21+ Capecitabina, 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12h 14 días	Trastuzumab 8mg/kg día 1 + 6mg/kg c/ 3 semanas +Capecitabina, 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12h 14 días	Trastuzumab 8mg/kg día 1 + 6mg/kg c/ 3 semanas +Vinorelbina 25mg/m <sup>2</sup> 1 y 8 c/21 días
<b>Coste por ciclo (21 días)</b> <b>Coste 1ª dosis</b>	5.333,33 €	1.355,95 €	1.323 €	1.385,4 €
<b>Coste tratamiento completo**</b>	74.666,59 €	13.559,58 €	13.671 €	14.295 €
<b>Coste incremental (diferencial)</b>	+ 61.107,01 €	-	+ 111,42 €	+ 735,42 €

\* No comercializado en España. Precio de importación a través de medicamentos extranjeros

\*\*Se considera la mediana de SLP del ensayo EMILIA como duración del tratamiento

## Coste Eficacia Incremental (CEI)

### Variables continuas

Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Eficacia de T-DM1	Eficacia Lap/Cap	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Sunil Verma, MD et. Al.	Primaria	SG (mediana)	30,9 meses	25,1 meses	0,48 años (5,8 meses)	61.107,01 €	126.428 €/AVG

Haciendo una aproximación y considerando que la ganancia en Años de vida ganados (AVG) fuese similar a la ganancia en Años de vida ajustados a la calidad (AVAC), el CEI que obtenemos con este coste eficacia incremental es muy elevado.

## 8.- Conclusiones

En el ensayo clínico fase III EMILIA, en el que se compara TDM-1 vs. capecitabina/lapatinib, se observa una mejora estadísticamente significativa, y que puede considerarse clínicamente relevante, en la SLP y la SG en los pacientes con CMM que previamente habían sido tratados con trastuzumab y un taxano. El beneficio fue observado independientemente de la línea de tratamiento en los pacientes con CMM y en aquellos con un intervalo libre de enfermedad inferior a 6 meses tras la terapia adyuvante o neoadyuvante con trastuzumab.

TDM-1 mejoró significativamente la SLP evaluada por un comité independiente (9,6 meses vs. 6,4 meses con lapatinib/capecitabina); HR: 0,65 p<0,001. Este beneficio fue consistentemente observado en subgrupos clínicamente relevantes, con un menor beneficio entre los pacientes mayores de 75 años y en aquellos con enfermedad no visceral o no medible.

Se hicieron dos análisis internos de la SG. En el segundo de ellos (331 muertes), se observó un incremento significativo de la SG en el brazo TDM-1 con respecto lapatinib/capecitabina (30,9 meses vs 25,1 meses; HR= 0,68; p<0,001). La tasa de respuesta objetiva, la mediana de duración de la respuesta y el resto de variables de eficacia secundarias fueron favorables al brazo de tratamiento con trastuzumab emtansina.

En cuanto a la seguridad presenta un perfil favorable respecto al comparador reduciendo la incidencia de reacciones adversas grado 3-4, sobre todo las características del régimen lapatinib capecitabina, como el síndrome mano-pie y la diarrea. Por el contrario incrementa la trombopenia severa de forma importante y debe monitorizarse el riesgo hemorrágico y la función hepática.

TDM-1 presenta un coste por AVAC de más de 120.000 €. Aun cumpliendo los criterios End of Life, la inclusión de este fármaco no sería considerada coste-efectiva, según las referencias internacionales más utilizadas.

## 9.-Bibliografía

- National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines 3.2014 – Breast Cancer. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
- 
- Ficha técnica Kadcylo®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002389/WC500158596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002389/WC500158596.pdf)
- 
- Label information. Kadcylo®. DrugsFDA. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Weslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-1791.
- IQWiG Reports – Commission No. A14-01 Trastuzumab emtansine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Version 1.0 28 March 2014
- Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P et al: American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8009
- NICE Premeeting briefing Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. 23 Apr 2014. Disponible en <https://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG350>
- Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):689-99
- Lapatinib en el tratamiento del cáncer de mama metastático refractario. Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica del Institut Català d'Oncologia. 18/12/2013. [Citado: 04/08/2014].
- Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)
- También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
- Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. Int J Cancer. 2013;132(5):1170-81
- Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2014. ISBN: 84-938762-5-9

- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1021-8.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5529-37