PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 03-2022

TRASTUZUMAB EMTANSINA

100 mg y 160 mg Inyectable

TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO HER2 POSITIVO, QUIENES TIENEN ENFERMEDAD INVASIVA RESIDUAL LUEGO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE BASADO EN TAXANOS Y TRASTUZUMAB

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, enero de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Trastuzumab emtansina 100 mg y 160 mg como agente único para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 03-2022. Lima, Perú. Enero de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 3

II. DATOS DE LA SOLICITUD 4

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. Epidemiología 5

b. Características generales 6

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 8

VII. TRATAMIENTO 9

a. SUMARIOS 9
DYNAMED 9
UPTODATE 11
BESTPRACTICE 13

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 13

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 18

a) EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS 20

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 20

c. OTROS ESTUDIOS 22

d. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO 24

b) EVIDENCIA EN SEGURIDAD 24

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS 24

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 25

c. SUMARIOS 27

d. CENAFyT 32

VIII. ESTATUS REGULATORIO 33

e. AGENCIAS REGULADORAS 33

IX. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ 36

X. COSTOS 36

XI. RESUMEN 36

XII. CONCLUSIÓN.....40

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

Las siguientes instituciones INEN, IREN SUR, IREN CENTRO, IREN NORTE, solicitan la inclusión de Trastuzumab emtansina 100 mg y 160 mg a la Lista complementaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), como agente único para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	TRASTUZUMAB EMTANSINA 100 mg y 160 mg Inyectable
Indicación específica:	Como agente único, para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab.
Institución que lo solicita:	INEN, IREN SUR, IREN CENTRO, IREN NORTE
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	TRASTUZUMAB EMTANSINA
Formulación propuesta para revisión	TRASTUZUMAB EMTANSINA 100 mg Inyectable TRASTUZUMAB EMTANSINA 160 mg Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS): [1]	Trastuzumab Emtansina 100 mg Inyectable: 01 RS vigente Trastuzumab Emtansina 160 mg Inyectable: 01 RS vigente
Alternativas de PNUME	

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será trastuzumab emtansina 100 mg y 160 mg inyectable en monoterapia más eficaz, efectivo y seguro que trastuzumab con o sin pertuxumab, para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neodyuvante basado en taxanos y trastuzumab??

P	Pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado HER2 positivo que no han logrado respuesta completa post neoadyuvancia estándar
I	Trastuzumab emtansina
C	Trastuzumab Trastuzumab + Pertuzumab
O	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida Seguridad: eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmaceúticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[2] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta octubre de 2021.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticaron cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo, en comparación a cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970. Las mejoras en la supervivencia comenzaron en la década de 1980 en países con programas de detección temprana combinados con diferentes modos de tratamiento para erradicar la enfermedad invasiva. [3]

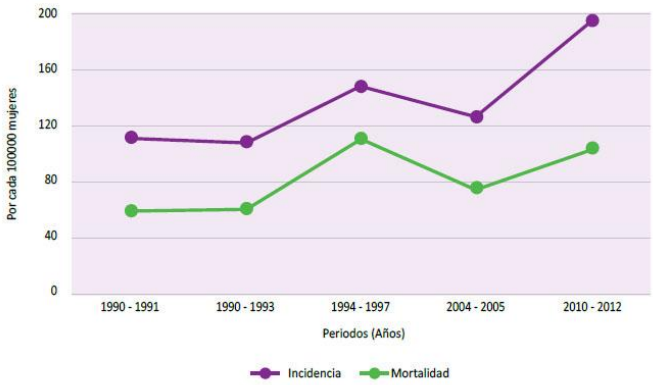
Según Global Cancer Statistics 2018, el cáncer de mama es la forma más frecuente de cáncer entre las mujeres en todo el mundo, con más de 2 millones de mujeres diagnosticadas anualmente, de las cuales se estima que, aproximadamente entre el 20% y el 30% sobreexpresan el EGFR2 humano (denominado tumores HER2 positivo). HER2 es parte de la familia de EGFR de tirosina quinasas (ErbB), un regulador clave de la proliferación y supervivencia celular, cuyo gen se amplifica con frecuencia en este subconjunto de cánceres de mama. En el pasado reciente, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo podían esperar un pronóstico desalentador. Hoy en día, este

[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[3] Luna-Abanto J. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores: análisis del Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana. Acta Médica Peru [Internet]. 2019;36:72–3. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000100012&nrm=iso

paradigma ha cambiado drásticamente, debido a la llegada de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos a HER2. Sin embargo, hasta el 31% de los pacientes todavía experimentan recurrencia, por lo que se necesitan más investigaciones para mejorar los resultados de los pacientes. [4]

En Estados Unidos, se estima que, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres (~13%) desarrollará cáncer de mama invasiva a lo largo de su vida. En 2021, se estima que se diagnosticarán 281 550 nuevos casos de cáncer de mama invasiva en mujeres, junto con 49 290 nuevos casos de cáncer de mama no invasiva (in situ). Además, se espera que se diagnostiquen alrededor de 2 650 casos nuevos de cáncer de mama invasivo en hombres en el 2021. El riesgo de un hombre de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida es de, aproximadamente, 1 en 833. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama se ha convertido en el cáncer más común a nivel mundial a partir de 2021 y representa el 12% de todos los nuevos casos anuales de cáncer en todo el mundo. Es más común en mujeres de raza negra que en mujeres blancas menores de 45 años. En general, las mujeres de raza negra tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama. Para las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas, el riesgo de desarrollar cáncer de mama y morir a causa de ella es menor. [5]

La carga de enfermedad por cáncer de mama en mujeres peruanas >75 años en base al Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana (1990-2012), donde se encontró que la incidencia de cáncer de mama en este grupo poblacional se incrementó hasta un 76% de su valor inicial a inicios de la década de los 90; durante esos años, la incidencia estandarizada fue de 111 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. En contraste, para el periodo 2010-2012, esta incidencia alcanzó los 196 casos por cada 100 000 mujeres (Figura 1). [6]



Fuente: Elaboración propia con base a los Registros de cáncer de Lima Metropolitana.

Figura 1. Incidencia y mortalidad, ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres mayores de 75 años entre los períodos 1990-2012

b. Características generales

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se inicia el cáncer de mama; sin embargo, se ha intentado caracterizar molecularmente el cáncer de mama y delinear su formación y progresión. Las diferencias en los patrones epidemiológicos del cáncer de mama entre

[4] Eiger D, Pondé NF, de Azambuja E. Pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: current use and perspectives. Future Oncol. 2019 Jun;15(16):1823-1843.
[5] U.S. Breast Cancer Statistics [Internet]. Breastcancer.org. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics
[6] Breast cancer [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

países se ven agravadas por factores culturales, factores de estilo de vida y campañas nacionales de concienciación. Se han ofrecido varias explicaciones sobre por qué el embarazo temprano y los altos niveles de estrógeno durante el embarazo reducen el riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos propuestos incluyen la alteración de la sensibilidad de la glándula mamaria a exposiciones hormonales posteriores; reducción del número de células madre o progenitoras y, en consecuencia, eliminación de dianas de transformación maligna; y cambios en los patrones de expresión génica que dan como resultado una menor proliferación y una mayor diferenciación. Otros factores de riesgo del cáncer de mama incluyen la menarquia temprana, la falta de lactancia materna y la menopausia de aparición tardía. Se ha estimado que ~20% de los cánceres de mama en todo el mundo pueden atribuirse a factores de riesgo modificables, como la obesidad, la inactividad física y el consumo de alcohol, lo que ofrece la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad al promover un estilo de vida saludable.[7]

A diferencia del cáncer de mama temprano, el cáncer de mama metastásico se considera incurable con las terapias disponibles actualmente. Según datos de 1996, existen supervivientes a largo plazo, pero son muy raros, es decir, menos del 5%. Aún se desconoce si este porcentaje cambiará y cómo cambiará con las terapias actuales que han mostrado una ventaja de supervivencia general. Hoy en día, las pacientes con cáncer de mama metastásico difieren sustancialmente de las de hace 10-20 años y son mucho más difíciles de tratar porque por lo general han recibido terapias adyuvantes muy potentes. En consecuencia, es posible que los resultados de los ensayos de terapia iniciados hace varios años no sean completamente transferibles a los pacientes actuales. Sin embargo, los ensayos publicados desde 2012, particularmente en la enfermedad HER2 positiva, han demostrado no solo una prolongación de la supervivencia libre de progresión, sino también la supervivencia general. Estos resultados indican que el concepto de cáncer de mama metastásico como una enfermedad crónica controlada por terapias secuenciales durante un largo período es realista, al menos para ciertos subgrupos. [8]

La clasificación intrínseca influye en el perfil (tiempo, sitios) de la enfermedad metastásica. Desde la era de la terapia dirigida anti-HER2, los cánceres de mama positivos para HER2 muestran un mejor pronóstico, pero escapan a la terapia a través de metástasis cerebrales. Los cánceres de mama que se diagnostican como metastásicos en la primera presentación (de novo) representan el 25 al 28% de los cánceres de mama metastásicos. Su proporción varía con la edad en el momento del diagnóstico desde el 5,1% para las mujeres <40 años hasta el 34,3% si tienen >75 años. El número real de cánceres de mama metastásicos x años después de la presentación inicial, en sitios y/u órganos fuera del área del tumor de mama inicial local y los ganglios regionales (incluidos los ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares y supraclaviculares), depende de varios factores, incluida la edad, presencia de detección masiva, calidad del tratamiento local inicial y acceso a medicamentos e innovaciones (como radioterapia de precisión para metástasis cerebrales o acceso a ensayos clínicos). En los países occidentales, la proporción de pacientes que experimentan recidiva metastásica es probablemente de 20 a 30%. Las características tumorales que conducen a metástasis en el cáncer de mama no se conocen bien. Se ha demostrado que varios síndromes relacionados con mutaciones de la línea germinal de genes implicados en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica están relacionados, en menor grado, con el riesgo de cáncer de mama hereditario.[9]

[7] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.
[8] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
[9] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.

La pérdida de regulación del factor de crecimiento epidérmico de la familia de receptores de tirosina quinasas (ErbB) es responsable de muchas neoplasias malignas en humanos como cánceres de pulmón de células no pequeñas, carcinomas gástricos y de mama, debido al papel esencial que desempeña en la regulación de la proliferación celular, supervivencia, diferenciación y migración. Hay cuatro receptores miembros de esta familia: HER1 (ErbB1 o EGFR), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). La sobreexpresión de HER2 se usa a menudo como un mecanismo de crecimiento del cáncer de mama al promover la heterodimerización con otras proteínas HER. Aparte de este efecto tumorigénico en estado sobreexpresado, HER2 tiene una amplia variedad de efectos embrionarios y fisiológicos, que van desde la formación del miocardio, la resistencia de los cardiomiocitos al estrés oxidativo y el mantenimiento del desarrollo de la cresta neural. Esto ayuda a explicar parte del perfil de efectos secundarios, en particular la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab, que se manifiesta con mayor frecuencia como una disminución asintomática reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). [10]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

Los parámetros farmacocinéticos de ado-trastuzumab emtansina se evaluaron por primera vez en un ensayo de fase I. Ado-trastuzumab emtansina se administró por vía intravenosa (IV) durante 90 minutos (dosis inicial) y 30 minutos (dosis posteriores) y mostró una farmacocinética no lineal en dosis que oscilaron entre 0.3 y 4.8 mg/kg; sin embargo, los datos más recientes involucraron una farmacocinética de modelo lineal de 2 compartimentos con dosis de 2.4 a 4.8 mg/kg. Cuando se administró a la dosis máxima tolerada (DMT) de 3.6 mg/kg (n=15), ado-trastuzumab emtansina tuvo una Cmax, aproximada, de 74.3 µg/ml y una vida media terminal de ~4 días. En estado estacionario, ado-trastuzumab emtansina tuvo un volumen medio de distribución de 46.7 a 73.9 ml/kg. El aclaramiento medio del conjugado en la DMT osciló entre 9.5 y 16.3 mL/d/kg con una acumulación mínima cuando se administró cada 3 semanas. La administración de dosis >1.2 mg/kg produjo un aclaramiento prolongado en comparación con dosis más bajas, presumiblemente debido a la saturación del receptor HER2. Los datos in vitro sugieren que el componente DM1 se une en un 93% a las proteínas plasmáticas y sufre un metabolismo mayor y menor por el citocromo (CYP) 3A4 y 3A5, respectivamente. Estudios posteriores identificaron lisina-MCC-DM1 y MCC-DM1 como los principales metabolitos de ado-trastuzumab emtansina, que se eliminan por vía fecal/biliar. [11]

MECANISMOS DE ACCIÓN

La unión de Trastuzumab emtansina (T-DM1) a HER2 desencadena la entrada del complejo HER2-T-DM1 en la célula a través de endocitosis mediada por receptores. Dado que el enlazador no reducible es estable tanto en la circulación como en el microambiente tumoral, la liberación activa de DM1 se produce sólo como resultado de la degradación proteolítica de la parte de anticuerpo de T-DM1 en el lisosoma. Después de la liberación

[10] Eiger D, Pondé NF, de Azambuja E. Pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: current use and perspectives. Future Oncol. 2019 Jun;15(16):1823-1843.
[11] Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK. Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate. Ann Pharmacother. 2014 Nov;48(11):1484-93.

del lisosoma, los metabolitos que contienen el resto citotóxico (DM1, derivado de maitansina) inhiben el ensamblaje de los microtúbulos y ,eventualmente, causan la muerte celular. La vinculación de DM1 con trastuzumab no afecta la afinidad de unión de trastuzumab a HER2, ni reduce los efectos antitumorales inherentes de trastuzumab (Figura 2). En consecuencia, T-DM1 tiene mecanismos de acción que consisten en los efectos antitumorales relacionados con trastuzumab y los asociados con los metabolitos intracelulares de DM1. [12]

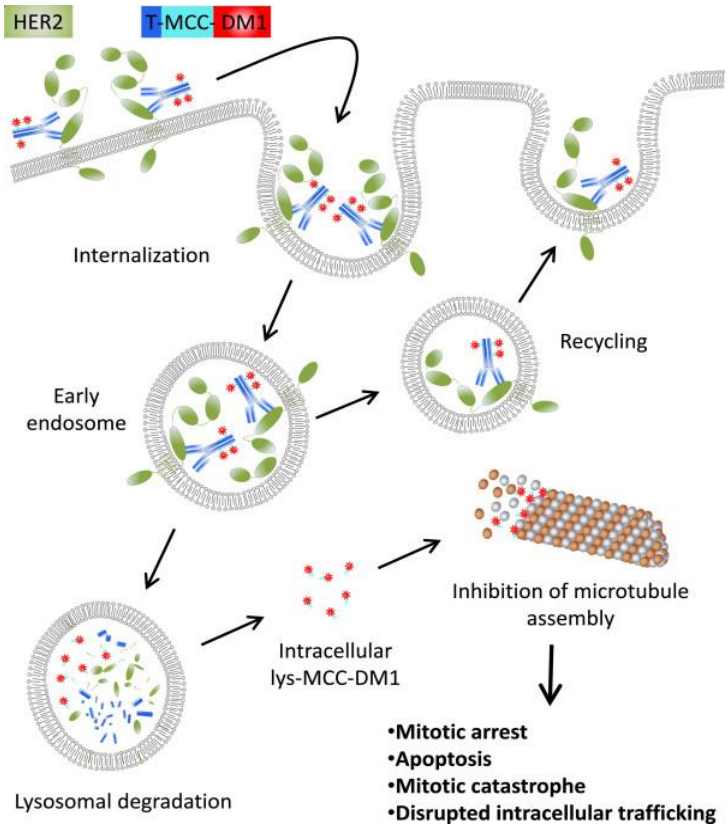


Figura 2. Mecanismo de acción de trastuzumab emtansina (T-DM1).

La unión de T-DM1 al receptor HER2 en la membrana plasmática va seguida de la entrada del complejo HER2-T-DM1 en la célula mediante endocitosis mediada por receptor. Las vesículas endocíticas internalizadas forman endosomas tempranos. La carga de los endosomas tempranos se puede reciclar de nuevo a la membrana celular o el endosoma temprano puede madurar hasta convertirse en un lisosoma. La liberación de DM1 se produce como resultado de la degradación proteolítica de la parte de anticuerpo de T-DM1 en los lisosomas. La lisina intracelular (lys)-MCC-DM1 inhibe el ensamblaje de los microtúbulos, provocando detención mitótica, apoptosis, catástrofe mitótica y tráfico intracelular interrumpido. MCC: enlazador de tioéter no reducible.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

<u>DYNAMED</u>

[12] Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. Breast Cancer Res. 2014 Mar 5;16(2):209.

Cáncer de mama en mujeres[13]

Manejo de cáncer de mama operable o temprano

- Antes del tratamiento para el cáncer de mama temprano, realizar una evaluación para planificar del tratamiento
- Terapia sistémica adyuvante
  - Las recomendaciones para el uso de la terapia sistémica adyuvante se basan en el tamaño del tumor, el estado de los ganglios, la histología del tumor, el estado de la frecuencia cardíaca, el estado del receptor HER2 y los ensayos multigénicos.

  - Recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento adyuvante sistémico:

    - Para cáncer de mama temprano RH positivo y HER2 positivo
      - Con enfermedad pT1-T3 y pN0 o pN1mi (metástasis en ganglios linfáticos axilares ≤ 2 mm)
        - Si el tumor es ≤0.5 cm, incluido el microinvasor
          - Si es pN0, considerar la terapia endocrina adyuvante con o sin quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 2B).**
          - Si es pN1mi, considerar la terapia endocrina adyuvante sola **(NCCN Categoría 2A)** o la quimioterapia adyuvante más trastuzumab más terapia endocrina **(NCCN Categoría 2A).**
        - Si el tumor es de 0.6-1 cm, considerar la terapia endocrina adyuvante sola **(NCCN Categoría 2A)** o la quimioterapia adyuvante más trastuzumab más terapia endocrina **(NCCN Categoría 2A).**
        - Si el tumor es >1 cm, ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 1)** más terapia endocrina **(NCCN Categoría 2A).**
      - Con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (cualquier metástasis >2 mm a cualquier ganglio linfático axilar ipsilateral), las opciones incluyen:
        - Ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 1)** y terapia endocrina **(NCCN Categoría 2A)** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más pertuzumab más terapia endocrina **(NCCN Categoría 2A)**
        - Si hay un alto riesgo de recurrencia, considerar la posibilidad de una terapia prolongada con neratinib, después de completar trastuzumab adyuvante con o sin pertuzumab.

    - Para cáncer de mama temprano RH negativo y HER2 positivo
      - Con enfermedad pT1-T3 y pN0 o pN1mi (metástasis en los ganglios linfáticos axilares ≤ 2 mm)
        - Si el tumor es ≤0.5 cm, incluido el microinvasor
          - Si es pN0, considerar quimioterapia adyuvante más trastuzumab o sólo observación **(NCCN Categoría 2B).**
          - Si es pN1mi, considerar quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 2A).**
        - Si el tumor es de 0.6 a 1 cm, considerar quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 2A).**

[13] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T113654, Breast Cancer in women; [actualizado 03 Dic 2018, citado 03 oct 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654

    - Si el tumor >1 cm, ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 1)**
  - Con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (cualquier metástasis >2 mm a cualquier ganglio linfático axilar ipsolateral), ofrecer quimioterapia adyuvante más trastuzumab **(NCCN Categoría 1)** o quimioterapia adyuvante más trastuzumab más pertuzumab **(NCCN Categoría 2A)**.

- Recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) para el tratamiento adyuvante sistémico del cáncer de mama temprano y localmente avanzado:
  - Para cáncer de mama HER2 positivo

    - Si es receptor de estrógenos (RE) positivo y receptor de progesterona (RP) positivo o negativo.
      - Se recomienda una combinación de quimioterapia más trastuzumab más terapia endocrina **(ESMO Grado A, Nivel I).**
      - Si la quimioterapia está contraindicada o es rechazada, se puede considerar la combinación de trastuzumab más terapia endocrina para la terapia sistémica sin quimioterapia **(ESMO Grado A, Nivel V).**
    - Si es RH negativo (RE y RP negativo), se recomienda una combinación de quimioterapia más trastuzumab **(ESMO Grado A, Nivel I).**

<u>UPTODATE</u>

Terapia adyuvante para el cáncer de mama positivo para HER2 [14]

En pacientes quienes fueron tratados con terapia neoadyuvante y trastuzumab (con o sin pertuzumab) son tratados con terapia dirigida a HER2 en el contexto adyuvante, con la elección de la terapia dirigida según su respuesta al tratamiento neoadyuvante (Figura 3).

[14] Burstein HJ. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 25 dic 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer

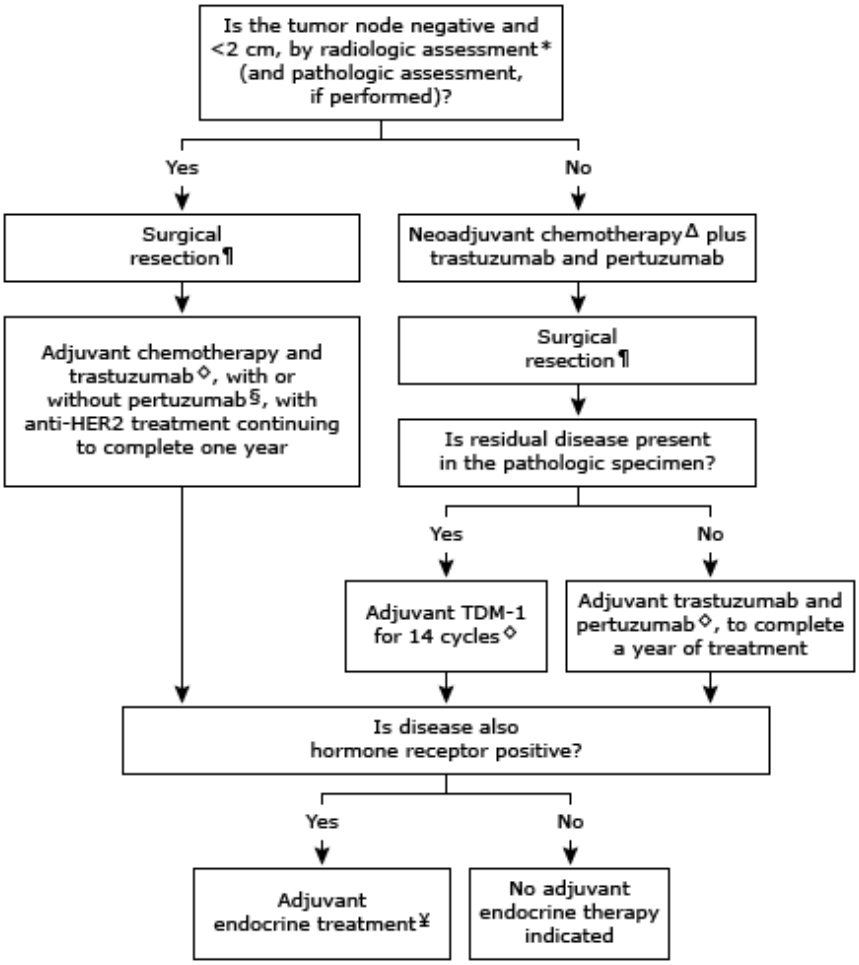


Figura 3. Tratamiento sistémico para cáncer de mama temprano HER2 positivo
◊ La radiación, si está indicada, puede administrarse al mismo tiempo que la terapia anti-HER2 (es decir, trastuzumab, pertuzumab o TDM-1, según se indique).

- **Enfermedad residual**: para aquellos con enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante dirigida a HER2, se cambia a ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) como adyuvante y se continúa durante 14 ciclos. No se administra más quimioterapia junto o después de T-DM1.
  - **T-DM1 - Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1):** Para aquellos con enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo, se administra T-DM1 en el entorno adyuvante, continuando durante 14 ciclos, en lugar de trastuzumab o trastuzumab con pertuzumab.
    - En un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta de 1486 mujeres con cáncer de mama temprano HER2 positivo con enfermedad invasiva residual después de quimioterapia neoadyuvante con taxanos (con o sin antraciclinas) y trastuzumab, el tratamiento adyuvante con 14 ciclos de T-DM1 versus trastuzumab mejoró la SLE invasiva al año tres (88 frente a 77%; HR: 0.50; IC 95%: 0.39-0.64). El riesgo de recurrencia a distancia fue sustancialmente menor con T-DM1 en comparación con trastuzumab (HR 0.60; IC 95%: 0.45-0.79). Además, el beneficio de TDM-1 posoperatorio en comparación con trastuzumab fue similar independientemente de la elección preoperatoria de la terapia anti-HER2. Entre los pacientes que recibieron trastuzumab neoadyuvante más una segunda terapia dirigida a HER2 con quimioterapia (típicamente pertuzumab), hubo una

tendencia no significativa hacia una mejor SLE invasiva con T-DM1 posoperatorio en comparación con trastuzumab (HR 0.54, IC 95%: 0.27-1.06).

- Se produjeron eventos adversos graves en el 13% de los que recibieron T-DM1 y en el 8% de los que recibieron trastuzumab. Se desconoce la eficacia relativa de T-DM1 en comparación con pertuzumab y trastuzumab en el contexto adyuvante. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco ocurrieron en el 18% de los que recibieron T-DM1 versus el 2% del grupo de trastuzumab. En el grupo de T-DM1, los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción del medicamento fueron anomalías de laboratorio (disminución del recuento de plaquetas, 4.2%; aumento de bilirrubina, 2.6%; aumento de aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa, 1 a 2% cada una), neuropatía sensorial periférica (1.5%) y disminución de la fracción de eyección (1.2%).

BESTPRACTICE

Cáncer de mama invasivo primario[15]
En esta base de datos en lo que respecta al manejo de este tipo de cáncer señala lo siguiente:

- **Terapia dirigida a HER2**
  - Después de una respuesta patológica completa, se debe continuar con trastuzumab y pertuzumab en el contexto adyuvante hasta completar 1 año de tratamiento. Para aquellos con enfermedad residual después del bloqueo de HER2 dual neoadyuvante, se puede usar trastuzumab emtansina como tratamiento adyuvante.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

DENDULURI (ESTADOS UNIDOS, 2021)[16]

En la guía "Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update", ante la pregunta clínica ¿Se debe administrar T-DM1 adyuvante, después de completar la quimioterapia preoperatoria estándar y la terapia dirigida a HER2 en todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con cáncer invasivo residual en mama o en ganglios linfáticos en la cirugía?, se plantea la siguiente recomendación:

- Recomendación 1.1. A las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad residual invasiva patológica en el momento de la cirugía después de la quimioterapia preoperatoria estándar y la terapia dirigida a HER2 se les debe ofrecer 14 ciclos de T-DM1 adyuvante, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad incontrolable **(Tipo de recomendación: basada en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).**

[15] BMJ BestPractice [Internet]. Primary invasive breast cancer: management; [citado 06 oct 2021]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/716/management-approach
[16] Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Freedman RA, Gopalakrishnan R, Graff SL, Hassett MJ, King TA, Lyman GH, Maupin GR, Nunes R, Perkins CL, Telli ML, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):685-693..

- **Revisión de la literatura:** El ensayo clínico de fase III de etiqueta abierta KATHERINE comparó T-DM1 con trastuzumab adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio I a III que tenían enfermedad invasiva residual en la mama o axila después de completar la quimioterapia neoadyuvante más HER2- terapia dirigida. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir T-DM1 posoperatorio (n=743) en una dosis de 3.6 mg/Kg de peso o trastuzumab (n=743) en dosis de 6 mg/Kg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 14 ciclos (42 semanas). La asignación aleatoria se dio, independientemente, del estado postoperatorio de HER2. Se permitió la terapia endocrina y la radiación concomitantes de acuerdo con el protocolo del ensayo y las pautas institucionales. La sobrevida libre de enfermedad invasiva, definida como ausencia de recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recidiva a distancia o muerte por cualquier causa, fue el criterio de valoración principal del ensayo.
- Aproximadamente el 18% de los pacientes recibieron terapia dirigida HER2 dual con trastuzumab y pertuzumab. Se produjo enfermedad invasiva o muerte en 91 pacientes (12.2%) que habían recibido T-DM1 y en 165 pacientes (22.2%) que habían recibido trastuzumab. En el grupo T-DM1, el porcentaje estimado de pacientes libres de enfermedad invasiva a los 3 años fue 88.3% y en el grupo trastuzumab fue ~77%. La sobrevida libre de enfermedad invasiva fue significativamente mayor en el grupo de T-DM1 que en el grupo de trastuzumab (HR: 0.50; IC 95%, 0.39-0.64; p<0,001), y el riesgo de recurrencia a distancia fue menor en los pacientes que recibieron T-DM1 que en los pacientes que recibieron trastuzumab (HR: 0.60; IC 95%, 0.45-0.79). El beneficio de T-DM1 se observó independientemente de las características iniciales, el tamaño del tumor posoperatorio, el estado de los ganglios, el estado de los receptores hormonales, la quimioterapia y la columna vertebral de la terapia dirigida a HER2.
- El análisis de seguridad reveló que un mayor porcentaje de pacientes en el grupo T-DM1 experimentaron eventos adversos que los pacientes en el grupo trastuzumab. Se produjeron eventos adversos de grado ≥3 en 190 pacientes (25.7%) que recibieron T-DM1 y en 111 pacientes (15.4%) que recibieron trastuzumab. Se produjeron eventos adversos graves en 94 pacientes (12.7%) en el grupo de T-DM1 y 58 pacientes (8.1%) en el grupo de trastuzumab. Se reportó neuropatía sensorial periférica (de cualquier grado) en el 18.6% de los pacientes que recibieron T-DM1 y en el 6.9% de los pacientes que recibieron trastuzumab. Hubo una mayor incidencia de neumonitis por radiación en el grupo de T-DM1 (11 pacientes [1.5%]) que en el grupo de control (5 pacientes [0.7%]), aunque todos los casos se resolvieron en el punto de corte de los datos. Un evento adverso que llevó a la interrupción del fármaco ocurrió en 133 pacientes (18.0%) en el grupo de T-DM1 y 15 pacientes (2.1%) en el grupo de trastuzumab. De los 133 pacientes que interrumpieron temprano T-DM1, 71 cambiaron a trastuzumab y 63 completaron 14 ciclos totales de terapia dirigida HER2 después de la operación.

NCCN (ESTADOS UNIDOS, 2020)[17]

En la guía "Breast Cancer, Version 2.2022", de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)", en lo que respecta a los regímenes de terapia sistémica para la enfermedad irresecable recurrente (local o regional) o estadio IV, en cáncer de mama HER2 positivo, se plantean las siguientes recomendaciones (Tabla 1):

[17] National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, Version 2.2022 [December 20, 2021], Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

Tabla 1. regímenes de terapia sistémica para la enfermedad irresecable recurrente (local o regional) o estadio IV

HER2-Positive			
Setting	**Regimen**	**NCCN Category of Preference**	**NCCN Category of Evidence**
First line[i]	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel[k]	Preferred Regimen	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel[k]	Preferred Regimen	2A
Second line[j]	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki[j,l,m]	Preferred Regimen	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)[j]	Other Recommended Regimen	2A
Third line and beyond (optimal sequence is not known)	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine[k,n]	Other Recommended Regimen[n]	1
	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine[k,o]	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin[k,o]	Other Recommended Regimen	2A
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib[k,o]	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + lapatinib[k,o] (without cytotoxic therapy)	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + other agents[k,o,p,q]	Other Recommended Regimen	2A
	Neratinib + capecitabine[o]	Other Recommended Regimen	2A
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy[o] (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)	Other Recommended Regimen	2A
Additional targeted therapy options (See BINV-R)			

[h] See additional considerations for those receiving systemic HER2-targeted therapy (BINV-Q 3 of 8).
[i] Maintenance trastuzumab/pertuzumab after response (with concurrent endocrine therapy if ER+ and HER2+ metastatic breast cancer).
[j] Regimens may also be used as an option for third-line and beyond; the optimal sequence for third-line therapy and beyond is not known.
[k] An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.
[l] Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki may be considered in the first-line setting as an option for select patients (ie, those with rapid progression within 6 months of neoadjuvant or adjuvant therapy [12 months for pertuzumab-containing regimens]).
[m] Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is contraindicated for patients with pneumonitis or interstitial lung disease (ILD).
[n] Tucatinib + trastuzumab + capecitabine is preferred in patients with both systemic and CNS progression in the third-line setting and beyond; and it may be given in the second-line setting.
[o] Multiple lines of concurrent chemotherapy with anti-HER2 therapy (trastuzumab or a TKI) offer clinical benefit for recurrent unresectable HER2+ metastatic breast cancer and have been studied in phase 2 or 3 trials. Clinical experience suggests frequent clinical benefit for such treatment. However, there are no meaningful data for use of any of these regimens among patients previously treated with pertuzumab-based chemotherapy, ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, or trastuzumab/capecitabine/tucatinib regimens. Thus, the optimal sequence or true benefit of therapy is not known.
[p] Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.
[q] Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed on BINV-Q (1 of 8) for recurrent or metastatic breast cancer.

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

BINV-Q

AYALA DE LA PEÑA (ESPAÑA, 2018)[18]

En la guía "SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer", la sociedad española de oncología médica (SEOM) plantea recomendaciones para al tratamiento sistémico adyuvante para el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano, sin embargo, en ninguna de ellas menciona el uso de trastuzumab emtansina, como opción de tratamiento en la enfermedad residual.

CARDOSO (EUROPA, 2020)[19]

En la guía "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)", se plantean las siguientes recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama avanzado (CMA), el cual comprende tanto el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) inoperable como el cáncer de mama metastásico (CMM) (Tabla 2):

[18] Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, Pernas S, Prat A, Servitja S, Ciruelos E. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):18-30.
[19] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.

Tabla 2. Recomendaciones en CMA HER2 positivo

Recomendaciones	NE/GR	Consenso
- La terapia anti-HER2 debe ofrecerse de forma temprana (como primera línea) a todos los pacientes con CMA HER2 positivo, excepto en presencia de contraindicaciones para el uso de dicha terapia.	I/A	98%
- A los pacientes que progresen en terapia anti-HER2 combinada con un agente citotóxico o endocrino se les debe ofrecer una terapia anti-HER2 adicional con tratamiento subsecuente, excepto en presencia de contraindicaciones, ya que es beneficioso continuar con la supresión de la vía HER2. La elección del agente anti-HER2 dependerá de la disponibilidad, la terapia anti-HER2 específica administrada previamente y el intervalo libre de recaídas. Actualmente, se desconoce la secuencia óptima de todas las terapias anti-HER2 disponibles. Actualmente, se desconoce la duración óptima de la terapia anti-HER2 para CMM (es decir, cuándo suspender estos agentes).	I/A	91%
- En los pacientes que logran una remisión completa, se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento anti-HER2 y debe equilibrarse con la toxicidad del tratamiento y el costo. En algunos pacientes se puede considerar suspender la terapia anti-HER2 después de varios años de remisión completa sostenida, en particular si se dispone de una reposición al tratamiento en caso de progresión.	OE/C	93%
- Los pacientes que hayan recibido cualquier tipo de terapia (neo) adyuvante anti-HER2, no deben ser excluidos de los ensayos clínicos para CMA HER2 positivo. Estos pacientes siguen siendo candidatos para las terapias anti-HER2.	I/B	100%
- Para pacientes seleccionados con CMA RE positivo/HER2 positivo, para quienes se eligió la terapia TE + anti-HER2 como terapia de primera línea, se puede usar un bloqueo dual anti-HER2 (con pertuzumab + trastuzumab o lapatinib + trastuzumab), ya que proporciona un beneficio en la SLP. Esta decisión debe equilibrarse con mayores efectos secundarios, mayores costos y la falta de beneficio en la SG hasta ese momento, en comparación con TE + monoterapia anti-HER2.	I/B	80%
- Para los pacientes con CMA RE positivo/HER2 positivo, para quienes se eligió la terapia con QT + anti-HER2 como terapia de primera línea y proporcionó un beneficio, es razonable utilizar la terapia con TE + anti-HER2 como terapia de mantenimiento después de interrumpir la QT, aunque esta estrategia no se ha estudiado en ensayos aleatorizados. La duración de la terapia de mantenimiento debe ser hasta la progresión, toxicidad inaceptable o la solicitud del paciente, y debe evaluarse en ensayos clínicos. No hay datos para decidir entre un agente único anti-HER2 o bloqueo dual para combinarlo con TE de mantenimiento después de suspender la QT en CMA RE positivo/HER2 positivo.	n/a/B	80%
- En primera línea, para CMA HER2 positivo previamente tratado (en el entorno adyuvante con ILE >12 meses) o sin tratamiento con trastuzumab, la combinación de QT + trastuzumab es superior a las combinaciones de QT + lapatinib en términos de SLP y SG.	I/A	95%
- La terapia estándar de primera línea para pacientes no tratados previamente con terapia anti-HER2 es la combinación de QT + trastuzumab y pertuzumab porque ha demostrado ser superior a QT + trastuzumab en términos de SG en esta población. Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4	I/A	86%
- Para los pacientes <u>tratados previamente</u> [en el entorno (neo)adyuvante] con terapia anti-HER2, la combinación de QT + trastuzumab y pertuzumab es una <u>opción importante</u> como <u>terapia de primera línea.</u>	I/A	76%

Pocos (88) pacientes fueron tratados en el ensayo CLEOPATRA y todos con un intervalo sin trastuzumab >12 meses.		
- Actualmente no hay datos que respalden el bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab y QT más allá de la progresión (es decir, bloqueo dual continuo más allá de la progresión), por lo tanto, no se debe administrar el bloqueo dual más allá de progresión fuera de ensayos clínicos.	I/E	86%
- En un paciente con CMA HER2 positivo no tratado previamente con la combinación de QT + trastuzumab + pertuzumab, es aceptable utilizar este tratamiento después de la primera línea.	II/B	76%
- Después de la terapia basada en trastuzumab como primera línea, T-DM1 proporciona una eficacia superior en comparación con otras terapias basadas en HER2 en segunda línea (frente a lapatinib + capecitabina) y más allá (frente al tratamiento de elección del médico). Se debe preferir T-DM1 en pacientes que han progresado a través de al menos una línea de terapia basada en trastuzumab, porque proporciona beneficio en la SG. Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4	**I/A**	**88%**
- En caso de progresión con la terapia basada en trastuzumab, la combinación trastuzumab + lapatinib es una opción de tratamiento razonable para algunos pacientes. Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4 Sin embargo, no hay datos sobre el uso de esta combinación después de progresión con pertuzumab o T-DM1.	I/B	84%
- La combinación de neratinib + capecitabina se comparó con lapatinib + capecitabina como tercera línea o más allá del tratamiento para CMA HER2 positivo, mostrando un beneficio marginal en la SLP y sin diferencias significativas en el criterio de valoración coprimario de SG. No hubo un grupo de comparación con trastuzumab + capecitabina, que previamente se había demostrado que proporciona una SG superior a lapatinib + capecitabina. Por tanto, no se recomienda la combinación de neratinib + capecitabina para la práctica clínica habitual. ESMO-MCBS: Sin publicación de manuscritos; excluye la puntuación. Se necesitan estudios adicionales para establecer claramente el papel potencial de esta combinación en el tratamiento de metástasis cerebrales, así como el papel de neratinib para CMA.	I/D	90%
- Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) mostró una actividad importante en un estudio de fase II en pacientes con CMA HER2 positivo previamente tratados (mediana de líneas de terapia: 6), y es una opción de tratamiento en este entorno, donde se aprobó. La toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis) puede ser mortal y requiere una vigilancia activa y un tratamiento adecuado. Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 2.	II/B	98%
- El bloqueo dual con tucatinib + trastuzumab + capecitabina mostró un pequeño beneficio en la mediana de SLP (2 meses) y la mediana de SG (4 meses) sobre trastuzumab + capecitabina en pacientes tratados previamente con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales, a expensas de una mayor toxicidad (es decir, diarrea). Si se aprueba, se puede considerar una opción de tratamiento en este entorno. Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 3.	II/B	98%
- Margetuximab + QT mostró solo un pequeño beneficio en la SLP (1 mes) en comparación con trastuzumab + QT para pacientes tratados previamente con pertuzumab y T-DM1 y, por lo tanto, no puede recomendarse para la práctica clínica habitual. ESMO-MCBS: Sin publicación de manuscritos; excluye la puntuación. El papel del genotipo CD16A como predictor de la eficacia del anticuerpo anti-HER2 y la selección del agente anti-HER2 debe explorarse más a fondo.	I/D	95%
- Con respecto al componente de la QT del tratamiento de CMA HER2 positivo:	I/A	88%

Cuando no se administra pertuzumab, los regímenes de primera línea para CMA HER2 positivo pueden incluir trastuzumab combinado con vinorelbina o un taxano. Las diferencias en la toxicidad entre estos regímenes deben considerarse y discutirse con el paciente al tomar una decisión final. Se pueden administrar otros agentes de QT con trastuzumab, pero no están tan bien estudiados y no son los preferidos.		
- Para líneas posteriores de terapia, trastuzumab se puede administrar con varios agentes de QT, incluidos, entre otros, vinorelbina (si no se administra en primera línea), taxanos (si no se administran en primera línea), capecitabina, eribulina, antraciclinas liposomales, platinos, gemcitabina o CM metronómica. La decisión debe individualizarse y tener en cuenta los diferentes perfiles de toxicidad, la exposición previa, las preferencias del paciente y la disponibilidad del país.	II/A	91%
- Los agentes de QT que se combinan con un bloqueo dual de trastuzumab + pertuzumab son docetaxel [I/A] o paclitaxel [I/B]. También son posibles vinorelbina [II/A], nab-paclitaxel [II/B], capecitabina [I/A] y QT metronómica para pacientes mayores [II/B].		86%

CMA: cáncer de mama avanzado; QT: quimioterapia; CM: ciclofosfamida y metotrexato; consenso: porcentaje de miembros del panel de acuerdo con la declaración; ILE, intervalo libre de enfermedad; ESMO-MCBS: Escala de magnitud de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica; TE, terapia endocrina; GR, grado de recomendación; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; NE: nivel de evidencia; CMM: cáncer de mama metastásico; n/a: no aplica; SG: sobrevida global; SLP: supervivencia libre de progresión; T-DM1: trastuzumab emtansina.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

NICE (REINO UNIDO, 2016)[20]

En guía para la evaluación de tecnología "Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane ". NICE establece las siguientes recomendaciones:

"Se recomienda trastuzumab emtansina, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, irresecable, HER2 positivo en adultos que recibieron previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Los pacientes deben haber recibido terapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o desarrollar recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Solo se recomienda trastuzumab emtansina si la compañía proporciona el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente."

La conclusión a la que los evaluadores establecieron que la evidencia actualizada disponible desde la evaluación original confirma que trastuzumab emtansina es clínicamente eficaz, con un beneficio de sobrevida estadísticamente significativo en comparación con lapatinib más capecitabina. A pesar de contar con solo pruebas indirectas de su eficacia en comparación con trastuzumab más capecitabina, no había ninguna razón para considerar que los beneficios no serían comparables. Según los análisis clínicos y de costo-efectividad, incluido un esquema de acceso de pacientes complejos actualizado (que posteriormente fue reemplazado por un acuerdo de acceso comercial), el índice de costo-efectividad incremental (ICER) más plausible para trastuzumab emtansina en comparación

[20] The National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance [TA458]. Reino Unido; [publicado 19 jul 2017]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta458

con trastuzumab más capecitabina estaba dentro del rango que, normalmente, se consideraría costo-efectivo si se aplican los criterios de final de vida.

CADTH (CANADÁ, 2020) [21]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, se rescató el siguiente informe final de orientación clínica: "Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Early Breast Cancer", cuyas conclusiones fueron:

- En general, el Panel de Orientación Clínica de Mama (CGP, Breast Clinical Guidance Panel) acordó que se consideraría la T-DM1 adyuvante para las pacientes tratadas con terapia neoadyuvante (incluidos un taxano y trastuzumab) que tienen enfermedad invasiva residual en la mama y/o los ganglios linfáticos en la patología quirúrgica final. Dada la falta de consenso completo entre el CGP, una consideración es limitar esta opción terapéutica a los pacientes con tumores iniciales ≥2 cm, con un mecanismo para reevaluar las recomendaciones de reembolso una vez que los datos a más largo plazo (especialmente en lo que se refiere a la SG y la toxicidad) estén disponibles. Uno de los miembros del CGP sugirió que los oncólogos deberían considerar este enfoque solo en pacientes que ,generalmente, se consideran por el tipo y la duración de la quimioterapia necesaria para ser elegibles por el estudio KATHERINE, con el fin de minimizar los daños por sobretratamiento.

En el pCORD Expert Review Committe (pERC): Final Recommendation: el CADTH pan-canadian Oncology Drug Review (pCORD);[22] El pERC recomendó el reembolso de trastuzumab emtansina (T-DM1) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, que tienen enfermedad residual, después del tratamiento sistémico preoperatorio. El tratamiento debe continuarse durante 14 ciclos o hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable. pERC hizo esta recomendación, porque consideró que puede haber un beneficio clínico neto del tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab, basándose en la mejora clínicamente significativa en la sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS) y la sobrevida libre de recurrencia a distancia. Sin embargo, pERC no estaba seguro de cómo se compara trastuzumab emtansina con trastuzumab con respecto a los resultados importantes para la toma de decisiones, como la sobrevida global (SG) debido a la falta de datos maduros. pERC también reconoció que trastuzumab emtansina tiene un perfil de toxicidad manejable pero no insignificante con cierto detrimento en la calidad de vida (CdV).

pERC estuvo de acuerdo en que trastuzumab emtansina se alineaba con los valores de los pacientes de tener una opción de tratamiento alternativa que reduce el riesgo de recurrencia. El Comité no estaba satisfecho de que la adición de trastuzumab emtansina, se alineará con los valores de mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes, los efectos secundarios mínimos y la reducción de la carga de costos.
pERC llegó a la conclusión de que, según la estimación presentada por el Panel de orientación económica (EGP) y del pCODR sobre la relación costo-utilidad incremental, trastuzumab emtansina es costo-efectivo.

[21] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR. Expert Review Committee (pERC): Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Early Breast Cancer [Internet]. Canadá; [22 ene 2020]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnCGR_REDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf
[22] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR. Expert Review Committee (pERC): Final recommendation [Internet]. Canadá; [22 ene 2020]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnRec_ChairApproved_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf

a) EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la eficacia/efectividad de trastuzumab emtansina como monoterapia en el contexto adyuvante.

SHEN (2016) [23]

- En esta revisión sistemática se analizaron 9 ensayos clínicos sobre T-DM1 para la eficacia y seguridad de T-DM1.
- Los resultados de eficacia la mediana de SLP (basado 3 estudios de un solo brazo y 3 ensayos controlados) varió de 4.6 a 6.9 meses para los estudios de un solo brazo. En los ensayos controlados, los HR de progresión o muerte en tres ensayos controlados variaron de 0.528 a 0.65 con un OR total de 0.64 (IC 95%: 0.55 – 0.75), lo que indica una SLP más prolongada en el grupo T-DM1. Sólo dos estudios controlados proporcionaron datos de SG, con un OR: 0.64 (IC 95%: 0.55 - 0.75).
- Los resultados de seguridad mostraron que fatiga (OR: 0.604, IC 95%: 0.551-0.654), náuseas (OR: 0.450; IC 95%: 0.365 - 0.537), aumento de las transaminasas (OR: 0.425; IC 95%: 0.353 – 0.5) y trombocitopenia (OR: 0.383; IC 95%: 0.322 -0.448) ocurrió con más frecuencia en participantes con T-DM1 único.
- En los ensayos controlados, el aumento de las transaminasas (OR: 4.040; IC 95%: 1.429 – 11.427), trombocitopenia (OR: 8.500; IC 95%: 3.964 – 18.226) y fatiga (OR: 1.288; IC 95%: 1.041 – 1.593) fueron estadísticamente significativos. Solo la trombocitopenia apareció como evento adverso grave (grado ≥3) en los estudios de un solo brazo y en el brazo de control.
- En base a los resultados, T-DM1 parece ser un agente relativamente seguro y eficaz en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico, incluso entre pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas, y resistencia a trastuzumab. Estudios previos encontraron los mismos EA que incluían aumento de transaminasas, trombocitopenia y fatiga, pero no tenían explicaciones sobre ellos y se necesitan más investigaciones. Dados los notables eventos adversos en la producción de plaquetas y la vía de excreción del fármaco, los pacientes deben someterse a exámenes de laboratorio periódicos y deben ser objeto de seguimiento.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

VON MINCKWITZ (2019) [24]

- En este estudió se publicó los resultados primarios del estudio KATHERINE, un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y etiqueta abierta, en el que se comparó trastuzumab emtansina (T-DM1) adyuvante con trastuzumab en pacientes que tenían cáncer de mama temprano HER2 positivo y cáncer invasivo residual en la cirugía después de completar la quimioterapia neoadyuvante más terapia dirigida a HER2.

[23] Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and Efficacy of Trastuzumab Emtansine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: a Meta-analysis. Sci Rep. 2016 Mar 16;6:23262.
[24] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628.

- En este ensayo clínico participaron pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo que tenían enfermedad invasiva (estadio clínico T1 a T4, estadio ganglionar N0 a N3 y estadio de metástasis M0 excluyendo el estadio clínico T1aN0 o T1bN0) residual en mama o axila en la cirugía, después de recibir terapia neoadyuvante que contenía un taxano (con o sin antraciclina) y trastuzumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir T-DM1 adyuvante o trastuzumab durante 14 ciclos.
- El criterio de valoración principal fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (definida como ausencia de recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recidiva a distancia o muerte por cualquier causa). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la sobrevida libre de enfermedad (incluidos los cánceres de mama no invasivos), sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia a distancia y seguridad.
- Un total de 1486 pacientes fueron asignados al azar (743 al grupo T-DM1 y 743 al grupo trastuzumab), se produjo enfermedad invasiva o muerte en 91 pacientes del grupo T-DM1 (12.2%) y en 165 pacientes del grupo trastuzumab (22.2%). El porcentaje estimado de pacientes que estaban libres de enfermedad invasiva a los 3 años fue del 88.3% en el grupo de T-DM1 y del 77% en el grupo de trastuzumab.

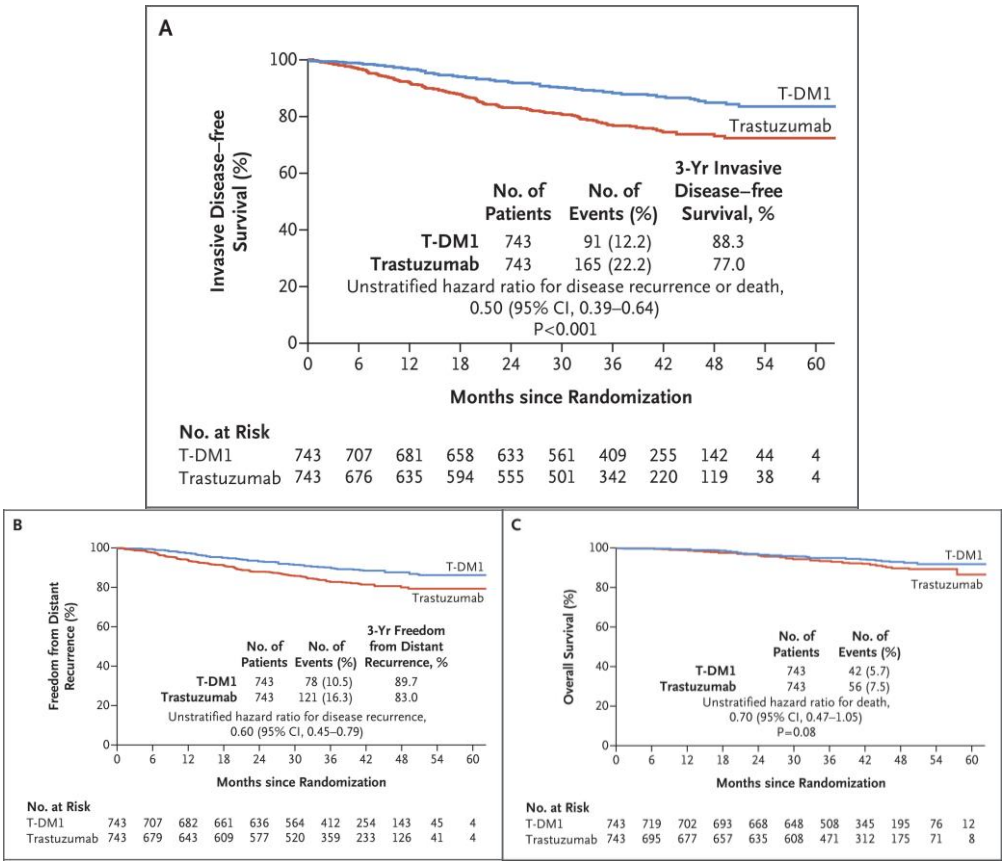


Figura 4. Estimaciones de sobrevida de Kaplan-Meier en el análisis intermedio. **A:** Sobrevida libre de enfermedad invasiva; **B:** Recidiva a distancia; **C:** Sobrevida global.

- La sobrevida libre de enfermedad invasiva fue significativamente mayor en el grupo de T-DM1 que en el grupo de trastuzumab (HR de enfermedad invasiva o muerte, 0.50; IC 95%, 0.39-0.64; P<0.001). La recurrencia a distancia como primer evento de

enfermedad invasiva ocurrió en el 10.5% de pacientes en el grupo T-DM1 y el 15.9% en el grupo trastuzumab.

- Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de T-DM1, con más eventos adversos asociados a T-DM1 que con trastuzumab solo.
- Entre los pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo que tenían enfermedad invasiva residual después de completar la terapia neoadyuvante, el riesgo de recurrencia del cáncer de mama invasivo o muerte fue menor con T-DM1 adyuvante que con trastuzumab solo.

VON MINCKWITZ (2019) [25]

- El objetivo de este estudio (KATHERINE) fue comparar los resultados informados por el paciente (PRO) entre los brazos de tratamiento, utilizando European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30) y QLQ breast cancer module (QLQ-BR23) QLQ-C30 y QLQ-BR23 para caracterizar el impacto clínico de los eventos adversos asociados con T-DM1 en comparación con trastuzumab.
- Los pacientes que recibieron terapia neoadyuvante a base de un taxano y trastuzumab (con/sin antraciclinas) y con enfermedad invasiva residual (mama y/o ganglios axilares) en la cirugía fueron asignados al azar a 14 ciclos de T-DM1 adyuvante (3.6 mg / kg) IV cada 3 semanas) o trastuzumab (6 mg / kg por vía intravenosa cada 3 semanas). El QLQ-C30 y el QLQ-BR23 se completaron en el cribado, en el día 1 de los ciclos 5 y 11, dentro de los 30 días posteriores al fármaco del estudio. finalización y en las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses.
- Un total de 612 (82%) pacientes en el grupo de trastuzumab y 640 (86%) pacientes en el grupo de T-DM1, tuvieron tanto una evaluación inicial válida como al menos una evaluación PRO post-basal y se incluyeron en el análisis. No se produjeron cambios clínicamente significativos (≥10 puntos) con respecto al valor inicial en las puntuaciones medias de QLQ-C30 y QLQ-BR23 en ninguno de los brazos. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes que recibieron T-DM1, informaron deterioro clínicamente significativo en al menos un punto de evaluación en el funcionamiento de roles (49% vs 41%), pérdida de apetito (38% vs 28%), estreñimiento (47% vs 38%), fatiga (66% vs 60%). %), náuseas/vómitos (39% vs 30%) y efectos secundarios de la terapia sistémica (49% vs 36%). Estas diferencias ya no eran evidentes en la evaluación de seguimiento a los 6 meses, excepto por el funcionamiento del rol (23% vs 16%).
- En base a los resultados presentados, se mostró que los eventos adversos asociados con T-DM1 adyuvante parecieron tener un impacto mínimo en la calidad de vida informada por los pacientes. El cambio promedio de las puntuaciones iniciales fue generalmente similar entre los brazos de tratamiento y estuvo por debajo de los umbrales de deterioro clínicamente significativos, lo que sugiere que los niveles iniciales de funcionamiento y calidad de vida se mantuvieron en gran medida durante el transcurso del tratamiento. Si bien más pacientes en el brazo de T-DM1 reportaron un deterioro clínicamente significativo en algún momento del estudio en varios síntomas y escalas de funcionamiento, según la evaluación de seguimiento de 6 meses, la proporción que reportó un deterioro clínicamente significativo fue generalmente similar en cada brazo.

c. OTROS ESTUDIOS

[25] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628.

DELGADO (2019) [26]

- El objetivo de esta publicación fue resumir la revisión científica de la aplicación que condujo a la aprobación regulatoria como terapia adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 positivo que tienen enfermedad invasiva residual en mama y/o ganglios linfáticos después de una terapia neoadyuvante basada en taxanos y dirigida a HER2, en la Unión Europea.
- En el estudio KATHERINE se administró T-DM1 en dosis de 3.6 mg/kg y trastuzumab a una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg después de una dosis de carga de 8 mg/kg, ambos por vía intravenosa (IV) y cada 3 semanas. En los pacientes que recibieron terapia durante 14 ciclos, podían interrumpir prematuramente en caso de recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal del estudio fue la SLE invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de mama invasiva ipsolateral o contralateral, recidiva locorregional o distante o muerte. Los criterios de valoración secundarios fueron SLEI incluyendo segundos cánceres no mamarios, SLE, sobrevida global (SG) e intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI).
- El tamaño de la muestra del estudio se basó, principalmente, en el análisis de la SLEI. Para detectar un HR de 0.75 (una mejora del 6.5% en la SLEI de 3 años del 70% al 76,5%), se requirieron ~384 eventos de la SLEI para alcanzar el 80% de potencia a un nivel de significancia bilateral del 5%. Se requirieron ~1484 pacientes y se proyectó que estos 384 eventos ocurrirían ~64 meses después de la inclusión del primer paciente. Con este tamaño de muestra y 10 años de seguimiento, el estudio tuvo, aproximadamente, un 56% de poder estadístico para detectar un HR de 0.8 en la SG (una mejora del 2.8% en la SG a 3 años del 85% al 87.8%) con un nivel de significancia del 5%.
- En lo concerniente a la eficacia clínica, un total de 1925 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo fueron tamizados, de los cuales 1486 fueron aleatorizados. Aproximadamente, el 20% recibió dos o más agentes anti-HER2 como parte de su terapia neoadyuvante. Se había planeado que el análisis intermedio de la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI) se llevaría a cabo siempre que ocurriera ~67% de los eventos (~257 de 384). Después de 256 eventos, la fecha límite clínica (clinical cut-off date, CCOD) se estableció el 25 de julio de 2018, con una mediana de seguimiento de 40.9 y 41.4 meses para los brazos de trastuzumab y T-DM1, respectivamente. En el CCOD, el estudio alcanzó su criterio de valoración principal con una mejora estadísticamente significativa en la SLEI de 3 años para T-DM1 sobre trastuzumab (88,3% vs 77,0%); [HR 0.50 (IC 95%: 0.39-0.64)]. La recurrencia a distancia fue el evento de SLEI más frecuente en ambos brazos (82.4% y 66.1% de los casos en los brazos de T-DM1 y trastuzumab, respectivamente). El análisis de subgrupos de pacientes que habían recibido dos o más agentes anti-HER2 antes del enrolamiento mostró un resultado similar [HR 0.54 (IC 95%: 0.27-1.06)].
- Cuando se agregaron segundos cánceres no mamarios, la SLEI a 3 años fue 87.68% vs 76.89% para los pacientes que recibieron T-DM1 y trastuzumab, respectivamente [HR 0,51 (IC 95%: 0,40-0,66)]. La SLE fue de 87.41% frente a 76.89 para T-DM1 y trastuzumab, respectivamente [HR 0.53 (IC 95%: 0.41-0.68)]; y el intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI) también fue mayor para el grupo de T-DM1 (89.69%) en comparación con el grupo de trastuzumab (83.01%) [HR 0.60 (IC 95%: 0.45-0.79)]. Entre los pacientes con enfermedad recurrente, 43/91 (47%) en el grupo de T-DM1

[26] Delgado J, Vleminckx C, Sarac S, Sosa A, Bergh J, Giuliani R, Enzmann H, Pignatti F. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer. ESMO Open. 2021 Apr;6(2):100074.

versus 30/165 (18%) en el grupo de trastuzumab presentaron recurrencia del sistema nervioso central (SNC) como el evento de SLEI contribuyente más temprano. Sin embargo, el número total de pacientes con recurrencia del SNC durante el seguimiento no difirió, significativamente, entre los brazos (45 vs 40 para los brazos de T-DM1 y trastuzumab, respectivamente).

- Solo se habían producido 98 muertes en comparación con las 150 que se estimaron en el primer análisis intermedio, con una tendencia hacia una SG prolongada para el T-DM1 (HR 0.70; IC 95%: 0.47-1.05), aunque la inmadurez de los datos impidió conclusiones firmes sobre un efecto no perjudicial sobre la SG para los pacientes que reciben T-DM1.
- En esta revisión dados los datos de SG inmaduros, se hace necesario un seguimiento adecuado para confirmar un efecto no perjudicial sobre la SG, así mismo, en esta publicación se sugiere al solicitante presentar el análisis final de SG del estudio KATHERINE de fase III, aleatorizado y abierto (fecha límite: 30 de junio de 2024). Sobre la base de la revisión de los datos presentados, el CHMP aceptó por consenso la variación de los términos de la autorización de comercialización, en relación con el siguiente cambio: 'Extensión de la indicación para incluir el uso de T-DM1 como agente único para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CMT HER2 positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en la mama y/o los ganglios linfáticos, después de una terapia neoadyuvante basada en taxanos y dirigida a HER2.

d. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

CLINICAL TRIALS

En la base de datos de ClinicalTrial.gov,[27] se recuperaron 71 ensayos clínicos, en fase de reclutamiento, en enrolamiento por invitación, activos sin reclutamiento, terminados y completados, entre fase II, III y IV; en los cuales se evalúa trastuzmab emtansine en cáncer de mama.

Entre estos estudios figura el ensayo clínico en fase 3 "A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy", en los que se compara trastuzumab emtansina frente a trastuzumab. La fecha real de inicio de este estudio fue el 03 de abril de 2013, la fecha real de finalización primaria (fecha en la que el último participante en un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención para recopilar datos finales para la medida de resultado primario) fue el 25 de junio de 2018, y la fecha estimada de la finalización del estudio (fecha en la que el último participante en un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención/tratamiento para recopilar los datos finales de las medidas de resultado primarias, las medidas de resultado secundarias y los eventos adversos) será el 04 de abril de 2025.

b) EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. <u>REVISIONES SISTEMÁTICAS</u>

[27] ClinicalTrials.gov. Search of: trastuzumab emtansine [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 03 Ene 2022]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe específicamente la seguridad de trastuzumab emtansina como monoterapia en el contexto adyuvante.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

MAMOUNAS (2021) [28]

- En este estudio se presentó los análisis exploratorios adicionales de seguridad y eficacia del estudio KATHERINE, en el cual se reclutó pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo, con enfermedad invasiva residual en la mama/axila en la cirugía después de quimioterapia neoadyuvante que contenía un taxano (±antraciclina, ±platino) y trastuzumab (±pertuzumab).
- 1486 pacientes fueron aleatorizados para recibir T-DM1 adyuvante (n=743) o trastuzumab (n=743) durante 14 ciclos. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recidiva a distancia o muerte por cualquier causa. La evaluación de la recurrencia de la enfermedad se realizó cada 3 meses desde la aleatorización hasta el año 2, luego cada 6 meses hasta el año 5, y luego cada año a partir de entonces hasta el año 10. El análisis de seguridad se basó en la incidencia, el tipo y la gravedad de los eventos adversos, cuyos datos se reportaron en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.
- En la población de seguridad, hubo una mayor incidencia de neuropatía periférica (NP) emergente con T-DM1 (32.3%) en comparación con trastuzumab (16.9%). Un porcentaje similar de pacientes tenía NP basal en los brazos de T-DM1 (22.7%) y trastuzumab (21.4%). Los pacientes tratados con T-DM1 con NP basal frente a los que no tenían NP tuvieron un pequeño aumento en la NP de todos los grados (36.3% frente a 31.1%); las tasas fueron similares en los pacientes tratados con trastuzumab con o sin NP basal (17.5% frente a 16.8%). La gravedad de la NP pareció mayor en los pacientes tratados con T-DM1 con NP basal. En el grupo de T-DM1, los pacientes con NP basal tuvieron una duración de NP de 352 días en comparación con 243 en aquellos sin neuropatía preexistente; las tasas de resolución fueron del 66% frente al 81%, respectivamente (Tabla 3, 4).

Tabla 3. Efectos de la neuropatía periférica basal y la terapia previa con taxanos en la neuropatía periférica emergente al tratamiento.

[28] Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE Jr, von Minckwitz G, Wolmark N, Pivot X, Kuemmel S, DiGiovanna MP, Kaufman B, Kunz G, Conlin AK, Alcedo JC, Kuehn T, Wapnir I, Fontana A, Hackmann J, Polikoff J, Saghatchian M, Brufsky A, Yang Y, Zimovjanova M, Boulet T, Liu H, Tesarowski D, Lam LH, Song C, Smitt M, Loibl S. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1005-1014.

On-study peripheral neuropathy[a]	Baseline neuropathy		No baseline neuropathy	
	T-DM1 (n = 168)	Trastuzumab (n = 154)	T-DM1 (n = 572)	Trastuzumab (n = 566)
All grades, %	36.3	17.5	31.1	16.8
Grade 1	18.5	12.3	23.1	14.3
Grade 2	14.3	5.2	7.0	2.3
Grade 3	3.6	0.0	1.0	0.2
Grade 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Median duration, days	352	337	243	232
Resolution[b] rate, %	66.0	63.6	81.2	82.5
	Prior docetaxel		**Prior paclitaxel**	
	T-DM1 (n = 402)	Trastuzumab (n = 411)	T-DM1 (n = 351)	Trastuzumab (n = 319)
All grades, %	32.1	17.8	31.9	16.6
Grade 1	22.1	14.1	21.7	13.8
Grade 2	8.0	3.6	9.4	2.5
Grade 3	2.0	0.0	0.9	0.3
Grade 4	0.0	0.0	0.0	0.0
	T-DM1		**Trastuzumab**	
	>12 weeks Taxane (n = 274)	≤12 weeks Taxane (n = 466)	>12 weeks Taxane (n = 273)	≤12 weeks Taxane (n = 447)
All grades, %	19.7	18.0	9.2	5.6
Grade 1	10.2	13.3	7.0	4.5
Grade 2	6.6	4.3	2.2	1.1
Grade 3	2.9	0.4	0	0
Grade 4	0	0	0	0

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; T-DM1, trastuzumab emtansine.
[a] Incidence refers to the standardized MedDRA query for peripheral neuropathy; duration and resolution apply to the preferred term 'peripheral sensory neuropathy'.
[b] Reported by investigator as resolved.

- En la población de seguridad, hubo una incidencia, sustancialmente, mayor de trombocitopenia emergente del tratamiento con T-DM1 (28,5%) en comparación con trastuzumab (2,4%). En el grupo de T-DM1, el uso de platino previo se asoció con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 (8.5% con platino previo, 2.5% sin) y grado 4 (5.0% con platino previo, 1.3% sin). Sin embargo, la duración media y la tasa de resolución de la trombocitopenia de grado 3-4 fueron similares, independientemente de la terapia previa con platino.
- La mayoría de los pacientes (82.2%) recibieron radioterapia adyuvante. La toxicidad pulmonar ocurrió solo en este grupo, y la incidencia fue mayor con T-DM1 que con trastuzumab (3.4% versus 1.0%). Entre los 21 pacientes tratados con T-DM1 con toxicidad pulmonar, se notificó neumonitis por radiación en 11 pacientes, neumonitis en ocho, fibrosis pulmonar en uno y lesión por radiación pulmonar en uno. Entre los seis pacientes tratados con trastuzumab con toxicidad pulmonar, se produjo neumonitis por radiación en cinco pacientes y neumonitis en uno.
- Aunque la tasa de un evento en IDFS en general fue menor con T-DM1 en comparación con trastuzumab (12.2% frente a 22.2%), se observó una tasa numéricamente más alta del SNC como primer sitio de recurrencia en el grupo de T-DM1 (5,9% frente a 4,3%). Sin embargo, la incidencia de recidiva del SNC en general en cualquier momento fue similar en los brazos de T-DM1 (6,1%) y trastuzumab (5,4%). Los pacientes del grupo de T-DM1 tenían más probabilidades de tener una recidiva del SNC como único sitio de recidiva (4,8% frente al 2,8%) y tenían una mediana de tiempo más prolongada hasta la recidiva del SNC (17.5 frente a 11.9 meses) que los pacientes del grupo de trastuzumab. La mediana de supervivencia general después de la recurrencia del SNC fue similar en ambos grupos de tratamiento (12.5 meses con T-DM1 versus 14.3 meses con trastuzumab).

Tabla 4. Resumen de eventos adversos en quienes recibieron o no terapia hormonal (población de seguridad)

	Hormonal therapy (n = 1042)		No hormonal therapy (n = 418)	
AE summary				
n (%)	T-DM1 (n = 527)	Trastuzumab (n = 515)	T-DM1 (n = 213)	Trastuzumab (n = 205)
Any-grade AE	522 (99.1)	487 (94.6)	209 (98.1)	185 (90.2)
Grade ≥3 AE	137 (26.0)	88 (17.1)	53 (24.9)	23 (11.2)
Serious AEs	68 (12.9)	46 (8.9)	26 (12.2)	12 (5.9)
AE leading to dose reduction of T-DM1	58 (11.0)	NA	32 (15.0)	NA
AE leading to discontinuation of trastuzumab or T-DM1 (excluding switching)	85 (16.1)	13 (2.5)	48 (22.5)	2 (1.0)
Grade ≥3 AEs occurring in ≥2% of patients in any treatment arm				
	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1	Trastuzumab
Platelet count decreased	24 (4.6)	0	18 (8.5)	2 (1.0)
Hypertension	9 (1.7)	8 (1.6)	6 (2.8)	1 (0.5)
Neutrophil count decreased	4 (0.8)	4 (0.8)	5 (2.3)	1 (0.5)

T-DM1-selected AEs[a]	T-DM1		Trastuzumab		T-DM1		Trastuzumab	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Hepatotoxicity	182 (34.5)	8 (1.5)	55 (10.7)	2 (0.4)	94 (44.1)	4 (1.9)	21 (10.2)	1 (0.5)
Peripheral neuropathy	176 (33.4)	9 (1.7)	88 (17.1)	0	63 (29.6)	3 (1.4)	34 (16.6)	1 (0.5)
Thrombocytopenia	148 (28.1)	24 (4.6)	12 (2.3)	0	63 (29.6)	18 (8.5)	5 (2.4)	2 (1.0)
Hemorrhage	144 (27.3)	2 (0.4)	49 (9.5)	2 (0.4)	72 (33.8)	1 (0.5)[b]	20 (9.8)	0
IRR/hypersensitivity (Type 1)	41 (7.8)	1 (0.2)	15 (2.9)	0	16 (7.5)	0	4 (2.0)	0
IRR/hypersensitivity (symptoms)	30 (5.7)	0	7 (1.4)	0	12 (5.6)	0	2 (1.0)	0
Cardiac dysfunction	19 (3.6)	3 (0.6)	31 (6.0)	7 (1.4)	4 (1.9)	1 (0.5)	9 (4.4)	2 (1.0)
Pulmonary toxicity	16 (3.0)	2 (0.4)	4 (0.8)	0	5 (2.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	0

AE, adverse event; IRR, infusion-related reaction; T-DM1, trastuzumab emtansine.
[a] Adverse events were selected based on the known safety profile of T-DM1. They reflect a composite of related Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terms relevant to each adverse event.
[b] Grade 5 intracranial hemorrhage after a fall; platelet count was 55 000 per cubic millimeter.

- El beneficio de IDFS observado con T-DM1 en comparación con el trastuzumab fue similar, independientemente, del uso de AC neoadyuvante (Figura 5). Hubo una reducción relativa del 49% en el riesgo de recurrencia o muerte con T-DM1 adyuvante frente a trastuzumab en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (NACT) basado en AC y una reducción del 57% en el grupo NACT no basado en AC, ambos similares al riesgo del 50% reducción observada en la población general. En ambos subgrupos, la tasa libre de eventos de IDFS a 3 años fue mayor en los pacientes que recibieron T-DM1 en comparación con los que recibieron trastuzumab (87.4% versus 75.7% en el subgrupo NACT basado en AC; 91.7% versus 81.4% en subgrupo NACT basado en no AC).
- El riesgo de recurrencia o muerte se redujo con T-DM1 versus trastuzumab en pacientes que recibieron NACT basado en antraciclinas [HR: 0.51; IC 95%: 0,38-0,67], NACT no basado en antraciclinas (HR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,82), se presentó con tumores cT1, cN0 (0 versus 6 eventos de IDFS), o tuvo particularmente tumores de alto riesgo (los HR variaron de 0.43 a 0.72).
- Los autores establecen que las limitaciones de este análisis incluyen las asociadas típicamente con los análisis de subgrupos, incluyendo aspectos estadísticos y metodológicos (p.Ej., bajo poder) y las asociadas con los análisis exploratorios (p.Ej., Riesgo de sesgo). Sin embargo, los hallazgos de seguridad y eficacia de estos análisis exploratorios fueran, generalmente, consistentes con los hallazgos del estudio primario y que el efecto de T-DM1 fue evidente en todos los subgrupos analizados, observándose un beneficio clínico en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los tumores pequeños y los tumores de alto riesgo, sin aumentar el riesgo general de recurrencia en el SNC. El tipo NACT tuvo un impacto mínimo en la seguridad.

c. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [29]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a ado-trastuzumab emtansina (Tabla 5).

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a ado-trastuzumab emtansina según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Sistema nervioso central:** fatiga (36% a 50%), dolor de cabeza (28%), neuropatía periférica (21% a 28%; grados 3/4: 2%), insomnio (12% a 14%) • **Dermatológico:** erupción cutánea (1% a 12%). • **Gastrointestinal:** Náuseas (40% a 42%), estreñimiento (17% a 27%), diarrea (12% a 24%), vómitos (15% a 19%), dolor abdominal (11% a 19%), xerostomía (14% a 17%), estomatitis (14% a 15%; grados 3/4: <1%). • **Hematológicos y oncológicos:** Hemorragia (29% a 32%; grados 3/4: ≤2%), trombocitopenia (29% a 31%; grados 3/4: 6% a 15%; pacientes asiáticos, grados 3/4: 19 % a 45%), anemia (10% a 14%; grados 3/4: 1% a 4%). • **Hepático:** aumento de aspartato aminotransferasa sérica (79% a 98%), aumento de alanina aminotransferasa sérica (55% a 82%), aumento de transaminasas séricas (29% a 32%), aumento de bilirrubina sérica (7% a 17%). • **Neuromuscular y esquelético:** dolor musculoesquelético (30% a 36%), artralgia (19% a 26%), astenia (≤18%), mialgia (14% a 15%). • **Respiratorio:** epistaxis (22% a 23%), tos (14% a 18%), disnea (8% a 12%). • **Varios:** fiebre (10% a 19%).
1% a 10%:	• **Cardiovascular:** edema periférico (4% a 7%), hipertensión (5% a 6%), disfunción ventricular izquierda (2% a 3%). • **Sistema nervioso central:** mareos (10%), escalofríos (5% a 8%). • **Dermatológico:** prurito (6% a 7%). • **Endocrino y metabólico:** hipopotasemia (7% a 10%). • **Gastrointestinal:** dispepsia (4% a 9%), disgeusia (8%). • **Genitourinario:** infección del tracto urinario (9% a 10%). • **Hematológicos y oncológicos:** neutropenia (7% a 8%; grados 3/4: 2%). • **Hepático:** aumento de la fosfatasa alcalina sérica (5% a 8%). • **Hipersensibilidad:** reacción de hipersensibilidad (2% a 3%). • **Inmunológico:** desarrollo de anticuerpos (4% a 6%; neutralizante: 1% a

[29] Lexicomp. Ado-trastuzumab emtansine: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 08 oct 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

	3%). • **Oftálmico:** aumento del lagrimeo (3% a 6%), visión borrosa (4% a 5%), síndrome del ojo seco (4% a 5%), conjuntivitis (4%). • **Respiratorio:** neumonitis por radiación (2%), neumonitis (≤1%). • **Varios:** reacción relacionada con la infusión (1% a 2%).
<1%*, *	• Anafilaxia no inmunitaria, hipertensión portal (incluida hiperplasia nodular regenerativa), síndrome de lisis tumoral.
Frecuencia no definida	• **Cardiovascular:** disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. • **Hepático:** encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, hepatotoxicidad • **Respiratorio:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial.

* Basado en reportes de casos y/o postcomercialización

MICROMEDEX [30]

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con ado-trastuzumab emtansina, como principio activo (Tabla 6).

Tabla 6. Reacciones adversas asociadas a trastuzumab emtansina

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Dermatológico	Extravasación en el lugar de inyección	Basado en reportes de casos
	Erupción cutánea	1.1 - 12%
	Telangiectasia Trastorno	Basado en reportes de casos
Gastrointestinal	Estreñimiento	17 - 27%
	Dolor abdominal	11 - 19%
	Diarrea	12 - 24%
	Xerostomía	14 - 17%
	Náuseas	40 - 42%
	Estomatitis	14 - 15%
	Alteración del sentido del gusto	8%
	Vómitos	15 - 19%
Endocrinológico/ metabólico	Hipopotasemia	7 - 10%
Hepático	Hepatotoxicidad	Basado en reportes de casos
	Bilirrubina incrementada	7%
	Enzimas hepáticas incrementadas	Todos los grados: 29 - 32%; grados 3/4: 1.5 - 8%
	Injuria hepática	Basado en reportes de casos
	Regeneración hepática	0.3 - 0.4%
	Hipertensión portal	0.4%
	Fosfatasa alcalina sérica incrementada	4.7 - 8%

[30] IBM Micromedex. Drug Result Page: Ado-trastuzumab emtansine [Internet]. IBM Watson Health. [citado 19 ago 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/

Inmunológicos	Desarrollo de anticuerpos	3.7 - 5.2%
	Reacción de hipersensibilidad	2.2 - 2.7%
	Anafilaxia no alérgica	Basado en reportes de casos
Musculoesquelético	Artralgia	19 - 26%
	Dolor musculoesquelético	30 - 36%
	Mialgia	14 - 15%
Cardiovascular	Insuficiencia cardiaca	CMM HER-2 positivo (IV; pacientes con FEVI basal del 40% al 49%): ICC o reducción de la FEVI >10%, 22% (n=32).
	Hipertensión	5 - 6%
	Edema periférico	3.9 - 7%
	Hipertensión arterial pulmonar	Basado en reportes de casos
	Disfunción cardíaca ventricular izquierda	1.8 - 3%
Hematológico	Anemia	Todos los grados: 10 - 14%; grados 3/4: 1.1 - 4.1%
	Hemorragia	Todos los grados: 29 - 32%; grados 3/4: 0.4 - 1.8%
	Neutropenia	Todos los grados: 7 - 8%
	Trombocitopenia	Todos los grados: 29 - 31%; grados 3/4: 6 - 15%
Neurológico	Astenia	0.4 - 18%
	Mareos	10%
	Cefaleas	28%
	Insomnio	12 - 14%
	Neuropatía periférica	21 - 28%
Oftalmológico	Visión borrosa	3.9 - 4.5%
	Conjuntivitis	3.5 - 3.9%
	Lesión corneal	Basado en reportes de casos
	Ojo seco	3.9 - 4.5%
	Epífora	3.3 - 6%
Renal	Infección de tracto urinario	9 - 10%
Respiratorio	Sangrado nasal	22 - 23%
	Tos	14 - 18%
	Disnea	8 - 12%
	Enfermedad pulmonar intersticial	Basado en reportes de casos
	Neumonitis	1.1 - 1.2%
	Neumonitis por radiación	1.5%
Otros	Complicaciones de la infusión	1.4 - 1.6%
	Fatiga	36%
	Fiebre	19%
	Temblores	5 - 8%
	Síndrome de lisis tumoral	Basado en reportes postcomercialización

CMM: Cáncer de mama metastásico

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- Cardiovascular: el tratamiento aumenta el riesgo de disfunción ventricular izquierda y una disminución de la FEVI a <40% y se han reportado casos graves de insuficiencia

cardíaca; se recomienda la monitorización y puede ser necesaria la interrupción o suspensión permanente del tratamiento.

- Dermatológico: se ha reportado extravasación; monitorear el sitio de infusión.
- Hematológicos: Se han reportado eventos hemorrágicos (P.Ej., SNC, respiratorios, gastrointestinales), algunos fatales.
- Hematológico: se ha reportado trombocitopenia; monitorización recomendada y puede ser necesaria la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión permanente.
- Hepático: se ha reportado hepatotoxicidad, incluidos casos graves y mortales, se presenta predominantemente en forma de aumentos transitorios asintomáticos de las transaminasas séricas. Todos los casos fatales ocurrieron en ensayos clínicos de cáncer de mama metastásico e incluyeron daño hepático grave inducido por fármacos y encefalopatía hepática asociada; mayor riesgo de comorbilidades o medicamentos concomitantes con potencial hepatotóxico conocido. Se recomienda el seguimiento y puede ser necesario reducir o interrumpir la dosis.
- Hepático: se ha reportado hiperplasia nodular regenerativa (HNR), incluida una muerte, y puede provocar hipertensión portal no cirrótica; si se confirma el diagnóstico de HNR, suspenda su uso de forma permanente.
- Reacciones a la infusión: Se han reportado reacciones graves a la infusión (P.Ej., Sofocos, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia); suspenda su uso si se produce una reacción potencialmente mortal.
- Neurológico: se ha reportado de neuropatía periférica, incluida la neuropatía periférica sensorial y motora; monitorización recomendada y la interrupción de la terapia puede ser necesaria.
- Respiratorio: Se ha informado toxicidad pulmonar grave que incluye enfermedad pulmonar intersticial (P.Ej., Disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares y síndrome de dificultad respiratoria aguda), algunos casos mortales; suspender permanentemente la terapia si ocurre una enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.
- Reproductivo: el uso durante el embarazo ha resultado en daño fetal, incluyendo muerte neonatal; vigilancia de la anticoncepción recomendada y eficaz necesaria en mujeres en edad fértil durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Contraindicaciones:

- No se han determinado contraindicaciones específicas.

Advertencia de caja negra: Intravenoso (polvo para solución)

- No sustituir trastuzumab con ado-trastuzumab emtansina.
- Hepatotoxicidad: Se ha notificado hepatotoxicidad grave, incluida insuficiencia hepática y muerte en pacientes tratados con ado-trastuzumab emtansina. Controlar las transaminasas séricas y la bilirrubina, antes de iniciar el tratamiento con ado-trastuzumab emtansina y antes de cada dosis. Reducir la dosis o suspender ado-trastuzumab emtansina según corresponda, en casos de aumento de las transaminasas séricas o bilirrubina total.
- Toxicidad cardíaca: la administración de ado-trastuzumab emtansina puede producir reducciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Evaluar la función del ventrículo izquierdo en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con ado-trastuzumab emtansina. Suspenda el tratamiento por una disminución clínicamente significativa de la función ventricular izquierda.

- Toxicidad embrio-fetal: la exposición a ado-trastuzumab emtansina durante el embarazo puede resultar en daño embrio-fetal. Informar a las pacientes sobre estos riesgos y la necesidad de un método anticonceptivo eficaz.

d. CENAFyT[31]

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2017 al 05 de enero 2022, tiene registrado 21 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo trastuzumab emtansina, con 42 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 7 y 8).

Tabla 7. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción	Cantidad	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	8	19%
Trastornos del sistema nervioso	6	14%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5	12%
Exploraciones complementarias	4	10%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	3	7%
Trastornos del sistema inmunológico	3	7%
Trastornos gastrointestinales	3	7%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	2	5%
Trastornos vasculares	2	5%
Infecciones e infestaciones	1	2%
Trastornos cardiacos	1	2%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	2%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	2%
Trastornos oculares	1	2%
Trastornos psiquiátricos	1	2%

* Incluidos quistes y pólipos

Tabla 8. Reacciones adversas registradas como término preferido (MedDRA)

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Frecuencia
Cefalea, vómitos.	3	14.3%
Fármaco ineficaz, linfadenopatía, pancitopenia, recuento de plaquetas disminuido, trombocitopenia, peso disminuido, metástasis en sistema nervioso central, problema de omisión de la dosis del producto.	2	9.5%
Artralgia, astenia, neoplasia de mama, accidente cerebrovascular, escalofríos, empeoramiento de la enfermedad, muerte, diplopía, encefalitis, fatiga, rubefacción, hipersensibilidad, hipotensión, trastorno del sistema inmunológico	1	4.8%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos VigiAccess™,[32] del principio activo trastuzumab emtansina bajo el nombre comercial kadcyla®. Desde 2010 hasta el 15 de enero del 2022 se recuperó un total de 5845 registros de sospechas de reacciones adversas

[31] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jun 2021
[32] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 15 ene 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

medicamentosas (RAM), reportándose 11464 sospechas de RAM (Tabla 9); del total de notificaciones, la mayoría de los reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (Tabla 10).

Tabla 9. Reacciones adversas registradas en VigiAccess™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	2049	17.87%
En investigaciones	1120	9.77%
Trastornos gastrointestinales	957	8.35%
Trastornos del sistema nervioso	954	8.32%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	921	8.03%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	830	7.24%
Infecciones e infestaciones	593	5.17%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	556	4.85%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	548	4.78%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	510	4.45%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	500	4.36%
Trastornos hepatobiliares	403	3.52%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	276	2.41%
Trastornos cardíacos	244	2.13%
Trastornos vasculares	230	2.01%
Trastornos oculares	223	1.95%
Trastornos psiquiátricos	157	1.37%
Trastornos renales y urinarios	104	0.91%
Trastornos del sistema inmunológico	84	0.73%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	66	0.58%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	42	0.37%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	32	0.28%
Problemas relacionados al producto	18	0.16%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	14	0.12%
Circunstancias sociales	14	0.12%
Trastornos del oído y del laberinto	10	0.09%
Trastornos endocrinos	9	0.08%

* Incluidos quistes y pólipos

Tabla 10. Reacciones adversas por grupo etario registradas en VigiAccess™

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	1	0.02%
28 días - 23 meses	1	0.02%
18 - 44 años	654	11.19%
45 - 64 años	2053	35.12%
65 - 74 años	590	10.09%
≥ 75 años	254	4.35%
Desconocido	2292	39.21%

VIII. ESTATUS REGULATORIO

e. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [33]

[33] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Ado-trastuzumab emtansine for injection, for intravenous use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf

De acuerdo a la base de datos de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), ado-trastuzumab emtansina inyectable está autorizado e indicado:

- Como agente único, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Los pacientes deben:
  - Haber recibido terapia previa para enfermedad metastásica, o
  - Tener recurrencia de la enfermedad desarrollada durante o dentro de los seis meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante.

CANADÁ [34]

En Health Canada, trastuzumab emtansina inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- Cáncer de mama metastásico (MBC)
  - La monoterapia con trastuzumab emtansina para inyección, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Los pacientes deben haber recibido terapia previa para la enfermedad metastásica o haber desarrollado una recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante.
- Cáncer de mama temprano (EBC)
  - La monoterapia con trastuzumab emtansina para inyección, está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo que tienen enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con taxanos y trastuzumab.

Pediatría

- Pediatría (<18 años): Health Canada no dispone de datos; por lo tanto, Health Canada no ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

Geriatría

- Geriatría (> 65 años): No se requiere ajuste de dosis de la dosis inicial de trastuzumab emtansina en pacientes de >65 a <75 años. No hay datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina en pacientes de 75 años o más.

EUROPA [35]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, trastuzumab emtansina, polvo para concentrado para solución para perfusión, cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, European public assessment report) en la cual, las indicaciones aprobadas son las siguientes:

- Cáncer de Mama Precoz (CMP)
  - Trastuzumab emtansina, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

- Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

[34] Health Canada. Drug Product Database: trastuzumab emtansine for injection 100 mg and 160 mg, sterile powder, intravenous infusion only [Internet]. Government of Canada. [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063426.PDF

[35] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: Trastuzumab emtansine powder for concentrate for solution for infusion [Internet]; 2021 [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_en.pdf

- Trastuzumab emtansina, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:
  - Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
  - Haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

ESPAÑA [36]
En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), trastuzumab emtansina polvo para concentrado para solución para perfusión, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

ITALIA [37]
En la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), trastuzumab emtansina polvo para concentrado para solución para perfusión, se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

FRANCIA [38]
En la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, a través de su Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, pertuzumab solución para perfusión se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

PERÚ[39, 40]
En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) trastuzumab emtansina, cuenta con 01 registro sanitario por cada presentación (100 mg y 160 mg). La ficha técnica del producto no está disponible en la plataforma de consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas.

OMS [41, 42]
En la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, trastuzumab emtansina, no se encuentra incluido.

---

[36] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Trastuzumab emtansina polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113885001/FT_113885001.html
[37] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | Trastuzumab emtansine polvere per concentrato per soluzione per infusione [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 14 nov 2021]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_043092_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
[38] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Trastuzumab emtansine, poudre pour solution à diluer pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 14 nov 2021]. Disponible en: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62170212
[39] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 ago 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[40] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 ago 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[41] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[42] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

IX. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 01 registro sanitario (RS) vigente de trastuzumab emtansina por cada presentación (Tabla 13).

Tabla 13. Registros sanitarios de trastuzumab emtansina

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
BE01115	Kadcyla 100 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.
BE01116	Kadcyla 160 mg	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Roche Farma (Perú) S.A.

X. COSTOS

En la Tabla 11 se muestran los costos de trastuzumab emtansina, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud.

Tabla 11. Costos de trastuzumab emtansina

Nombre	Trastuzumab emtansina 100 mg	Trastuzumab emtansina 160 mg	Trastuzumab 440 mg
Adultos **- Dosis** [43]	3.6 mg/kg c/3 semanas	3.6 mg/kg c/3 semanas	8 mg/kg (dosis de carga) y luego 6 mg/kg c/3 semanas
- Costo (soles)*	3024	4838	2170***- 5200.35****
- Costo de tratamiento/dosis (soles)	216 mg/dosis**: 7862		480 mg/dosis carga**: 4340 – 10400.7 480 mg/dosis mantenimiento**: 2170 - 5200.35

* Costo reportado por IREN
** Asumiendo un peso de 60 Kg
*** Costo reportado por el INEN
**** Costo reportado en R.D. Nº 099-2018-HCH/DG

XI. RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control. Existen distintos tipos de cáncer de mama. El tipo de cáncer de mama depende de qué células de la mama se vuelven cancerosas. El cáncer de mama puede comenzar en distintas partes de la mama. Las mamas constan de tres partes principales: lobulillos, conductos y tejido conectivo. Los lobulillos son las glándulas que producen leche. Los conductos son los tubos que transportan la leche al pezón. El tejido conectivo (formado por tejido fibroso y adiposo) rodea y sostiene todas las partes de la mama. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en los conductos o en los lobulillos.

[43] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T906063, Management of Metastatic Breast Cancer; [actualizado 30 Nov 2018, citado 18 ago 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906063

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticó cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo en comparación a cualquier otro tipo d3e cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970.

Trastuzumab emtansina es un conjugado de fármaco con anticuerpo HER2, que incorpora las acciones dirigidas a HER2 de trastuzumab con el inhibidor de microtúbulos DM1 (un derivado de maitansina). El conjugado se une a través de un enlazador de tioéter estable, permite la administración selectiva en células que sobreexpresan HER2, lo que da como resultado la detención del ciclo celular y la apoptosis. En estudios farmacocinéticos, cuando trastuzumab emtansina se administró a una dosis máxima tolerada de 3.6 mg/kg, tuvo una Cmáx de ~74.3 µg/ml y una vida media terminal de ~4 días; en estado estacionario, tuvo un volumen medio de distribución de 46.7 a 73.9 ml/kg. Datos in vitro sugieren que el componente DM1 se une en un 93% a las proteínas plasmáticas, sufre un metabolismo hepático mayormente por el citocromo 3A4, y sus principales metabolitos, lisina-MCC-DM1 y MCC-DM1, son eliminados por vía fecal/biliar.

En sumarios como UpToDate, para pacientes con enfermedad residual después de la terapia neoadyuvante dirigida a HER2, recomiendan trastuzumab emtansina (T-DM1) como terapia adyuvante, durante 14 ciclos en lugar de trastuzumab o trastuzumab con pertuzumab. En Best Practice, en lo que respecta a terapia dirigida a HER2, para aquellos con enfermedad residual después del bloqueo de HER2 dual neoadyuvante, sugieren el uso de trastuzumab emtansina como tratamiento adyuvante. Es importante señalar que estas recomendaciones con en base a los resultados del ensayo KATHERINE (aún en curso a la fecha de elaboración del presente informe), y relacionados.

En la guía "Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update", a las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad residual invasiva patológica en el momento de la cirugía después de quimioterapia preoperatoria estándar y terapia dirigida a HER2 se les debe ofrecer 14 ciclos de T-DM1 adyuvante, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad incontrolable (Tipo de recomendación: basada en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte), recomendación basada en los resultados del estudio KATHERINE. En la guía "Breast Cancer, Version 2.2022", de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)", en lo que respecta a los regímenes de terapia sistémica para la enfermedad irresecable recurrente (local o regional) o estadio IV, en cáncer de mama HER2 positivo, T-DM1 se encuentra como medicamento de segunda línea (NCCN Categoría 2A). En la guía "5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)", se recomienda T-DM1 después de la terapia basada en trastuzumab como primera línea, dado que proporciona una eficacia superior en comparación con otras terapias basadas en HER2 en segunda línea (frente a lapatinib + capecitabina) y más allá (frente al tratamiento de elección del médico). En particular, en pacientes que han progresado a través de al menos una línea de terapia basada en trastuzumab, porque proporciona beneficio en la SG (Puntuación ESMO-MCBS v1.1:4). Es importante señalar que estas recomendaciones con en base a los resultados del ensayo KATHERINE (aún en curso a la fecha de elaboración del presente informe), y relacionados.

Se recuperó una evaluación de tecnología sanitaria realizada por la agencia NICE, donde recomienda trastuzumab emtansina, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, irresecable, HER2 positivo en adultos que recibieron previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben haber recibido terapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o desarrollar recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Pero sostienen que esta recomendación solo es viable si la compañía proporciona el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente. En el informe de CADTH, como recomendación final, el pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pERC), recomendó el reembolso de trastuzumab emtansina (T-DM1) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, que tienen enfermedad residual, después del tratamiento sistémico preoperatorio, el cual debe continuarse durante 14 ciclos o hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable. pERC llegó a la conclusión de que, según la estimación presentada por el Panel de orientación económica (EGP) y del pCODR sobre la relación costo-utilidad incremental, trastuzumab emtansina sería costo-efectivo para su sistema de salud.

En la búsqueda realizada, se identificó una revisión sistemática en las que se evaluó la eficacia y seguridad de T-DM1. Los resultados de eficacia contemplaron la mediana de SLP, el cual varió de 4.6 a 6.9 meses para los estudios de un solo brazo. En los ensayos controlados, el HR de progresión o muerte varió de 0.528 a 0.65, con un OR: 0.64 (IC 95%: 0.55 – 0.75), con una SLP más prolongada en el grupo T-DM1. Sólo dos estudios controlados proporcionaron datos de SG, con un OR: 0.64 (IC 95%: 0.55 - 0.75). Los resultados de seguridad mostraron que fatiga (OR: 0.604, IC 95%: 0.551-0.654), náuseas (OR: 0.450; IC 95%: 0.365 - 0.537), aumento de las transaminasas (OR: 0.425; IC 95%: 0.353 – 0.5) y trombocitopenia (OR: 0.383; IC 95%: 0.322 -0.448) ocurrió con más frecuencia en participantes con T-DM1.

El estudio KATHERINE (estudio en curso), un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y etiqueta abierta, comparó trastuzumab emtansina (T-DM1) adyuvante con trastuzumab en pacientes que tenían cáncer de mama temprano HER2 positivo y cáncer invasivo residual en la cirugía, después de completar la quimioterapia neoadyuvante más la terapia dirigida a HER2. El criterio de valoración principal fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la sobrevida libre de enfermedad (incluidos los cánceres de mama no invasivos), sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia a distancia y seguridad. Un total de 1486 pacientes fueron asignados al azar e incluidos en el estudio, se produjo enfermedad invasiva o muerte en 91 pacientes del grupo T-DM1 (12.2%) y en 165 pacientes del grupo trastuzumab (22.2%), HR: 0.50 (IC 95%: 0.39 -0.64; P<0.001). La recurrencia a distancia como primer evento de enfermedad invasiva ocurrió en el 10.5% de pacientes en el grupo T-DM1 y el 15.9% en el grupo trastuzumab, HR: 0.60 (0.45 -0.79; P=0.0003); la sobrevida libre de enfermedad (SLE) ocurrió en 98 (13,2%) en el grupo TDM-1 y 167 (22,5%) en el grupo trastuzumab, HR: 0.53 (0.41-0.68; P<0,0001); se reportó un total de 98 muertes (42 en el grupo de T-DM1 y 56 en el grupo de trastuzumab), y el análisis de sobrevida global no cruzó el límite de notificación temprana (HR: 0.70; IC 95 %, 0.47 a 1.05; P=0.0848). Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de T-DM1, con más eventos adversos asociados a T-DM1 que con trastuzumab solo. Cabe mencionar que la fecha estimada de finalización del estudio (fecha en la que el último participante en un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención/tratamiento para recopilar los datos finales de las medidas de resultado primarias, las medidas de resultado secundarias y los eventos adversos) será el 04 de abril de 2025, donde se espera tener los resultados finales de la sobrevida global.

Una publicación derivada del estudio KATHERINE en el que se comparó los resultados informados por el paciente (PRO) entre los brazos de tratamiento, utilizando European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30) y QLQ breast cancer module (QLQ-BR23) para caracterizar el impacto clínico de los eventos adversos asociados con T-DM1 en comparación con trastuzumab. Un total de 612 (82%) pacientes en el grupo de trastuzumab y 640 (86%) pacientes en el grupo de T-DM1 se incluyeron en el análisis, en donde no se observaron cambios clínicamente significativos (≥10 puntos) con respecto al valor inicial en las puntuaciones medias de QLQ-C30 y QLQ-BR23 en ninguno de los brazos. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes que recibieron T-DM1 informaron deterioro clínicamente significativo en al menos un punto de evaluación en el funcionamiento de roles (49% vs 41%), pérdida de apetito (38% vs 28%), estreñimiento (47% vs 38%), fatiga (66% vs 60%). %), náuseas/vómitos (39% vs 30%) y efectos secundarios de la terapia sistémica (49% vs 36%). Estas diferencias ya no eran evidentes en la evaluación de seguimiento a los 6 meses, excepto por el funcionamiento del rol (23% vs 16%).

En otro subestudio en el que se presentó análisis exploratorios adicionales de seguridad y eficacia del estudio KATHERINE, se observó una mayor incidencia de neuropatía periférica (NP) emergente con T-DM1 (32.3%) en comparación con trastuzumab (16.9%). Un porcentaje similar de pacientes tenía NP basal en ambos brazos. Los pacientes tratados con T-DM1 con NP basal frente a los que no tenían NP tuvieron un pequeño aumento en la NP de todos los grados (36.3% frente a 31.1%); las tasas fueron similares en los pacientes tratados con trastuzumab con o sin NP basal (17.5% frente a 16.8%). La gravedad de la NP pareció mayor en los pacientes tratados con T-DM1 con NP basal. En la población de seguridad, hubo una incidencia mayor de trombocitopenia emergente del tratamiento con T-DM1 (28,5%) en comparación con trastuzumab (2,4%). La mayoría de los pacientes (82.2%) recibieron radioterapia adyuvante, donde la toxicidad pulmonar ocurrió solo en este grupo, y la incidencia fue mayor con T-DM1 que con trastuzumab (3.4% versus 1.0%). Aunque la tasa de un evento en SLEI en general fue menor con T-DM1 en comparación con trastuzumab (12.2% frente a 22.2%), se observó una tasa numéricamente más alta del SNC como primer sitio de recurrencia en el grupo de T-DM1 (5,9% frente a 4,3%). Sin embargo, la incidencia de recidiva del SNC en general en cualquier momento fue similar en ambos brazos (T-DM1, 6.1% y trastuzumab, 5.4%). El riesgo de recurrencia o muerte se redujo con T-DM1 versus trastuzumab en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (NACT) basado en antraciclinas [HR: 0.51; IC 95%: 0,38-0,67], NACT no basado en antraciclinas (HR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,82).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥10 %) asociadas a trastuzumab emtansina son: fatiga (36% a 50%), dolor de cabeza (28%), neuropatía periférica (21% a 28%; grados 3/4: 2%), insomnio (12% a 14%), erupción cutánea (1% a 12%), náuseas (40% a 42%), estreñimiento (17% a 27%), diarrea (12% a 24%), vómitos (15% a 19%), dolor abdominal (11% a 19%), xerostomía (14% a 17%), estomatitis (14% a 15%; grados 3/4: <1%), hemorragia (29% a 32%; grados 3/4: ≤2%), trombocitopenia (29% a 31%; grados 3/4: 6% a 15%; pacientes asiáticos, grados 3/4: 19 % a 45%), anemia (10% a 14%; grados 3/4: 1% a 4%), aumento de aspartato aminotransferasa sérica (79% a 98%), aumento de alanina aminotransferasa sérica (55% a 82%), aumento de transaminasas séricas (29% a 32%), aumento de bilirrubina sérica (7% a 17%), dolor musculoesquelético (30% a 36%), artralgia (19% a 26%), astenia (≤18%), mialgia (14% a 15%), epistaxis (22% a 23%), tos (14% a 18%), disnea (8% a 12%), y fiebre (10% a 19%).

Trastuzumab emtansina cuenta con la autorización de la FDA (Estados Unidos) como agente único, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2

positivo que recibieron previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Mientras que, en las agencias de Canadá, la EMA y varios países de Europa, están autorizados, adicionalmente, en el cáncer de mama temprano (EBC) como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, que tienen enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con taxanos y trastuzumab. En Perú, se cuenta con 01 registro sanitario. Cabe mencionar que, esta formulación no está incluido en la lista (N° 21, 2019) de medicamentos esenciales de la OMS en adultos, ni en la de pediatría (N° 7, 2019).

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Trastuzumab Emtansina 100 mg y 160 mg inyectable, como agente único, para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales.