
Neratinib, pertuzumab o trastuzumab emtansina per al tractament adjuvant del càncer de mama precoç HER2+

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

Àrea del Medicament

Data: 17/11/2020

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe, hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària (CAMH) del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queral Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Ricard Mesía, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experta consultora del CAMH: Margarita Majem (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Sant Pau).
- Experts clínics externs: Sònia Pernas (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet), Montserrat Muñoz (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Clínic) i Miquel Àngel Seguí (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Parc Taulí).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Montse Gasol, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Sandra Fontanals.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Neratinib, pertuzumab o trastuzumab emtansina per al tractament adjuvant del càncer de mama precoç HER2+. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: neratinib, pertuzumab, trastuzumab emtansina, adjuvència, càncer de mama precoç HER2+, neoplàsia.

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut	7
2.1.	Descripció del problema de salut	7
2.2.	Tractament de la malaltia	8
3.	Àrea descriptiva del medicament	9
3.1.	Mecanisme d'acció	9
3.2.	Indicacions i data d'autorització	10
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	11
3.4.	Utilització en poblacions especials.....	11
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	12
4.	Evidència disponible	13
5.	Avaluació de l'eficàcia	13
5.1.	Assaigs clínics	13
5.1.1.	Característiques dels assaigs clínics	13
5.1.2.	Variables utilitzades als assaigs	16
5.1.3.	Característiques dels pacients inclosos	16
5.1.4.	Resultats dels assaigs clínics.....	17
6.	Avaluació de la seguretat	21
6.1.	Esdeveniments adversos	21
6.1.1.	Altres esdeveniments adversos d'interès.....	25
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	26
6.3.	Pla de gestió de riscos	28
7.	Validesa interna i aplicabilitat	29
8.	Àrea econòmica.....	36
8.1.	Cost del tractament / cost incremental.....	36
8.2.	Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	37
Annex 1.	Avaluació de fonts secundàries	39
	Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	39

Avaluacions per altres organismes.....	42
9. Bibliografia	43

1. Punts clau

- Aproximadament el 15-20% dels càncers de mama (CM) presenten una sobreexpressió i/o ampliació del gen HER2, que és un factor de mal pronòstic si no es tracta.
- Actualment, el tractament adjuvant en les pacients amb càncer de mama HER2 positiu consisteix en quimioteràpia, generalment basada en antraciclins i taxans, combinada amb trastuzumab, aquest últim durant un any. Tot i l'impacte en supervivència, un 15-25% de les pacients recauen malgrat rebre un tractament òptim amb quimioteràpia + trastuzumab adjuvant.
- Pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) i neratinib tenen indicació en adjuvència però amb matisos diferencials. La indicació de pertuzumab en adjuvència és per a pacients considerades d'alt risc de recurrència i s'administra en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia; per tant, s'afegeix al tractament adjuvant estàndard amb trastuzumab. T-DM1 està indicat després del tractament neoadjuvant en pacients que no han assolit una resposta patològica completa (pCR) després de la neoadjuvència amb teràpia anti-HER2, i substitueix l'adjuvència estàndard amb trastuzumab. Neratinib està aprovat en adjuvència estesa després del tractament adjuvant amb trastuzumab.
- APHINITY, KATHERINE i ExteNET són assaigs clínics de fase III i aleatoritzats que avaluen l'eficàcia de pertuzumab, T-DM1 i neratinib, respectivament, en pacients amb càncer de mama precoç i HER2 positiu en adjuvència. En els tres estudis pivot la variable principal d'eficàcia va ser la supervivència lliure de malaltia invasiva (SLMI). Les diferències en els dissenys dels estudis i de la població inclosa impedeixen comparar-ne els resultats.
- En l'estudi APHINITY es va observar una diferència estadísticament significativa però clínicament poc rellevant en el braç de pertuzumab + trastuzumab + quimioteràpia enfront del braç trastuzumab + quimioteràpia per a la població global. No obstant això, en les pacients amb ganglis positius es va mostrar un benefici més gran, tot i que modest, en el braç experimental vs. el braç control.
- En l'estudi KATHERINE, els resultats per a T-DM1 demostren diferències estadísticament i clínicament rellevants respecte a trastuzumab en la població global i independentment de l'estatus ganglionar, dels receptors hormonals, de les característiques basals dels pacients, del tractament neoadjuvant rebut i de la malaltia residual. Aquest benefici sembla menys concloent en pacients amb malaltia residual ≤ 1 cm (ypT1a, ypT1b, ypTmic).
- En l'estudi ExteNET es va observar una diferència estadísticament significativa però clínicament poc rellevant en el braç de neratinib enfront del braç de placebo per a la població global. En una reavaluació del dossier de neratinib, l'EMA va considerar que la millora relativa de neratinib enfront de placebo en SLMI s'havia demostrat només en pacients amb receptors hormonals (RH) positius i que havien rebut tractament adjuvant previ amb trastuzumab en un període inferior a un any. La diferència en aquest subgrup és estadísticament significativa, però la magnitud de la diferència és modesta.
- Les dades de supervivència global són encara immadures en els tres assaigs pivot.
- Respecte a la qualitat de vida, les dades disponibles són poc concloents, sense diferències significatives en cap dels tres estudis.

- El perfil de seguretat del braç experimental respecte al braç control va ser desfavorable en els tres casos. Destaquen com a esdeveniments adversos: la diarrea, que va comportar un elevat percentatge de discontinuacions del tractament, l'hepatotoxicitat i la toxicitat dermatològica per a neratinib; la trombocitopènia, l'hepatotoxicitat i la neurotoxicitat per a T-DM1, i la neutropènia i la diarrea per a pertuzumab.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Trastuzumab emtansina (T-DM1)

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

A data de 2 de setembre de 2021, neratinib no disposa de preu i finançament a càrrec del Sistema Nacional de Salut a Espanya i pertuzumab disposa d'una resolució negativa de finançament a càrrec del Sistema Nacional de Salut en la indicació avaluada en aquest informe.

2. Àrea descriptiva del problema de salut

1.1. Descripció del problema de salut

El càncer de mama (CM) és el càncer més freqüent en dones a escala mundial. A Espanya es van diagnosticar 32.953 nous casos(1) el 2019 i s'estima que hi ha unes 6.000-6.500 morts a l'any per aquesta causa.(2)(3)(4) El càncer de mama és una malaltia biològicament diversa, amb diferents subgrups definits segons les seves característiques genòmiques o moleculars. En l'àmbit clínic es defineixen habitualment tres grups amb diferents necessitats terapèutiques: tumors amb receptors hormonals (RH) d'estrògens (RE) +/- progesterona (RPg) positius (hormonodependents o luminals) i HER2 negatiu (RH+ i HER2-); tumors HER2 positius (sobreexpressen la proteïna HER2), i tumors triple negatiu (TN) (amb RH i HER2 negatius). Aproximadament el 65-70% dels casos són tumors RH+ i HER2 negatiu; el 15-20%, HER2+, i el 15%, TN.(5)(6)

El CM precoç sol ser asimptomàtic i sovint es diagnostica a través dels programes de cribratge o un examen físic. Davant la sospita d'un tumor es realitzen proves diagnòstiques (que inclouen el tipus histològic i l'avaluació dels receptors hormonals i d'HER2) per determinar l'estadi de la malaltia i guiar les decisions del tractament. El CM es classifica en estadis que van del 0 al IV; l'estadi 0 correspon a un carcinoma in situ (no invasiu) i la resta corresponen a estadis de CM invasiu o infiltrant, sent l'estadi IV aquell en què la malaltia ja s'ha estès a altres òrgans.

La majoria dels CM es diagnostiquen quan el càncer encara està aparentment confinat a la mama, amb o sense propagació ganglionar locoregional. No obstant això, aproximadament un 5-10% dels casos es diagnostiquen en estadi metastàtic (CMM). D'altra banda, aproximadament el 15-20% de les pacients experimentaran una recaiguda després d'una malaltia inicialment limitada, essent la malaltia metastàtica o irreseccable generalment incurable.

El gen HER2 està involucrat en la regulació del creixement, la supervivència i la diferenciació cel·lular. La seva sobreexpressió i/o amplificació s'associa a una agressivitat tumoral més gran, a taxes superiors de recurrència i a un augment de la mortalitat. El pronòstic d'aquestes pacients va canviar amb l'arribada de la teràpia anti-HER2. En aquest sentit, la incorporació de trastuzumab com a nou estàndard de tractament adjuvant va aconseguir augmentar de manera significativa la supervivència lliure de malaltia (SLM) i reduir el risc de recaiguda en un 50% i el risc relatiu de mort en un 26%.(7-9) El benefici de trastuzumab s'ha mostrat independent de l'edat, de la mida del tumor, de si hi ha afectació ganglionar o no, i de l'estatus dels receptors hormonals. Malgrat aquest impacte significatiu en SLM i supervivència global (SG), un 15-25% de les pacients recau al cap de 10 anys, tot i rebre un tractament òptim.

De les pacients diagnosticades amb CMM HER2 positiu, aproximadament el 67% presenta inicialment malaltia precoç i consegüentment recurrència, mentre que la resta de pacients es diagnostica *de novo* amb CMM.(10) Les pacients que recauen amb malaltia metastàtica o malaltia no resecable són generalment incurables i més del 50% de les pacients moren al cap de 5 anys.

Per tant, malgrat els tractaments actuals, hi ha una necessitat de reduir el risc de recurrència en l'estadi precoç.

1.2. Tractament de la malaltia

El CM precoç es tracta amb una combinació de cirurgia locoregional ± radioteràpia i tractament sistèmic (neo) adjuvant.

L'hormonoteràpia està indicada en tots els casos de càncer de mama invasiu (CMI) resecats amb receptors d'estrògens i/o de progesterona positius (RH+, RP+), independentment que s'hagin rebut o no altres tractaments complementaris com la quimioteràpia i la radioteràpia.

El tractament sistèmic (neo)adjuvant es basa en les diferents combinacions d'hormonoteràpia (HT), quimioteràpia (QT) i tractament anti-HER2 (en cas de malaltia que sobreexpressa el receptor HER2, amb confirmació histològica per al receptor HER2), en funció de les característiques del tumor.

Per als pacients considerats d'alt risc, es pot administrar pertuzumab neoadjuvant en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia(11)(12). El risc elevat de recurrència té una definició bastant àmplia, però sovint engloba els tumors amb una mida superior als 2 cm, l'afectació dels ganglis limfàtics i la que té receptors hormonals negatius. L'assoliment de la resposta patològica completa (pCR) —és a dir, la no evidència de malaltia residual invasiva a la peça quirúrgica després de la teràpia neoadjuvant— s'associa a un menor risc de recurrència de la malaltia i a una supervivència significativament millor, especialment en pacients amb càncer de mama triple negatiu i amb càncer de mama HER2 positiu. Les pacients amb malaltia amb RH+ també es tracten amb tractament endocrí, que pot ser tamoxifèn o un inhibidor de l'aromatasa, durant almenys 5 anys.

La QT adjuvant té un paper important en el tractament de les pacients amb càncer de mama, especialment quan el risc de recaiguda, tot i el tractament local, és superior al 10% al cap de 10 anys. Se sol tractar les pacients amb càncer HER2 positiu amb quimioteràpia combinada, incloent-hi una antraciclina i un taxà, i amb trastuzumab durant un any, d'acord amb els resultats dels estudis pivot de trastuzumab(7–9,13). Després d'un tractament adjuvant, es fa un seguiment de les pacients per detectar la recurrència.

Pertuzumab, trastuzumab emtansina i neratinib tenen indicació en adjuvència però amb matisos diferencials.

La indicació de pertuzumab en adjuvència és per a pacients considerades d'alt risc de recurrència i s'administra en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia; per tant, s'afegeix al tractament adjuvant estàndard amb trastuzumab. La duració del tractament amb pertuzumab i trastuzumab en adjuvència és de 18 cicles.

T-DM1 està indicat com a tractament adjuvant en pacients que no han assolit una pCR, és a dir, amb malaltia residual a la cirurgia, després del tractament neoadjuvant basat en quimioteràpia (generalment basada en taxans +/- antraciclina) i teràpia anti-HER2, i substitueix l'adjuvència estàndard amb trastuzumab en aquestes pacients.

Finalment, neratinib està aprovat com a tractament adjuvant estès en pacients amb CM precoç HER2 positiu i RH+ que hagin finalitzat el tractament adjuvant basat en trastuzumab fa menys d'un any.

En l'actualitat, a part de les esmentades, no existeixen altres alternatives terapèutiques que hagin demostrat un benefici clínic addicional en pacients amb CM precoç HER2 positiu. S'han estudiat altres fàrmacs com lapatinib —estudi ALTTO(14)— en diferents règims, sense que s'hagin trobat beneficis estadísticament significatius respecte de trastuzumab sol, amb un augment de la toxicitat. Així mateix, la prolongació del tractament amb trastuzumab adjuvant durant dos anys no va aportar cap benefici respecte al fet de rebre'l durant un any.(13)

2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de neratinib, pertuzumab i trastuzumab emtansina(15)(16)(17)

	Neratinib (Nerlynx®)	Pertuzumab (Perjeta®)	Trastuzumab emtansina (Kadcyla®)
Laboratori	Pierre Fabre	Roche Farma	Roche Farma
Presentacions	Comprimits 40 mg, 180 comprimits	Vial 420 mg concentrat per a solució per a perfusió, vial 14 ml	Vial 100 mg i 160 mg pols per a concentrat per a solució per a perfusió
Excipients de declaració obligatòria	Manitol	Sacarosa	Sacarosa Hidròxid de sodi
Codi ATC	Altres agents antineoplàstics; inhibidors de la proteïna quinasa L01XE45	Altres agents antineoplàstics; anticossos monoclonals L01XC13	Antineoplàstic; anticossos monoclonals L01XC14
Procediment d'autorització	Centralitzat	Centralitzat	Centralitzat
Data d'aprovació de la indicació	8/2018	4/2018	1/2020
Data de comercialització/finançament de la indicació	Pendent	Juliol 2014 / pendent	Juliol 2015 / pendent
Condicions de dispensació	Hospitalària	Hospitalària	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.(15)(16)(17)

2.1. Mecanisme d'acció

Neratinib és un inhibidor de tirosina-quinasa (ITK) irreversible que s'uneix intracel·lularment al receptor del factor de creixement epidèrmic humà (EGFR o ERB1) i als receptors del factor de

creixement epidèrmic humà 2 i 4 (HER2, HER4). *In vitro*, neratinib redueix l'autofosforilació d'EGFR i HER2 i les rutes de senyalització de MAPK i AKT. També mostra activitat antitumoral en línies cel·lulars de carcinomes que expressen EGFR i/o HER2.(15)

Pertuzumab és un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix al domini extracel·lular del factor de creixement epidèrmic humà 2 (HER2) (subdomini II), bloquejant així l'heterodimerització d'aquest receptor amb altres proteïnes de la mateixa família, incloent-hi EGFR, HER3 i HER4. Com a conseqüència d'aquest bloqueig, s'inhibeixen les dues principals vies de senyalització intracel·lulars, MAP i PI3K, fet que dona lloc a la inhibició del creixement tumoral i a l'apoptosi cel·lular. A més, pertuzumab produeix citotoxicitat cel·lular dirigida per anticossos (ADCC).(16)

Trastuzumab emtansina (T-DM1) és un conjugat anticòs-fàrmac que conté trastuzumab, un anticòs monoclonal IgG1 humanitzat produït per cèl·lules de mamífer (ovari de hámster xinès), unit covalentment a DM1, un inhibidor microtubular, a través de l'enllaç tioèter estable. Emtansina representa el complex DM1 amb l'enllaç tioèter. Trastuzumab emtansina combina els mecanismes d'acció de trastuzumab i DM1. La conjugació de DM1 a trastuzumab confereix selectivitat a l'agent citotòxic per a les cèl·lules tumorals que sobreexpressen HER2, cosa que potencia el transport intracel·lular de DM1 directament cap a l'interior de les cèl·lules malignes. La unió a HER2 causa la internalització de trastuzumab emtansina mitjançant el receptor i la consegüent degradació en lisosomes, fet que dona lloc a l'alliberament de catabòlits citotòxics que contenen DM1.(17)

2.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicació avaluada i data d'aprovació

Indicació aprovada	EMA/AEMPS	FDA
Neratinib	[Agost 2018]: tractament adjuvant estès de càncer de mama en estadi inicial amb receptor hormonal positiu i sobreexpressió/amplificació d'HER2, en pacients que hagin finalitzat el tractament adjuvant basat en trastuzumab fa menys d'un any.	[Juliol 2017]: tractament adjuvant prolongat de pacients adults amb càncer de mama sobreexpressat/amplificat en fase inicial d'HER2, després del tractament adjuvant basat en trastuzumab.
Pertuzumab	[Abril 2018]: en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia, per al tractament adjuvant de pacients amb càncer de mama precoç HER2 positiu amb alt risc de recurrència. Es defineix l'alt risc de recurrència com aquells pacients amb malaltia ganglionar positiva o receptor hormonal negatiu.	[Desembre 2017]: en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia, per al tractament adjuvant de pacients amb càncer de mama precoç HER2 positiu amb alt risc de recurrència.
Trastuzumab emtansina	[Gener 2020]: com a agent únic, per al tractament adjuvant de pacients adults amb càncer de mama precoç HER2 positiu que tenen malaltia residual invasiva, en mama i/o ganglis limfàtics, després de tractament neoadjuvant basat en taxà i teràpia dirigida a HER2.	[Març 2019]: tractament adjuvant de pacients amb càncer de mama precoç positiu per a HER2 que presenten malaltia invasiva residual després d'un tractament neoadjuvant amb taxà i un tractament basat en trastuzumab.

2.3. Posologia i forma d'administració

Taula 3. Posologia i forma d'administració

Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
240 mg/dia oral (6 compr.) amb aliments al matí. Via oral durant <u>un any</u> , o fins a recaiguda o toxicitat inacceptable (el que passi abans).	Trastuzumab 8 mg/kg dia 1, seguit de 6 mg/kg c/3 setmanes + pertuzumab 840 mg dia, seguits de 420 mg c/3 setmanes. Via endovenosa durant un any (<u>18 cicles</u>), o fins a recaiguda o toxicitat inacceptable (el que passi abans), com a part d'un règim complet per al CM precoç i independentment del moment en què s'hagi realitzat la cirurgia.	3,6 mg/kg cada 3 setmanes (cicles de 21 dies). Via endovenosa durant <u>14 cicles</u> , o fins a recaiguda o toxicitat inacceptable (el que passi abans).

2.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials

	Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
Pacients d'edat avançada	En l'assaig ExteNET, l'edat mediana dels pacients va ser de 52 anys en el braç de neratinib; el 12,2% tenia ≥ 65 anys i l'1,8% ≥ 75 anys. El nombre d'interrupcions del tractament per reaccions adverses va ser superior en pacients de ≥ 65 anys.	Es disposa de poques dades sobre la seguretat i l'eficàcia de pertuzumab en aquest grup de pacients. No es van observar diferències significatives en la seguretat i l'eficàcia de pertuzumab entre pacients de 65 a 75 anys i pacients < 65 anys. No cal ajustar-ne la dosi en pacients de ≥ 65 anys d'edat. Es disposa de molt poques dades en pacients de > 75 anys.	No cal ajustar-ne la dosi en pacients de ≥ 65 anys. No es disposa de dades suficients per establir-ne la seguretat i l'eficàcia en pacients de ≥ 75 anys. L'anàlisi de farmacocinètica poblacional indica que l'edat no té un efecte clínicament rellevant en la farmacocinètica de trastuzumab emtansina.
Pediatria	No es disposa de dades.	No es disposa de dades.	No es disposa de dades.
Insuficiència renal (IR)	No cal ajustar-ne la dosi en IR lleu-moderada. No hi ha estudis en IR greu, motiu pel qual no es recomana l'ús de neratinib en IR greu o diàlisi.	No cal ajustar-ne la dosi en IR lleu-moderada. Hi ha poques dades farmacocinètiques en IR greu.	No cal ajustar-ne la dosi inicial en pacients amb IR lleu-moderada. No hi ha dades suficients en IR greu i, per tant, cal controlar estretament aquests pacients.

Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajustar-ne la dosi en pacients amb IH lleu o moderada (Child Pugh A o B).	No s'ha estudiat la seguretat ni l'eficàcia en aquest grup de pacients. No es pot fer una recomanació específica pel que fa a la dosi.	No cal ajustar-ne la dosi inicial en pacients amb IH lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb IH greu. Es recomana precaució a causa de l'hepatotoxicitat coneguda observada amb trastuzumab emtansina.
Embaràs i lactància	Neratinib pot causar dany fetal quan s'administra a dones embarassades. No es recomana la lactància durant l'administració de neratinib i durant almenys un mes després de l'última dosi.	Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins a 6 mesos després de l'última dosi de pertuzumab. No es recomana durant l'embaràs i en dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius. Donat que la IgG humana s'excreta a la llet materna i se'n desconeix el risc, cal considerar la necessitat d'interrompre la lactància o el tractament tenint en compte el balanç risc-benefici per al nen o la mare.	Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius efectius durant el tractament amb trastuzumab emtansina i fins a 7 mesos després de rebre'n l'última dosi. Els pacients homes o les seves parelles femenines també han d'utilitzar mètodes anticonceptius efectius. No es recomana el seu ús durant l'embaràs ni la lactància.

2.5. Dades farmacocinètiques

Taula 5. Dades farmacocinètiques

	Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
Absorció	Pic màxim de concentració en un interval d'entre 2 i 8 hores després de l'administració oral. La ingesta d'un menjar ric en greixos incrementa la C _{màx} i l'AUC de neratinib 1,7 vegades (IC 90%: 1,1-2,7) i 2,2 vegades (IC 90%: 1,4-3,5), respectivament.	Administració endovenosa	Administració endovenosa
Distribució	<i>In vitro</i> , neratinib presenta una unió a proteïnes superior al 99%, independentment de la concentració. Neratinib s'uneix predominantment a	El volum de distribució central i perifèric en el compartiment d'un pacient tipus va ser de 3,11 litres i 2,46 litres, respectivament.	El volum de distribució central de trastuzumab emtansina va ser de 3,13 litres i es va aproximar al del volum plasmàtic.

	l'albumina i a l'alfa-1-glucoproteïna àcida humana.		
Metabolisme	Neratinib es metabolitza principalment al fetge pel CYP3A4 i, en menor mesura, per la monooxigenasa que conté flavina (FMO).	No s'ha estudiat directament. Els anticossos monoclonals s'eliminen principalment per catabolisme.	Trastuzumab: desconjugació i catabolisme per proteòlisi a lisosomes cel·lulars. DM1: metabolitzat principalment per CYP3A4 i en, menor mesura, per CYP3A5.
Eliminació	La semivida d'eliminació de neratinib va variar entre 7 i 17 hores després d'una sola dosi oral. Després de l'administració oral de 200 mg radiomarcats, l'excreció fecal va ser aproximadament del 97,1% i l'excreció urinària de l'1,13% del total de la dosi.	La mediana de la depuració de pertuzumab va ser de 0,235 litres/dia, i la de la semivida d'eliminació, de 18 dies.	La mediana de la depuració va ser de 0,68 litres/dia, i la de la semivida d'eliminació (t1/2), de 4 dies.

3. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs prové dels estudis pivot que se citen a continuació:

- Neratinib: estudi ExteNET (estudi 3004)(18) (NCT00878709), de fase III, aleatoritzat, amb cegament doble i comparat amb placebo.
- Pertuzumab: estudi APHINITY(19) (NCT01358877), de fase III, aleatoritzat, amb cegament doble i comparat amb quimioteràpia més trastuzumab.
- Trastuzumab emtansina: estudi KATHERINE(20) (NCT01772472), de fase III, aleatoritzat, obert i comparat amb trastuzumab.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR(10,21,22) en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi / dels estudis.

4. Avaluació de l'eficàcia

4.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques dels assaigs clínics

Taula 6. Característiques dels assaigs clínics

Estudi	Tipus de pacients	Disseny de l'estudi	Grup experimental	Grup control	Estratificació	Criteris d'inclusió	Variable principal	Anàlisi i mida mostral
ExteNET (18,23)	Pacients amb càncer de mama precoç en adjuvència amb sobreexpressió / amplificació HER2/neu després de tractament adjuvant amb trastuzumab (n = 2.840)	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, multinacional, cegament doble, controlat amb placebo	Neratinib 240 mg dia durant un any (n = 1.420)	Placebo durant un any (n = 1.420)	Estat del receptor hormonal (positiu/negatiu), estat ganglionar (0, 1-3 o ≥ 4) i tractament adjuvant amb trastuzumab (seqüencial o simultani amb quimioteràpia)	Càncer de mama estadi I a IIIC (esmenat a II-III) HER2 positiu amb malaltia ganglionar positiva o negativa (esmenat a G+) sense evidència de recurrència. Tractament neoadjuvant o adjuvant amb trastuzumab durant 2 anys (esmenat a 1 any) abans de l'aleatorització. ECOG 0-1	SLMI	ITT -> ITT modificat - > ITT (esmenes del protocol). Inicialment 3.850 pacients, potència del 90% per detectar HR del 0,7. El 10/2011 s'atura el reclutament; 2.842 aleatoritzats. Seguiment truncat al cap de dos anys. Recàlcul: potència del 88%, HR del 0,667
APHINITY (19)	Pacients amb càncer de mama precoç amb sobreexpressió / amplificació HER2/neu considerats d'alt risc en adjuvència (n = 4.804)	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble i controlat amb placebo	Quimioteràpia EV (antraciclins / sense antraciclins) + trastuzumab (8 mg/kg - 6 mg/kg cada 3 setmanes) + pertuzumab (840 mg - 420 mg cada 3 setmanes). Fins a 18 cicles (n = 2.400)	Quimioteràpia EV (antraciclins / sense antraciclins) + trastuzumab (8 mg/kg - 6 mg/kg cada 3 setmanes) + placebo (cada 3 setmanes). Fins a 18 cicles (n = 2.404)	Estat ganglionar, esquema de quimioteràpia adjuvant, estat receptor hormonal, regió geogràfica i versió protocol	Càncer de mama amb confirmació histològica HER2 positiu; no metastàtic; estat receptor hormonal conegut; malaltia bilateral invasiva amb les dues lesions HER2 positives; malaltia ganglionar positiva o node negatiu amb diàmetre tumoral > 1 cm; tumor ganglionar entre 0,5 i 1 cm amb almenys alguns dels següents criteris: grau histològic 3, receptors estrogens i progesterona negatius o edat < 35 anys; interval de 8 setmanes entre la cirurgia i la primera dosi de quimioteràpia. ECOG 0-1; FEVI ≥ 55%	SLMI	ITT; 379 esdeveniments per detectar HR = 0,75, amb una potència del 80%

<p>KATHERIN E(20)</p>	<p>Pacients amb càncer de mama precoç amb sobreexpressió / amplificació HER2/neu amb malaltia residual invasiva després de tractament neoadjuvant (basat en QT i anti-HER2) (n = 1.486)</p>	<p>Estudi, fase III, aleatoritzat, multicèntric, multinacional, obert i controlat</p>	<p>T-DM1 3,6 mg/kg EV cada 3 setmanes durant 14 cicles (n = 743)</p>	<p>Trastuzumab 6mg/kg cada 3 setmanes durant 14 cicles (n = 743)</p>	<p>Estadi (càncer de mama inoperable [fase T4 o N2 o N3 i M0], càncer de mama operable [T1 a T3, N0 o N1 i M0]); estat receptor hormonal segons l'avaluació local de laboratori (RE positiu, RPg positiu, o tots dos envers RE negatiu i RPg negatiu o desconegut); teràpia preoperatòria dirigida per HER2 (trastuzumab vs. trastuzumab més un agent dirigit a HER2 addicional), i estat ganglionar patològic avaluat després de la teràpia neoadjuvant (ganglis positius vs. negatius o no avaluat)</p>	<p>Càncer de mama primari no metastàtic invasiu, HER2+ (estadi T1 a T4, N0 a N3 i M0, excloent-ne T1aN0 o T1bN0) a la presentació i amb malaltia residual detectada a la mostra quirúrgica de la mama o dels ganglis limfàtics axil·lars un cop finalitzada la quimioteràpia neoadjuvant basada en taxans amb trastuzumab. El tractament neoadjuvant consistia en un taxà amb o sense antraciclina i trastuzumab. Les pacients havien d'haver completat almenys sis cicles (16 setmanes) d'un règim de quimioteràpia preoperatòria convencional que contenia un mínim de 9 setmanes de teràpia basada en taxans i 9 setmanes de teràpia de trastuzumab (es van permetre durades de tractament lleugerament més curtes per als règims de dosis denses). Es van permetre antraciclins i agents alquilants d'acord amb els estàndards locals, com també agents anti-HER2 addicionals</p>	<p>SLMI</p>	<p>ITT; HR esperat de 0,75; SLMI 3 anys = 70,0% amb trastuzumab i 76,5% amb T-DM1</p>
------------------------------	---	---	--	--	---	---	-------------	---

EV: endovenós; ITT: intenció de tractar; QT: quimioteràpia; RE: receptor d'estrogen; RPg: receptor de progesterona; SLMI: supervivència lliure de malaltia invasiva; T-DM1: trastuzumab emtansina.

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de malaltia invasiva (SLMI)	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera aparició de recurrència del càncer de mama invasiu local o regional, ipsilateral, recidiva a distància, càncer de mama invasiu contralateral o mort per qualsevol causa. Per a neratinib: des de l'aleatorització fins als dos anys de seguiment. Per a pertuzumab i trastuzumab emtansina: les taxes de supervivència es van estimar a 3 anys.
Variables secundàries	Comentaris
<i>Pertuzumab</i>	
Supervivència lliure de malaltia (incloent-hi els càncers de mama no invasius), SLMI – no inv.	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera aparició d'un esdeveniment de malaltia o mort per qualsevol causa.
<i>Pertuzumab i trastuzumab emtansina</i>	
Supervivència lliure de malaltia invasiva (incloent-hi el 2n càncer primari no mamari), SLMI-SPNBC	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera aparició d'un esdeveniment de malaltia invasiva o mort per qualsevol causa.
<i>Neratinib</i>	
Supervivència lliure de malaltia (incloent-hi el carcinoma ductal in situ, DFS-DCIS = SLMI-SLPci)	SLMI, incloent-hi el carcinoma ductal in situ.
Supervivència lliure de malaltia a distància	Temps transcorregut des de la data d'aleatorització fins a l'aparició de la primera recurrència a distància o mort per qualsevol causa.
Incidència de recurrència al sistema nerviós central	Incidència acumulada de pacients amb recurrència a nivell de sistema nerviós central.
<i>Variables comunes als tres fàrmacs</i>	
Temps lliure de recaiguda (TRD)	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a l'aparició de recurrència.
Temps lliure de recidiva a distància (TLRD)	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a l'aparició de recidiva a distància del càncer mamari primari i/o mort.
Supervivència global (SG)	Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a la data de la mort.
Resultats reportats pels pacients, qualitat de vida (QoL)	Avaluat amb el qüestionari EORTC QLQ-C30, juntament amb el mòdul específic de CM (EORTC QLQ-BR23) i l'EQ-5D-5L, per explorar l'impacte sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut, la funcionalitat, els símptomes de la malaltia i els efectes adversos relacionats amb el tractament. (i) FACT-B (versió 4) per a la qualitat de vida específica del càncer de mama; (ii) EQ-5D per a la qualitat de vida genèrica (neratinib).

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Neratinib

La població de l'estudi era generalment representativa d'una població amb càncer de mama precoç. L'edat mediana era de 52 anys; el 100%, dones. El 81% eren caucàsiques i un 47% premenopàusiques. El 57% tenia RH+; el 24%, ganglis negatius; el 47%, 1-3 ganglis positius, i el

30%, ≥ 4 ganglis positius. Aproximadament el 10% de les pacients presentaven tumors en estadi I, el 40% en estadi II i el 30% en estadi III (1,8% IIIB). Les característiques bàsiques i les malalties estaven ben equilibrades entre els grups de tractament.

El 68% de la població estudiada havia rebut una antraciclina i un taxà però, en contraposició amb els 6 mesos de durada del tractament (neo) adjuvant generalment recomanats, només van rebre 4 mesos d'antraciclina + taxà. El 97% de la població amb RH+ havia rebut tractament endocrí previ. La mediana de temps des de l'últim trastuzumab fins a l'aleatorització va ser de 4,5 mesos. El 19% de la població estudiada havia rebut el darrer trastuzumab > 1 any abans de l'aleatorització.

Quant a la positivitat d'HER2 (criteri d'inclusió), en el 66% dels pacients es presentava per immunohistoquímica (IHC) (3+) i en el 30% pel mètode FISH > 2.2 , sense desequilibris entre grups.

Pertuzumab

L'edat mediana era de 51 anys; el 71% eren persones caucàsiques (el 99,9% dones). El 64% tenia RH+; el 38%, ganglis negatius; el 38%, 1-3 ganglis positius, i el 25%, ≥ 4 ganglis positius. Aproximadament el 2% dels pacients presentaven tumors de grau histològic I, el 32% de grau II i el 62% de grau III. El 78% de la població estudiada havia rebut una antraciclina i un taxà.

Els braços del tractament estaven ben equilibrats respecte a la història de càncer de mama dels pacients. La majoria dels pacients tenien tumors primaris d'almenys 2 cm de diàmetre. La majoria (el 91% dels pacients en qualsevol dels braços del tractament) tenien tumors HER2 3+ segons la immunohistoquímica i de grau 2 o 3 des del punt de vista histològic.

Trastuzumab emtansina

Les característiques demogràfiques i les característiques tumorals basals estaven ben equilibrades entre els braços de tractament. L'edat mediana va ser d'aproximadament 49 anys (23-80 anys); el 72,8% eren persones caucàsics. Totes menys 5 eren dones (3 homes en el braç de trastuzumab i 2 en el braç de trastuzumab emtansina). Les característiques pronòstiques del tumor, incloent-hi l'estat del receptor hormonal (positiu: 72,3%; negatiu: 27,7%), l'estadi clínic en el moment de la presentació (inoperable: 25,3%; operable: 74,8%) i l'estat ganglionar patològic després de la teràpia preoperatòria (ganglis positius: 46,4%; ganglis negatius o no avaluats: 53,6%) van ser similars en els braços de l'estudi.

La majoria dels pacients (76,9%) havien rebut un règim de quimioteràpia neoadjuvant que contenia antraciclina. El 19,5% va rebre un altre agent dirigit a HER2 a més de trastuzumab com a component de teràpia neoadjuvant (93,8% amb pertuzumab). Tots els pacients havien rebut taxans com a part de la quimioteràpia neoadjuvant.

5.1.4. Resultats dels assaigs clínics

A les taules 8, 9 i 10 es presenten els principals resultats d'eficàcia de neratinib, pertuzumab i trastuzumab emtansina, respectivament, en la població d'anàlisi (ITT) i en subgrups, si escau.

Taula 8. Resultats d'eficàcia de l'estudi ExteNET

Resultats neratinib (ExteNET)(18)(21)			
Variable Població ITT	Neratinib (n = 1.420)	Placebo (n = 1.420)	Hazard ratio (HR, IC 95%), p
SLMI (estimació Kaplan Meier a 2 anys) Taxes estimades sense episodis a 2 anys	94,2% (92,6-95,4)	91,9% (90,2-93,2)	0,66 (0,49-0,90) p = 0,004
SLMI (estimació Kaplan Meier a 5 anys) (dades EMA) Taxes estimades sense episodis a 5 anys	90,4% (88,4-92,0)	87,9% (85,9-89,7)	0,73 (0,57-0,92) p = 0,004
Supervivència lliure de malaltia, incloent-hi malaltia invasiva i carcinoma in situ (SLMI-SLPci), estimació a 2 anys Taxes estimades sense episodis a 2 anys	94,2% (92,6-95,4)	91,3% (89,6-92,7)	0,61 (0,45-0,83) p < 0,001
Supervivència lliure de malaltia, incloent-hi malaltia invasiva i carcinoma in situ (SLMI-SLPci), estimació a 5 anys Taxes estimades sense episodis a 5 anys	89,9% (87,9-91,6)	87,0% (84,9-88,8)	0,71 (0,56-0,90) p = 0,003
Supervivència lliure de malaltia a distància a 2 anys (SLMD) Taxes estimades sense episodis a 2 anys	95,3% (93,9-96,4)	94,0% (92,6-95,2)	0,74 (0,52-1,05) p = 0,094
Supervivència lliure de malaltia a distància a 5 anys (SLMD) Taxes estimades sense episodis a 5 anys	92,2% (90,4-93,7)	90,9% (89,0-92,4)	0,83 (0,63-1,10) p = 0,1
Temps fins a la recurrència a distància (TLRD) Taxes estimades sense episodis a 2 anys	95,5% (94,1-96,6)	94,2% (92,8-95,3)	0,73 (0,51-1,04) p = 0,043
Temps fins a la recurrència a distància (TLRD) a 5 anys Taxes estimades sense episodis a 5 anys	92,4% (90,6-93,8)	91,4% (89,6-92,9)	0,85 (0,64-1,13) p = 0,135
Incidència acumulada de recurrències a SNC Taxes estimades sense episodis a 2 anys	0,92 (0,49-1,59)	1,16 (0,68-1,87)	---- p = 0,548
Subgrup: pacients amb receptor hormonal positiu que han finalitzat el tractament amb trastuzumab fa menys d'un any (2 anys)	Neratinib (n = 670)	Placebo (n = 664)	Hazard ratio (HR, IC 95%), p
SLMI	95,3 (93,1-96,7)	90,8 (88,2-92,9)	0,49 (0,30-0,78) p = 0,001
SLM-DCIS	95,3	90,0	0,45 (0,28-0,71) p < 0,001
SLMD	96,1	92,9	0,53 (0,31-0,88) p = 0,015
TLRD	96,3	93,3	0,53 (0,30-0,89) p = 0,017
Recidiva a l'SNC	0,34	1,01	- p = 0,187

Taula 9. Resultats d'eficàcia de l'estudi APHINITY

Resultats pertuzumab (APHINITY)(19)(10)			
Variable Població ITT (taxes d'esdeveniments %, IC 95%)	Pertuzumab + trastuzumab + QT (n = 2.400)	Placebo + trastuzumab + QT (n = 2.404)	Hazard ratio (HR, IC 95%), p
Supervivència lliure de malaltia invasiva (SLMI) Pacients lliures d'esdeveniment a 3 anys	94,1% (93,09-95,03)	93,2% (92,21-94,26)	HR = 0,81 (0,66-1,00) p = 0,046
Supervivència lliure de malaltia invasiva (SLMI) Pacients lliures d'esdeveniments a 4 anys (EPAR)	92,28%	90,58%	Diferència 1,7%
Supervivència global (SG) Esdeveniments (%) <i>Dades immadures</i>	80 esdeveniments (3,3%)	89 esdeveniments (3,7%)	0,89 (0,66-1,21) p = 0,47 (ns)
Supervivència lliure de malaltia invasiva (incloent-hi el 2n càncer primari no mamari) Pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys (SLMI-SPNBC)	93,5% (92,49-94,51)	92,5% (91,43-93,58)	0,82 (0,68-0,99) p = 0,043
Supervivència lliure de malaltia (incloent-hi els càncers de mama no invasius) Pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys (SLM)	93,4% (92,4-94,43)	92,3% (91,21-93,38)	0,81 (0,67-0,98) p = 0,0327
Interval lliure de recaiguda Pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys	95,2%	94,3%	0,79 (0,63-0,99) p = 0,043
Interval lliure de recidiva a distància Pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys	95,7%	95,1%	0,82 (0,64-1,04) p = 0,101
Recidiva a l'SNC	1,8%	1,9%	
Anàlisi de subgrups			
SLMI a 3 anys			
- Pacients amb ganglis positius	92,0%	90,2%	0,77 (0,62-0,96)
- Pacients amb ganglis negatius	98,4%	97,5%	1,13 (0,68-1,86)
- Pacients RH+	94,8%	94,4%	0,86 (0,66-1,33)
- Pacients RH-	92,8%	91,2%	0,76 (0,56-1,04)

Taula 10. Resultats d'eficàcia de l'estudi KATHERINE

Resultats trastuzumab emtansina(20)(22)			
Variable	Trastuzumab emtansina (n = 743)	Trastuzumab (n = 743)	Hazard ratio (HR, IC 95%), p
Resultat principal: Supervivència lliure de malaltia invasiva (SLMI) Pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys Pacients, esdeveniments (%)	88,3% 91 pacients (12,2%)	77,0% 165 (22,2%)	0,50 (0,39-0,64) p < 0,001
Resultats secundaris d'interès:			
Supervivència global (SG) N (%) de pacients amb esdeveniment Taxa de supervivència a 5 anys	42 (5,7%) 92,1% (89,44-94,74)	56 (7,5%) 86,8% (80,95-92,63)	0,70 (0,47-1,05) p = 0,0848
SLMI incloent-hi 2n càncer primari no mamari Taxa pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys N (%) de pacients amb esdeveniment Taxa de supervivència a 3 anys	95 (12,8%) 87,7% (85,18-90,18)	167 (22,5%) 76,9% (73,65-80,14)	0,51 (0,40-0,66) p < 0,0001
Supervivència lliure de malaltia (SLM)	98 (13,2%)	167 (22,5%)	0,53 (0,41-0,68) p < 0,0001
Interval lliure de recurrència a distància (TLRD) Taxa de pacients lliures d'esdeveniments a 3 anys	98 (13,2%) 89,7% (87,37-92,01)	121 (16,3%) 83,0% (80,10-85,92)	0,60 (0,45-0,79) p < 0,0003

Qualitat de vida

- *Neratinib*

La recollida de dades de qualitat de vida va ser incompleta. Es va observar una disminució de la puntuació total FACT-B del primer mes de tractament de 4,6 punts en el braç de neratinib i d'1,7 punts en el braç de placebo. Al mes 3 i posteriorment hi va haver una disminució de la puntuació mitjana d'aproximadament 3 punts respecte al nivell basal en ambdós braços. Entre les puntuacions individuals, el benestar físic va mostrar la principal diferència entre els dos braços el primer mes i amb el pas del temps, mentre que el benestar funcional, el benestar emocional, el benestar social/familiar i les subescales específiques del càncer no es van veure tan afectats. La puntuació mitjana de l'EQ-5D Health State va disminuir des del nivell basal en 4,9 punts en el braç de neratinib i en 2,3 punts en el braç de placebo al mes 1. A partir de llavors, la puntuació es va tornar a aproximar a la basal, amb una disminució de la puntuació mitjana d'aproximadament de 2 a 3 punts al mes 12.

Atès que neratinib provoca una toxicitat gastrointestinal important, en particular diarrea que pot ser greu, i condueix a una alta taxa de discontinuació, es considera que pot afectar la qualitat de vida. En aquest moment no és clar fins a quin punt es poden millorar aquests efectes amb la profilaxi antidiarreica.

Com a part del pla de farmacovigilància de neratinib, hi ha estudis en curs per valorar-ne la seguretat, i en concret la incidència i la gravetat de la diarrea (PUMA-NER-6201, PUMA-NER-7201, PUMA-NER-6202).

- *Pertuzumab*

Les taxes de finalització dels qüestionaris van ser constantment elevades al llarg de l'estudi (> 85,0%). Les pacients van experimentar un descens clínicament rellevant de la funció física i l'estat de salut global durant la quimioteràpia (setmana 13) de manera similar als dos braços del tractament; després els resultats van millorar i van tornar als nivells basals durant el tractament dirigit anti-HER2. Durant el tractament es va mantenir la capacitat dels pacients per dur a terme les activitats diàries.

Els índexs de símptomes de diarrea mesurats per EORTC QLQ-C30 van ser més alts (és a dir, pitjors) al final del tractament amb taxans (setmana 13) als dos braços. Les puntuacions dels dos braços es van mantenir elevades durant el període de tractament dirigit a HER2, però la diferència respecte a la línia basal era clínicament considerable (≥ 10 punts) només en el braç de pertuzumab al final del tractament amb taxans i durant el període de tractament dirigit a HER2. Els símptomes de fatiga, dispnea, imatge corporal i efectes secundaris de la quimioteràpia sistèmica van empitjorar significativament al final del tractament amb taxans (setmana 13) als dos braços. La pèrdua de gana va mostrar un deteriorament clínicament considerable al final del tractament amb taxans només al braç de pertuzumab. Entre els pacients que presentaven pèrdua de cabell (~ 300 a cada braç), es va observar un deteriorament clínicament considerable en els trastorns de la pèrdua de cabell al final del tractament amb taxans i durant el tractament dirigit a HER2 en ambdós braços. Al voltant de 300 pacients de cada braç van registrar activitat sexual. Entre aquests pacients, la disminució de les puntuacions va ser clínicament considerable als dos braços al final del tractament amb taxans, i només en el braç de pertuzumab durant el tractament dirigit a HER2 (després de la cessació de la

quimioteràpia). Les diferències en la resta de puntuacions dels símptomes no eren clínicament considerables.

No hi va haver diferències importants (≥ 5 punts percentuals) entre els braços de tractament en els cinc dominis EQ-5D (mobilitat, cura personal, activitats habituals, dolor/malestar i ansietat/depressió).

- *Trastuzumab emtansina*

L'estudi va incloure anàlisis dels resultats reportats pels pacients. Tot i que els instruments (EORTC QLQ-C30 i QLQ-BR23 seleccionats per avaluar els PRO) es consideren adequats per a la població objectiu i les taxes de realització són també adequades, la rellevància clínica d'aquestes dades d'un estudi obert és limitada. Les puntuacions de qualitat de vida van ser comparables entre els braços durant tot el tractament i, tot i que les diferències són petites, la proporció de pacients que van notificar deteriorament de les funcions (cognitiva, física i de rol) i de l'estat de salut global al llarg de l'estudi va ser numèricament més elevat al braç de trastuzumab emtansina. També es va observar un percentatge més gran de pacients amb deteriorament clínicament significatiu amb T-DM1 en totes les subescales. Això, en realitat, correspon a les diferències observades en la incidència de símptomes relacionats amb la quimioteràpia (nàusees, fatiga, boca seca / estomatitis / disfàgia, restrenyiment, neuropatia perifèrica i disminució de la gana) (vegeu l'apartat de seguretat). Per tant, els resultats són poc concloents.

5. Avaluació de la seguretat

5.1. Esdeveniments adversos

A continuació s'indiquen els resultats provinents de les poblacions de seguretat globals per als fàrmacs.

Neratinib

Neratinib ha estat investigat en un total de 31 estudis. Tanmateix, l'avaluació de seguretat s'ha centrat en el conjunt de dades sobre càncer de mama en monoteràpia. S'hi inclouen l'estudi ExteNET(18) i l'estudi 6201 (en curs) en càncer de mama precoç, i els estudis 201 i 3003 en entorn metastàtic.

Les reaccions adverses (RA) més freqüents de qualsevol grau amb neratinib van ser: diarrea, nàusees, cansament, vòmits, dolor abdominal, erupció, pèrdua de gana, dolor a la zona superior de l'abdomen, estomatitis i espasmes musculars. Les reaccions adverses notificades com a greus van ser: diarrea, vòmits, deshidratació, nàusees, alanina-aminotransferasa elevada, aspartat-aminotransferasa elevada, dolor abdominal, cansament i pèrdua de gana.(15)

Es va observar una freqüència més gran de suspensions del tractament per reaccions adverses al grup d'edat de ≥ 65 anys que al de < 65 anys; al grup de neratinib, els percentatges respectius són del 44,8% i del 25,2%.(15)

Pertuzumab

A banda de les dades de seguretat de l'estudi APHINITY(19) en l'entorn adjuvant, es disposa de les dades de seguretat de més de 2.000 pacients tractats amb pertuzumab sol o en combinació amb diversos esquemes de trastuzumab i/o quimioteràpia en assaigs clínics en entorn neoadjuvant i metastàtic. A més, es calcula que més de 160.000 pacients han rebut pertuzumab en la pràctica clínica habitual.

Les RA més freqüents de pertuzumab ($\geq 1/10$ pacients) quan s'administra en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia (QT) són: infecció de les vies respiratòries, nasofaringitis, neutropènia i neutropènia febril, leucopènia, anèmia, reaccions d'hipersensibilitat, disminució de la gana, insomni, neuropatia perifèrica, mal de cap, disgèusia, tos, diarrea, vòmits, restrenyiment, dispèpsia, alopecía, nàusees, exantema, alteracions de les ungles, dolor muscular i articular, inflamació de les mucoses i del teixit mucós que recobreix determinades cavitats corporals, mal, edema, pirèxia, cansament i debilitat.(16)

El perfil de seguretat global de pertuzumab + trastuzumab + QT a l'estudi APHINITY va ser coherent amb el perfil de seguretat conegut de pertuzumab + trastuzumab + QT estàndard en càncer de mama metastàtic o inoperable HER2 positiu, i no es va informar de toxicitats noves o inesperades. En l'assaig de fase III (APHINITY), els efectes adversos de grau 3-4 més freqüents van ser la diarrea, la neutropènia i l'anèmia. El 7,3% dels pacients al braç de pertuzumab van haver d'abandonar el tractament per aquest motiu, davant del 6,2% al braç de placebo.

Trastuzumab emtansina

S'ha avaluat la seguretat de trastuzumab emtansina en 2.611 pacients amb càncer de mama en estudis clínics. En aquesta població de pacients, les RA més freqüents ($\geq 25\%$) amb trastuzumab emtansina van ser: nàusees, fatiga, dolor musculoesquelètic, hemorràgia, mal de cap, augment de transaminases, trombocitopènia i neuropatia perifèrica. La majoria eren de gravetat 1 o 2. Les RA greus més freqüents ($> 0,5\%$ dels pacients) van ser: hemorràgia, pirèxia, trombocitopènia, dispnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelètic i vòmits.(17)

Les dades de seguretat en entorn adjuvant provenen de l'estudi pivot de fase III KATHERINE (BO27938)(20) i de dades de seguretat suplementàries de l'estudi de fase II TDM4874g/BO22857 (dades no mostrades a l'EPAR).

La informació posterior a la comercialització del producte de la base de dades de seguretat global ha confirmat la trombocitopènia, l'hepatotoxicitat i l'hemorràgia com els principals riscos per a la seguretat de trastuzumab emtansina. Cal subratllar que fins ara trastuzumab emtansina s'ha utilitzat principalment en pacients amb malaltia metastàtica incurable, és a dir, en un entorn pal·liatiu. El lliandar de toxicitat tolerat en el context pal·liatiu és molt diferent (superior) del que s'observa en l'adjuvant.

En l'estudi KATHERINE, la població de seguretat estava constituïda per 720 pacients al braç de trastuzumab i 740 pacients al braç de trastuzumab emtansina. La majoria dels pacients del braç de

trastuzumab (81,0%) van completar els 14 cicles de tractament en comparació amb el braç de trastuzumab emtansina (71,4%). La majoria dels pacients que van suspendre prematurament trastuzumab emtansina ho van fer a causa dels EA: 133 (18%) al braç de trastuzumab emtansina enfront de 15 (2%) al braç de trastuzumab.

L'exposició total a trastuzumab emtansina a l'assaig KATHERINE (nombre mitjà de cicles = 14) supera considerablement la de l'assaig EMILIA, aquest últim en malaltia avançada (nombre mitjà de cicles = 9).

En general, en termes de seguretat, trastuzumab emtansina adjuvant es compara bastant desfavorablement amb trastuzumab. Tot i que la majoria de pacients d'ambdós braços de l'estudi KATHERINE van experimentar almenys un esdeveniment advers (EA), la quantitat i la proporció d'EA \geq G3, EA greus i EA que impliquen la retirada del tractament van ser significativament superiors al braç de trastuzumab emtansina que al braç de trastuzumab. Així mateix, destaca la major incidència d'EA en comparació amb trastuzumab: hepatotoxicitat de qualsevol tipus, trombocitopènia, neuropatia perifèrica, hemorràgia, reaccions relacionades amb la perfusió, i toxicitat pulmonar. A més, s'associa més sovint a l'aparició de símptomes típicament relacionats amb la quimioteràpia, com nàusees, fatiga, boca seca / estomatitis / disfàgia, restrenyiment, neuropatia perifèrica i disminució de la gana.

Taula 11. Esdeveniments adversos més freqüents als estudis pivot

%	ExteNET(18)		APHINITY(19)		KATHERINE(20)	
	Neratinib	Placebo	Pertuzumab + trastuzumab + QT	Placebo + trastuzumab + QT	Trastuzumab emtansina	Trastuzumab
Durada exposició (mediana, mesos)	11,6 mesos	11,8 mesos	12,6 mesos	12,6 mesos	Nd (71,4% van acabar els 14 cicles)	Nd (81,0% van acabar els 14 cicles)
EA	98,50	88,10	99,9	99,5	98,8	93,3
EA grau 3-4	49,70	13,10	64,2	57,3	25,7	15,4
EA greus relacionats amb el tractament	3,00	0,60	Nd	Nd	86,6	45,3
EA greus	10,1	6,0	29,3	24,3	12,7	8,1
EA que condueix a la interrupció de qualsevol tractament	Nd	Nd	51,5	44,2	14,3	5,1
EA que condueix a la modificació de dosi de qualsevol tractament	31,30	2,50	30,6	26,3	12,2	0*

EA que condueix a la retirada del tractament	27,60	5,40	13,1	11,5	18	2
EA que comporta la mort	0,1	0,1	0,8	0,8	0,1	0

* La reducció de dosi no estava permesa en el braç de trastuzumab.

Taula 12. Esdeveniments adversos més freqüents (estudi ExteNET)

Fàrmac	Neratinib		Placebo	
	Grau 1-2 (%)	Grau ≥ 3 (%)	Grau 1-2 (%)	Grau ≥ 3 (%)
Diarrea	55	40	34	2
Nàusees	41	2	21	< 1
Vòmits	23	3	8	< 1
Fatiga	25	2	20	< 1
Dolor abdominal	22	2	10	< 1
Rash	15	< 1	7	0
Pèrdua de gana	12	< 1	3	0
Espasmes musculars	11	< 1	3	< 1
Artràlgia	6	< 1	11	< 1
Alteració AST o ALT	5,3		1,4	

Taula 13. Esdeveniments adversos més freqüents (estudi APHINITY)

Fàrmac	Pertuzumab + trastuzumab + QT (%)	Trastuzumab + QT (%)
Neutropènia grau ≥ 3	16,3	15,7
Neutropènia febril grau ≥ 3	12,1	11,1
Anèmia	6,9	4,7
Seguretat cardíaca		
Primer esdeveniment cardíac	0,7	0,3
Segon esdeveniment cardíac	2,7	2,8
Diarrea	Qualsevol grau: 71,3 Grau ≥ 3: 9,9	Qualsevol grau: 45,2 Grau ≥ 3: 3,7
Rash	Qualsevol grau: 51,9 Grau ≥ 3: 2,5	Qualsevol grau: 41,7 Grau ≥ 3: 1,5
Leucopènia	Qualsevol grau: 49,8 Grau ≥ 3: 37,3	Qualsevol grau: 48,1 Grau ≥ 3: 35
Reaccions infusionals	Qualsevol grau: 54,7 Grau ≥ 3: 2,7	Qualsevol grau: 51,3 Grau ≥ 3: 2,1
Anafilaxi i hipersensibilitat	Qualsevol grau: 4,9 Grau ≥ 3: 0,8	Qualsevol grau: 3,6 Grau ≥ 3: 0,7
Mucositis	Qualsevol grau: 57,0 Grau ≥ 3: 4,9	Qualsevol grau: 49,1 Grau ≥ 3: 2,3

Taula 14. Esdeveniments adversos més freqüents (estudi KATHERINE)

Fàrmac	Trastuzumab emtansina (%)		Trastuzumab (%)	
	Qualsevol grau	Grau ≥ 3	Qualsevol grau	Grau ≥ 3
Trombocitopènia	28,5	5,7	2,4	0,3
Hemorràgia	29,2	0,4	9,6	0,3

Hepatotoxicitat	37,3	1,6	10,6	0,4
Neuropatia perifèrica	32,3	1,6	17	0,1
Reaccions relacionades amb la perfusió/hipersensibilitat	7,7	0,1	2,6	0
Pneumonitis	2,6		0,8	
Disfunció cardíaca	3,1	0,5	5,6	1,3

6.1.1. Altres esdeveniments adversos d'interès

Neratinib

Diarrea: la incidència global de la diarrea va ser del 94,6% (grau 3: 37,5%), basada principalment en les dades de l'estudi pivot ExteNET. La incidència de les diarrees greus va ser de l'1,9%. El temps mitjà per a l'aparició de la diarrea va ser de 2 dies. La durada acumulada mediana va ser de 59 dies per a qualsevol grau, de 10 dies per al grau ≥ 2 i de 5 dies per al grau ≥ 3 . A l'estudi, la profilaxi antidiarreica no era obligatòria, però sí que s'hi preveien reduccions de dosi i recomanacions en cas de diarrea, i, segons la gravetat, el tractament amb loperamida. El 91,6% dels pacients amb neratinib van prendre medicació antidiarreica en comparació amb el 43,5% dels pacients amb placebo.

Hepatotoxicitat: hi ha evidència de casos potencials d'hepatotoxicitat. A l'estudi ExteNET, la incidència va ser del 12,4% (grau ≥ 3 : 1,8%) per al braç de neratinib enfront del 6,6% (grau 3 \geq : 0,6%) per al braç de placebo. Hi va haver 4 casos (0,3%) d'hepatotoxicitat greus al braç de neratinib en comparació amb 2 (0,1%) al braç de placebo de l'estudi ExteNET.

Toxicitat dermatològica: a l'estudi ExteNET es va informar de trastorns de la pell i del teixit subcutani en el 36,9% dels pacients del grup de neratinib (1,1% de grau 3) davant un 22,3% del grup de placebo (0,4% de grau 3). Els més freqüents van ser erupcions (15,0% vs. 7,1%) i pell seca (9,0% vs. 2,3%). La incidència de la síndrome d'eritrodisestèsia palmoplantar (EPI) va ser de l'1,8% enfront del 0,2%. No es van reportar reaccions adverses cutànies greus.

Pertuzumab

Neutropènia febril: s'ha de considerar el tractament simptomàtic per a la mucositis i la diarrea, ja que s'han associat a una major incidència de la neutropènia febril.

Diarrea: en cas d'aparició de diarrea greu, s'ha d'iniciar un tractament antidiarreic i considerar la interrupció del tractament si no s'obté una millora. Quan es controla la diarrea, es pot restablir el tractament amb pertuzumab.

Trastuzumab emtansina

Trombocitopènia: es va notificar freqüentment trombocitopènia, o disminució del recompte de plaquetes, amb trastuzumab emtansina; va ser la reacció adversa més freqüent que va requerir la

suspensió del tractament (4,2%). Es recomana comprovar els recomptes de plaquetes abans d'administrar cada dosi. Trastuzumab emtansina no s'ha estudiat en pacients amb recomptes de plaquetes $\leq 100.000/\text{mm}^3$ abans d'iniciar el tractament.

Hemorràgia: s'han notificat casos d'esdeveniments hemorràgics amb trastuzumab emtansina, incloent-hi hemorràgies en el sistema nerviós central, respiratòries i gastrointestinals. En alguns dels casos observats, els pacients presentaven trombocitopènia o estaven rebent també tractament anticoagulant o antiplaquetari; en altres casos, no hi havia factors addicionals de risc coneguts. Quan s'utilitzi amb aquests agents, cal fer-ho amb precaució i s'ha de considerar realitzar un seguiment addicional quan l'ús concomitant sigui clínicament necessari.

Hepatotoxicitat: s'ha observat hepatotoxicitat, principalment en forma d'augment asimptomàtic de les concentracions de les transaminases sèriques (transaminitis grau 1-4), trastorns hepatobiliars greus, incloent-hi hiperplàsia nodular regenerativa (HNR) del fetge, que en alguns casos van tenir un desenllaç mortal a causa de dany hepàtic induït per medicaments. La presència de comorbiditats i/o l'ús concomitant de medicaments amb potencial hepatotòxic conegut podrien haver confós la causa dels casos observats. S'ha de monitorar la funció hepàtica abans d'iniciar el tractament i d'administrar cada dosi.

Neurotoxicitat: en els assaigs clínics amb trastuzumab emtansina s'ha notificat neuropatia perifèrica, principalment de grau 1 i predominantment sensorial. S'ha de controlar clínicament els pacients de forma continuada per detectar-hi signes o símptomes de neurotoxicitat.

Comuns a pertuzumab i trastuzumab emtansina

Disfunció ventricular esquerra: els pacients tractats amb pertuzumab o amb trastuzumab emtansina, així com amb trastuzumab, tenen més risc de desenvolupar disfunció ventricular esquerra. Els factors de risc generals per al desenvolupament d'un esdeveniment cardíac i els identificats en els assaigs de trastuzumab com a tractament adjuvant del càncer de mama inclouen: edat a partir de 50 anys, valors inicials de FEVE baixos ($< 55\%$), valors de FEVE baixos abans o després de l'ús de paclitaxel en l'entorn adjuvant, ús previ o concomitant de medicaments antihipertensius, tractament previ amb una antraciclina i IMC alt ($> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$). S'han de realitzar proves convencionals (ecocardiograma o ventriculografia nuclear [MUGA]) per valorar la funció cardíaca abans d'iniciar el tractament i, també, a intervals regulars (p. ex., cada 3 mesos) durant el tractament.

Reaccions a la perfusió/hipersensibilitat/anafilaxi: cal sotmetre els pacients a una estreta observació per si es produïssin reaccions d'hipersensibilitat/al·lèrgiques.

5.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Taula 15. Contraindicacions, precaucions i interaccions

	Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
Contraindicacions	<p>Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.</p> <p>Administració conjunta amb inductors potents o inhibidors moderats de la isoforma CYP3A4 de citocrom P450 o de la glucoproteïna P (gp-P).</p> <p>Insuficiència hepàtica greu (classe C de Child-Pugh).</p>	<p>Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.</p>	<p>Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.</p>
Interaccions	<p>S'ha d'evitar l'ús concomitant d'inhibidors i inductors potents de la CYP3A4 o la gp-P.</p> <p>No es recomana l'administració conjunta d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) ni d'antagonistes dels receptors H2. L'administració de neratinib i la dels antiàcids s'han d'espaiar almenys 3 hores.</p> <p>Cal controlar acuradament els pacients tractats de forma concomitant amb medicaments en el metabolisme dels quals intervinguin substrats de la gp-P en el tub digestiu o amb inhibidors de la BCRP (p. ex., rosuvastatina i sulfasalazina).</p>	<p>No s'han observat interaccions farmacocinètiques (FC) entre pertuzumab i trastuzumab, o entre pertuzumab i docetaxel, gemcitabina, erlotinib i capecitabina, administrats de forma concomitant.</p>	<p>No s'han realitzat estudis específics d'interaccions. És metabolitzat principalment per CYP3A4. Cal evitar l'ús concomitant d'inhibidors potents de CYP3A4 per risc que s'incrementi l'exposició i la toxicitat de T-DM1. Si és inevitable, es considerarà retardar el tractament amb trastuzumab emtansina fins a aproximadament 3 semivides d'eliminació dels inhibidors quan sigui possible.</p>
Precaucions	<p>Cal tractament profilàctic amb un antidiarreic juntament amb la primera dosi de neratinib i seguir prenent l'antidiarreic amb regularitat durant els primers 1-2 mesos de tractament, ajustant-ne la dosi fins a aconseguir 1-2 deposicions al dia.</p> <p>Els pacients d'edat avançada (≥ 65 anys), o amb trastorns gastrointestinals crònics, o amb IR, tenen més risc de deshidratació, que pot ser una complicació de la diarrea, per la qual cosa cal controlar-los acuradament.</p> <p>En els pacients amb insuficiència hepàtica greu (classe C de Child-Pugh), l'exposició a neratinib augmenta en 2,8 vegades.</p>	<p>Pertuzumab pot produir diarrea greu. Cal tractar la diarrea d'acord amb les pràctiques habituals i les guies.</p> <p>Els pacients han de tenir una FEVE de $\geq 55\%$ abans del tractament ($\geq 50\%$ després d'haver completat la quimioteràpia amb antraciclina, si s'ha administrat).</p> <p>Cal valorar la FEVE abans d'iniciar el tractament amb pertuzumab i monitorar-la cada 12 setmanes en el context adjuvant.</p> <p>Pertuzumab i trastuzumab emtansina s'han associat amb reaccions a la perfusió, incloent-hi esdeveniments amb desenllaç mortal.</p>	<p>Cal conservar-lo a la nevera (entre 2 °C i 8 °C).</p> <p>Trombocitopènia. Hemorràgia. Hepatotoxicitat. Trastorns hepatobiliars greus.</p>

5.3. Pla de gestió de riscos

A continuació s'inclouen els riscos considerats rellevants (identificats i potencials) i aquells per als quals es creu que falta informació o que les dades són limitades, d'acord amb el Pla de gestió de riscos de cada fàrmac.

Taula 16. Pla de gestió de riscos

	Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
Riscos identificats importants	<p>Toxicitat gastrointestinal (diarrea i estomatitis)</p> <p>Hepatotoxicitat</p> <p>Interacció fàrmac-fàrmac (inhibidors i inductors de CYP3A4, IPP, antagonistes del receptor H2, antiàcids i transportadors de P-gp)</p>	<p>Reaccions relacionades amb la infusió, reaccions d'hipersensibilitat/anafilaxi</p> <p>Insuficiència cardíaca congestiva / disfunció ventricular esquerra</p> <p>Diarrea grau ≥ 3</p>	<p>Pneumonitis/SDRA</p> <p>Toxicitat hepàtica</p> <p>Hiperplàsia regeneradora nodular</p> <p>Reaccions relacionades amb la infusió</p> <p>Hipersensibilitat</p> <p>Disfunció ventricular esquerra</p> <p>Trombocitopènia</p> <p>Neuropatia perifèrica</p>
Riscos potencials importants	<p>Cardiotoxicitat (disminució del FEV)</p> <p>Toxicitat pulmonar (malaltia pulmonar intersticial)</p> <p>Toxicitat reproductiva i de desenvolupament</p>	<p>Oligohidramnis</p> <p>Risc de fertilitat en humans</p> <p>Risc en pacients de 75 anys o més</p> <p>Falta d'eficàcia per immunogenicitat</p>	<p>Dany fetal</p> <p>Error de medicació</p>
Informació pendent	<p>Ús en pacients amb funció hepàtica significativament deteriorada (classe C de Child-Pugh)</p> <p>Ús en pacients amb insuficiència renal greu</p> <p>Ús en pacients amb malaltia cardíaca clínicament significativa o incontrolada, incloent-hi insuficiència cardíaca congestiva (classificació funcional NYHA de ≥ 2), angina que requereix tractament, infart de miocardi durant els darrers 12 mesos o arrítmia ventricular que requereix tractament o intervenció</p>	<p>Risc en pacients amb deficiències cardiovasculars</p> <p>Risc en dones embarassades o en període de lactància</p>	<p>Ús en pacients amb insuficiència hepàtica</p> <p>Ús en pacients amb FEVE < 50%</p> <p>Ús en pacients grans (> 75 anys)</p> <p>Ús en dones embarassades</p> <p>Ús en dones en lactància</p> <p>Impacte clínic dels anticòssos antiterapèutics</p> <p>Ús de proves HER2 no validades</p>

6. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis pivot de neratinib i pertuzumab tenen un disseny adequat, són de fase III, aleatoritzats, controlats i amb cegament doble; per tant, a priori presenten un baix risc de biaix. L'estudi pivot de trastuzumab emtansina era de fase III i aleatoritzat, però tenia un disseny obert. Per als tres fàrmacs, la variable principal avaluada en l'assaig pivot va ser l'SLMI, variable que, encara que és intermèdia, resulta la millor variable que es pot mesurar en aquest escenari d'adjuvència i, per tant, es considera adequada per prendre decisions clíniques.

Neratinib

L'estudi ExteNET constava de tres fases. La primera fase (A) incloïa el període des de l'aleatorització fins als 2 anys de seguiment, amb l'objectiu d'obtenir les dades per a l'anàlisi primària. La segona fase (B) incloïa una fase d'extensió fins als 5 anys, i la tercera (C), un període de seguiment a llarg termini per mesurar l'SG. En les fases B i C es requeria una nova signatura de consentiment informat, la qual cosa podia donar lloc a un increment de la proporció de pacients perduts durant el seguiment; addicionalment, en la fase B es van analitzar la recurrència o la mort amb les històries clíniques de manera retrospectiva i, per tant, la informació a 5 anys pot ser incompleta.

Durant la realització de l'estudi es van fer 13 esmenes al protocol, de les quals sis van ser globals. Aquestes esmenes van introduir canvis en els criteris d'inclusió, la mida mostral, la durada de l'estudi i el promotor. Es van dur a terme dues esmenes en relació amb el risc de recurrència de les pacients. Inicialment, en publicar-se dades més madures de l'assaig de trastuzumab en adjuvència, es va decidir fer una esmena per incloure només les pacients que presentaven alt risc de recurrència (ganglis positius que haguessin finalitzat trastuzumab adjuvant fins a un any abans) amb la intenció d'excloure'n aquelles amb menor risc (ganglis negatius) que podrien beneficiar-se menys del tractament amb neratinib. La proporció més baixa de l'esperat de pacients amb ganglis negatius suposa una limitació per a la generalització dels resultats de l'estudi i n'afecta la validesa externa. Posteriorment, es va tornar a afegir una esmena per realitzar l'anàlisi per intenció de tractar i tornar a incloure-hi les pacients que presentaven un risc baix.

Hi va haver 152 (5,4%) pacients amb almenys una desviació de protocol important, 67 (4,7%) al braç de neratinib i 85 (6,0%) al braç de placebo.

En aquest assaig el comparador de neratinib és placebo, cosa que sembla raonable en no existir un equivalent terapèutic per a aquesta indicació en l'actualitat.

La suspensió del tractament no va ser equilibrada entre els grups. El motiu més freqüent de suspensió del tractament, a banda de la seva finalització, van ser els esdeveniments adversos (EA). Un total de 444 (15,8%) dels pacients tractats van suspendre el tractament per EA: 372 (26,4%) al braç de neratinib i 72 (5,1%) al braç de placebo. Hi va haver més pacients que van suspendre el tractament a petició seva (121 [8,6%]) al braç de neratinib que al braç de placebo (69 [4,9%]);

tanmateix, hi va haver més pacients que van suspendre el tractament per recidiva al braç de placebo (59 [4,2%]) que al braç de neratinib (15 [1,1%]).

Les característiques basals de la malaltia van ser similars entre els braços de l'estudi. El 68% dels pacients havien rebut antraciclins i taxans prèviament. Malgrat que els esquemes de tractament previs que havien rebut els pacients són diferents dels que s'utilitzen actualment en la pràctica clínica, aquests eren l'estàndard de tractament en el moment en què es va realitzar l'estudi. No es disposa d'informació sobre l'eficàcia de neratinib en pacients d'alt risc que rebin el tractament neoadjuvant combinat de trastuzumab amb pertuzumab.

Per a la població ITT, la mediana de seguiment va ser de 4,3 anys. El nombre de pacients en seguiment durant 24 mesos va augmentar fins a arribar a 1.060 (75%) al braç de neratinib i 1.107 (78%) al braç de placebo.

La variable principal de l'estudi va ser l'SLMI a dos anys en la població ITT. Neratinib va demostrar diferències en SLMI tant al cap de 2 anys com al cap de 5 anys de seguiment, amb resultats que canvien lleugerament amb un seguiment més gran: neratinib va demostrar augmentar de forma estadísticament significativa l'SLMI a dos anys, amb una HR de 0,66 (0,49-0,90) i una diferència absoluta de 2,3% (94,2% vs. 91,9%). Al cap de cinc anys l'HR va ser de 0,73 (0,57-0,92) i la diferència absoluta de 2,5%. Les corbes se separen als 3 mesos i es mantenen separades durant la resta del temps d'estudi.

Respecte a les variables secundàries, es van trobar diferències estadísticament significatives en la variable SLMI-SLPci (SLM-DCIS), sent els resultats similars als obtinguts en la variable SLMI, amb una reducció del 29% (HR = 0,71 [0,56, 0,59]; p = 0,002) al braç de neratinib en comparació amb el placebo. A la resta de les variables analitzades els resultats van ser no conclouents, ja que no hi va haver diferències estadísticament significatives o l'estudi no tenia prou potència per detectar-les. Tampoc no es van demostrar diferències en la variable que podria ser més rellevant clínicament (SLMD). Malgrat el limitat nombre d'esdeveniments, el TLRD i l'SLMD semblen favorables als pacients tractats amb neratinib en comparació amb els tractats amb placebo. El nombre d'esdeveniments de recurrència de l'SNC va ser baix i no es poden fer valoracions sobre el benefici del tractament.

No es disposa de dades madures d'SG.

Durant la part B (2-5 anys després de l'aleatorització) es feien, de mitjana, dos exàmens físics a l'any. Tot i que això està en línia amb la pràctica clínica estàndard, fa més difícil concretar el moment de qualsevol recurrència, en comparació amb les visites d'estudi de 4 mesos durant els 3 anys següents a l'aleatorització que recomanava el CHMP. Tanmateix, segons les anàlisis de sensibilitat, no sembla probable que les dades que falten pel seguiment incomplet hagin afectat les conclusions de l'estudi.

Els subgrups preespecificats en l'estudi eren l'afectació ganglionar, l'estat del receptor hormonal, el moment d'administració de trastuzumab (factors d'estratificació) i el temps des de la finalització del

trastuzumab previ. Els resultats de les anàlisis de subgrups demostren un efecte de tractament en general favorable al braç de neratinib, però hi ha alguns resultats discordants.

- Receptors hormonals (RH): al subgrup RH+ (n = 1631), neratinib va reduir el risc de recurrència o mort al cap de 2 anys en un 51% (HR = 0,49 [0,31; 0,75]) i al cap de 5 anys en un 40% respecte al placebo (HR = 0,60 [0,43; 0,83]). Tanmateix, no es van observar diferències en dones amb RH- (n = 1.209) ni al cap de 2 anys (HR = 0,93 [0,60; 1,43]) ni al cap de 5 anys (HR = 0,95 [0,66; 1,35]).

En el subgrup RH+, les corbes de Kaplan-Meier dels dos grups de tractament se separen precoçment i es mantenen separades durant tot el període d'estudi de 5 anys. En el subgrup RH-, les corbes també se separen de manera precoç i es mantenen separades al llarg del tractament amb el fàrmac d'estudi (és a dir, 12 mesos), però comencen a convergir en aturar-se el tractament amb neratinib i es creuen aproximadament al cap de 24 mesos.

Es va fer un test d'interacció per avaluar si hi havia interacció entre el tractament i l'estat dels RH, que va concloure l'existència d'una interacció potencial entre tots dos. Tanmateix, no es poden extreure conclusions fermes arran d'aquesta anàlisi de subgrups.

- Anàlisi del subgrup d'SLMI per temps des de la finalització del trastuzumab previ (≤ 1 any o > 1 any des de l'aleatorització): tant en l'anàlisi a 2 anys com a 5 anys, en les pacients que havien realitzat un tractament amb trastuzumab un any abans de l'aleatorització es va produir un benefici superior (HR = (a 5 anys) 0,70 [0,54-0,90]) que en les dones que l'havien rebut més d'un any abans de l'aleatorització (HR = (a 5 anys) 1,00 [0,51-1,94]). Tanmateix, es considera que a la pràctica clínica les pacients rebrien el tractament al més aviat possible després de trastuzumab.

En la primera avaluació de neratinib (febrer de 2018), l'EMA en va refusar l'autorització de comercialització. Posteriorment, i després de consultar al SAG (Inter-Committee Scientific Advisory Group on Oncology) aspectes relacionats amb l'estudi i el fàrmac, neratinib va obtenir l'opinió positiva (juny de 2018).

El SAG va manifestar que, d'acord amb les taxes de resposta objectiva provinents de petits assaigs clínics en entorn metastàtic, semblava que neratinib s'associava a una activitat antitumoral rellevant. Tanmateix, considerava que l'estudi té limitacions, incloent-hi manca de dades i incerteses respecte a la magnitud de l'efecte. No obstant això, es van posar de manifest opinions divergents respecte a la rellevància de les incerteses, la robustesa de l'evidència d'eficàcia, la rellevància de l'SLMI com a objectiu principal, la magnitud de l'efecte observat i la importància de la toxicitat.

- Arguments a favor del SAG:

Els arguments a favor de neratinib del SAG eren que es considerava rellevant la diferència absoluta de 2,5% de pacients vius i lliures de progressió, atès que el càncer de mama no és una malaltia minoritària. Un efecte additiu d'aquesta magnitud és consistent amb l'efecte d'altres agents utilitzats en el context adjuvant. Atesa la petita magnitud de l'efecte, i els factors

confusors de l'SG, no s'esperava trobar diferències en SG. Es considerava que si l'objectiu és curar el 100% dels pacients i a l'estudi ExteNET el grup de placebo va demostrar uns percentatges d'SLMI a 2 anys del 91,6%, això indicaria que la millora màxima assolible seria del 8,4%, cosa que suposaria el 100% dels pacients curats. En aquest context, un augment absolut del 2,3% representa una millora relativa del 27% en SLMI, que podria ser rellevant. És d'esperar un detriment transitori de la qualitat de vida per la toxicitat, però no sembla que les diferències siguin molt rellevants. Es considerava que la inconsistència en les HR dels subgrups segons l'estat hormonal no tenia una lògica biològica consistent, i que caldria que es confirmés després d'un major seguiment.

- Arguments en contra del SAG:

Els arguments en contra de neratinib del SAG van ser que l'assaig clínic era pobre des del punt de vista metodològic i demostra una diferència d'eficàcia de neratinib molt modesta. La variable intermèdia d'SLMI inclou recurrències locals que poden ser operables i que no representen un pronòstic clarament pitjor; no es disposa de dades d'SG i és molt poc probable que s'observin mai en aquest assaig; no s'ha demostrat cap efecte estadísticament significatiu en termes de malaltia a distància; queden dubtes sobre la magnitud de l'efecte a causa dels problemes en la realització de l'estudi i l'efecte imprevisible de la censura, tant en els resultats d'SLMI com de qualitat de vida. En conclusió, a causa de les limitacions de l'estudi i de moltes incerteses restants, no es pot considerar que l'eficàcia de neratinib hagi quedat demostrada de manera convincent. Tenint en compte la toxicitat no menyspreable (toxicitat gastrointestinal; fatiga), l'elevada taxa de curació dels tractaments adjuvants disponibles i el balanç de riscos i beneficis, no es pot considerar positiu per a cap població de pacients clarament definida.

Ambdues opinions van coincidir en la necessitat d'obtenir més dades i fer més estudis, incloent-hi l'estudi de biomarcadors també en entorn neoadjuvant i metastàtic, l'associació entre intensitat de la dosi d'antraciclina-taxà trastuzumab i l'eficàcia, el seguiment a llarg termini dels subgrups RH+ i RH-, i els resultats d'SG a llarg termini.

Finalment, amb tots aquests arguments, l'EMA va considerar que la millora relativa de neratinib en SLMI s'havia demostrat només en pacients amb HER2 positiu i RH+, en què la diferència és estadísticament significativa i clínicament rellevant, i, per tant, supera els riscos. Per contra, no es considera que s'hagi demostrat eficàcia en el subgrup d'RH negatiu.

L'EMA va considerar que l'observació que l'efecte de neratinib es limitava quasi exclusivament al subgrup RH+ es podria deure als patrons diferencials de recaigudes de la malaltia amb RH+ i RH-. Els resultats en tumors amb RH- són, a més, coherents amb el que s'havia observat en l'assaig de trastuzumab adjuvant —2 anys enfront d'1 any de trastuzumab (HERA)(13,24)—, on va mostrar un efecte transitori en les taxes de recaiguda al cap de 2 anys, però sense millora al cap de 5 anys pel tractament amb trastuzumab. Per tant, l'estimació d'efecte absolut a la subpoblació positiva d'HRc, amb una diferència en SLMI a 2 anys del 4,5%, es considera clínicament rellevant (HR SLMI a 2 anys = 0,5 [p = 0,015]), mentre que en el subgrup d'RH- la diferència en SLMI a 2 anys era del 0,6%.

Recentment, s'han publicat dades descriptives no ajustades per multiplicitat al cap de 5 anys de seguiment en el subgrup de pacients amb RH+ i que havien finalitzat el tractament amb trastuzumab menys d'un any abans d'iniciar el tractament amb neratinib (indicació autoritzada). La taxa d'SLMI a 5 anys va ser del 90,8% (IC 95%: 88,1-93,0) i del 85,7% (IC 95%: 82,6-88,3) en els grups de neratinib i de placebo respectivament, que correspon a una diferència absoluta del 5,1% (HR = 0,58; IC 95%: 0,41-0,82).(25)

També destaca la limitada tolerabilitat de neratinib degut a la diarrea, que sovint va conduir a la suspensió del tractament. Tanmateix, aquest efecte secundari és reversible amb la suspensió del fàrmac i s'estan duent a terme estudis posteriors per identificar estratègies adequades per a la profilaxi primària antidiarreica. La diarrea pot afectar la qualitat de vida, però també pot comportar complicacions com la deshidratació i la insuficiència renal, especialment en pacients més grans.

Pertuzumab

L'assaig APHINITY va aleatoritzar les pacients per rebre pertuzumab en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia o placebo en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia, en proporció 1:1. Es va realitzar una estratificació en funció de l'afectació ganglionar, el règim de quimioteràpia adjuvant, l'estat dels receptors hormonals, la regió geogràfica i la versió del protocol. L'assaig va ser de cegament doble, fet que redueix la possibilitat de biaixos.

El nombre de pacients va ser adequat i les poblacions dels grups van estar ben equilibrades segons les característiques basals. Amb l'estudi ja en marxa, es va introduir una modificació en el protocol per no incloure més pacients amb ganglis negatius, de manera que la proporció de pacients amb ganglis positius és superior en l'anàlisi global. A més, es va fer un seguiment de tots els pacients i es va informar de les pèrdues i del motiu d'abandonament. L'anàlisi d'eficàcia es va realitzar per intenció de tractar, incloent-hi tots els pacients que es van sotmetre a l'aleatorització.

El comparador de l'estudi va ser placebo en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia, tractament actiu utilitzat actualment i recomanat a les guies de pràctica clínica. La pauta emprada en l'assaig és la mateixa que finalment van aprovar l'FDA i l'EMA, igual que la dosi.

La variable principal que es va avaluar en l'assaig pivot va ser l'SLMI. No es disposa de les medianes d'SLMI, només de les taxes d'esdeveniments. L'objectiu pel que fa al nombre d'esdeveniments per a l'anàlisi de l'SLMI es va aconseguir molt abans del que s'havia planificat inicialment a causa de la introducció de modificacions posteriors en el disseny de l'estudi (aturada de la inclusió de pacients amb ganglis negatius i augment de la grandària de la mostra de pacients amb ganglis positius).

Pertuzumab en combinació amb trastuzumab i QMT va mostrar una reducció absoluta del risc d'SLMI de 0,9%, amb una HR de 0,81 (0,66-1,00). El benefici clínic obtingut és estadísticament significatiu, però es considera modest i es troba per sota de l'esperat a l'estudi (RAR 2,6% i HR = 0,75). A l'avaluació de l'EMA s'indica que existeix incertesa respecte a si un benefici tan marginal, obtingut en condicions d'assaig clínic i amb una mida de mostra molt gran, pot aparèixer en la pràctica clínica real.

Pel que fa a la resta de variables secundàries avaluades —SLMI (incloent-hi 2n càncer primari no mamari), SLM (que inclou els càncers de mama no invasius) i interval lliure de recaiguda a 3 anys— mostren resultats favorables a pertuzumab, amb diferències estadísticament significatives, però amb uns intervals de confiança molt amplis, ja que el límit superior de la normalitat és de 0,9 o superior, fet que incrementa la incertesa sobre la magnitud de l'efecte de pertuzumab. L'interval lliure de recidiva a distància no va ser estadísticament significatiu; el nombre d'esdeveniments de recurrència de l'SNC va ser baix, i no es poden fer valoracions sobre el benefici del tractament.

El curt temps de seguiment en el moment de la publicació dels resultats principals de l'estudi el 2017 impedeix valorar els resultats d'SG per la immaduresa de les dades i el baix nombre d'esdeveniments observats. Les dades immadures sobre qualitat de vida dels pacients no demostren un benefici clínic superior.

Respecte a l'anàlisi de subgrups (exploratoris), els pacients amb malaltia amb ganglis positius (subgrup predefinit) van mostrar un benefici estadísticament significatiu amb el tractament de quimioteràpia amb pertuzumab + trastuzumab (HR = 0,77; IC del 95%: 0,62-0,96). En comparació, l'HR estimada per a l'SLMI per al subgrup de ganglis negatius (HR = 1,13; IC del 95%: 0,68-1,86) no va mostrar evidència de benefici en el tractament; tampoc en el subgrup de pacients amb ganglis negatius i un tumor de > 1 cm de diàmetre (HR = 1,23; IC del 95%: 0,72-2,10). El test d'interacció no va ser estadísticament significatiu. Posteriorment, en una anàlisi a 6 anys (dades recentment comunicades, però no publicades en revista científica), es va obtenir una reducció absoluta del risc del 4,5% (87,9% vs. 83,4%) en el grup de pacients amb ganglis positius (HR = 0,72; IC 95%: 0,59-0,87) estadísticament significativa.

En l'anàlisi de subgrups en funció de l'estat dels receptors hormonals no es va mostrar un benefici significatiu ni en la població amb RH- ni en la població RH+ al cap de 3 anys.

En general, l'addició de pertuzumab a la quimioteràpia estàndard és ben tolerada, però està associada amb una major incidència de diarrea, esdeveniments cardíacs, mucositis i reaccions relacionades amb la infusió. Especialment el risc d'esdeveniments cardíacs primaris tendeix a augmentar (0,7 vs. 0,3%; IC 95%: 0,0-0,8), tot i que no de manera significativa, particularment la insuficiència cardíaca, aparentment amb una menor possibilitat i més temps per a la recuperació. Tanmateix, en el conjunt actualitzat de dades la possibilitat de recuperació de la insuficiència cardíaca semblava similar. La diarrea es va observar molt més freqüentment amb pertuzumab, i es trobava entre els principals EA que van provocar la retirada del tractament o modificacions de la dosi (9,8% vs. 3,7%). La majoria de les toxicitats semblen controlables i relacionades amb la quimioteràpia, però és evident que moltes de les toxicitats són més acusades en pacients grans.

Trastuzumab emtansina

L'estudi KATHERINE és un assaig obert, de dos braços, aleatoritzat, multicèntric, que compara trastuzumab emtansina amb trastuzumab com a tractament adjuvant en pacients amb CM HER2+ que havien rebut quimioteràpia preoperatòria i trastuzumab (amb o sense altres agents anti-HER2 com pertuzumab) seguit de cirurgia, i amb malaltia invasiva residual a la mama o als ganglis

limfàtics. L'assoliment de la resposta patològica completa (pCR) després del tractament neoadjuvant s'associa amb una recurrència menor i una supervivència més elevada. L'estudi era obert, però, donat el perfil de toxicitat significativament diferent entre ambdós fàrmacs, es considera acceptable no realitzar un estudi de cegament doble. La mida de la mostra es va definir per a l'anàlisi de l'SLMI. El seguiment dels dos braços (40,9 mesos al braç de trastuzumab i 41,4 mesos al braç de T-DM1 de mediana) és similar i raonable per a la taxa d'esdeveniment objectiu estimada per a l'anàlisi provisional de l'SLMI.

Globalment, trastuzumab emtansina va demostrar una reducció significativa del risc global de recurrència de les pacients amb HER2+ i malaltia residual després de tractament neoadjuvant i cirurgia en comparació amb trastuzumab adjuvant. Aquest efecte implica un menor risc de recaiguda (a distància fora de l'SNC, locoregionals i/o contralaterals), sense que s'observessin diferències entre els braços en els percentatges de recurrència a l'SNC.

L'avantatge de trastuzumab emtansina respecte a trastuzumab pel que fa a SLMI es manté a tots els subgrups analitzats, en particular als relacionats amb els factors d'estratificació.

Només 272 pacients (18,3%) de la població ITT de l'estudi KATHERINE van rebre quimioteràpia trastuzumab + pertuzumab com a tractament neoadjuvant. Tot i que en aquell moment no es va aprovar aquesta combinació, actualment és un tractament neoadjuvant habitual. Es va observar un benefici del T-DM1 adjuvant en relació amb el trastuzumab adjuvant, independentment de la teràpia neoadjuvant dirigida a HER2. Destaca que l'SLMI per al grup comparador (77%) és notablement inferior que en estudis previs i en el mateix estudi de pertuzumab (98%), atès que l'estudi KATHERINE va incloure únicament els pacients amb malaltia residual, quedant-ne exclosos els pacients amb resposta completa patològica després del tractament amb neoadjuvència anti-HER2 i cirurgia.

El temps fins a la recidiva a l'SNC al braç de trastuzumab emtansina va ser de 17,5 mesos de mediana, enfront dels 11,9 mesos del braç de trastuzumab. A més, el temps fins a l'esdeveniment d'SG en pacients amb recurrència de l'SNC no difereix significativament entre els braços: 14,3 mesos amb trastuzumab (21 de cada 40 pacients) i 12,5 mesos per a trastuzumab emtansina (26 de 45 pacients).

El grau de benefici de trastuzumab emtansina vs. trastuzumab en pacients amb tumors petits de < 1 cm (ypT0, ypT1a, ypT1b, ypTmic, ypTis) no és conclouent i s'observa una tendència diferent enfront dels altres estadis tumorals (ypT1c, ypT2, ypT3, ypT4) en què sí que s'observa un benefici clar a favor de T-DM1 enfront de trastuzumab.

En el moment de l'anàlisi de les dades només s'havien produït 98 esdeveniments d'SG (6,6%), en comparació amb les 150 morts estimades per la primera anàlisi provisional d'SG. Tot i la tendència favorable per a trastuzumab emtansina respecte a trastuzumab (HR no estratificada = 0,70; CI 95%: 0,47, 1,05; p = 0,0848), la immaduresa de les dades impedeix extreure una conclusió ferma sobre l'efecte en SG. Aquestes dades es presentaran posteriorment a les agències avaluadores.

Respecte al perfil de seguretat, la població objectiu de l'assaig KATHERINE estava constituïda per pacients ja exposats a quimioteràpia citotòxica en un entorn neoadjuvant; gairebé tots patien alopecïa, fatiga i un grau de neuropatia perifèrica, i, després de la cirurgia, la majoria encara tindran els efectes desagradables de la radioteràpia i el tractament endocrí.

La freqüència i la gravetat dels EA específics de trastuzumab emtansina augmenten en l'entorn adjuvant respecte al metastàtic; hi destaquen especialment els riscos de trombocitopènia, hemorràgia i hepatotoxicitat. La neuropatia perifèrica no és un símptoma que posi en perill la vida, però cal considerar que la seva incidència és molt més elevada per a trastuzumab emtansina i que aquest efecte advers pot empitjorar la qualitat de vida durant períodes prolongats.

7. Àrea econòmica

7.1. Cost del tractament / cost incremental

A la taula 17 es presenten els costos del tractament amb neratinib, pertuzumab i T-DM1.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'hi inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 17. Cost dels fàrmacs i dels seus comparadors

Cal tenir en compte que els tres fàrmacs s'empren en moments o en poblacions diferents en l'adjuvència.

A data de 2 de setembre de 2021, pertuzumab té una resolució negativa de finançament de gener 2021 i neratinib es troba pendent de l'establiment de preu i les condicions de finançament per part del Ministeri en la indicació avaluada.

	Trastuzumab ‡	Pertuzumab ‡	Neratinib	T-DM1
Preu unitari †	Vial 150 mg Herzuma, Trazimera, Ontruzant, Ogivri, Kanjinti 527,70 € Herceptin 573,85 € Vial 420 mg Biosimilars 1.476,38 €	Vial 420 mg vial Indicació no finançada (gener 2021)	Comprimits 40 mg, 180 comprimits Pendent P&F	Vial 100 mg: 1.880,3 € Vial 160 mg: 3.133,2 €
Posologia §	Dosi de càrrega 8 mg/kg	Dosi de càrrega 840 mg	240 mg/dia oral	3,6 mg/kg cada 3 setmanes (cicles de 21 dies)
	Dosi de manteniment 6 mg/kg/3 setmanes	Dosi de manteniment 420 mg/3 setmanes		
Cost cicle	2.004,08 €* 1.476,38 €* ---	---	---	5.013,53 €
	---	---	---	---
Cost tractament complet	27.102,61 € (1 any)	---	---	70.189,39 € (14 cicles)
Cost incremental (diferencial) respecte al tractament de referència	REF	---	---	+ 43.086,78 € (fàrmac que substitueix trastuzumab)

‡ No es té en compte el cost de la quimioteràpia.

* Per al càlcul del cost s'utilitza el cost més baix de cada presentació.

§ Es considera un pes mitjà de 65 kg.

‡ Es considera que la majoria de pacients reben 4 cicles de neoadjuvència amb pertuzumab. Tenint en compte la posologia de la fitxa tècnica, aquests pacients rebrien 14 cicles addicionals (total 18 cicles tractament complet) en adjuvència.

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), març de 2020 (PVL notificat + IVA 4%) – % RDL. Els biosimilars de trastuzumab no tenen descompte del RDL.

7.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

El CM és el càncer més freqüent en dones a Espanya; suposa un 29% de tots els càncers. El 2019 es van diagnosticar 32.953 casos de CM a Espanya. La majoria de pacients són diagnosticades en un estadi precoç de la malaltia. L'oncogen HER2/neu s'expressa en prop d'un 15-20% de les pacients amb càncer de mama.

A les taules 18, 19 i 20 es mostra l'estimació de pacients candidats a ser tractats amb neratinib, pertuzumab i T-DM1 respectivament.

Taula 18. Estimació de la població diana amb neratinib

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: pacients amb CM precoç HER2 positiu		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT; 1 any		
0. Població amb CM a Espanya		32.953 casos nous ^a
A. Població amb CM a Catalunya	16,32%	5.378
B. Població amb CM <i>de novo</i> en estadis precoços	95%	5.109
C. Població amb CM HER2+	15-20%	766-1.022
D. Tractament neoadjuvant	80%	613-817
E. Tractament neoadjuvant sense pertuzumab	25%	153-204
D. Tractament adjuvant amb trastuzumab	92,5% ^b	142-189
D1. Pacients RH positiu	50% ^c	71-95

a) Las cifras del càncer en España(1)b2020; b) estimació laboratori; c) EPAR neratinib(21).

Taula 19. Estimació de la població diana amb pertuzumab

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: pacients amb CM precoç HER2 positiu		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT; 1 any		
0. Població amb CM a Espanya		32.953 casos nous ^a
A. Població amb CM a Catalunya	16,32%	5.378
B. Població amb CM <i>de novo</i> en estadis precoços	95%	5.109
C. Població amb CM HER2+	15-20%	766-1.022
D. Població amb ganglis positius	55% ^b	421-562
D1. Població sense tractament neoadjuvant (candidats a 18 cicles adjuvència)	20% ^c	84-112
D2. Població amb tractament neoadjuvant	80% ^c	337-450
D2.1. Tractament neoadjuvant amb pertuzumab (candidats a 12-15 cicles adjuvència)	92% ^b	310-414

a) Las cifras del càncer en España (1)b2020; b) estimació laboratori; c) estimació experts.

Taula 20. Estimació de la població diana amb T-DM1

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: pacients amb CM precoç HER2 positiu		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT; 1 any		
0. Població amb CM a Espanya		32.953 casos nous ^a
A. Població amb CM a Catalunya	16,32%	5.378
B. Població amb CM <i>de novo</i> en estadis precoços	95%	5.109
C. Població amb CM HER2+	15-20%	766-1.022
D. Població amb tractament neoadjuvant	75% ^b	575-766
D1. Població amb malaltia residual	40% ^c	230-307

a) Las cifras del càncer en España (1)b2020; b) opinió experts; c) EPAR Kadcyła(22).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(5)

Es pot considerar l'ús de neratinib en alguns pacients seleccionats d'alt risc, amb profilaxi i maneig de diarrea adequats [I, B; puntuació ESMO-MCBS v1.1: A](26). No se sap, però, si es manté aquest benefici per a pacients que prèviament han rebut un doble bloqueig amb trastuzumab/pertuzumab.

Consideracions:

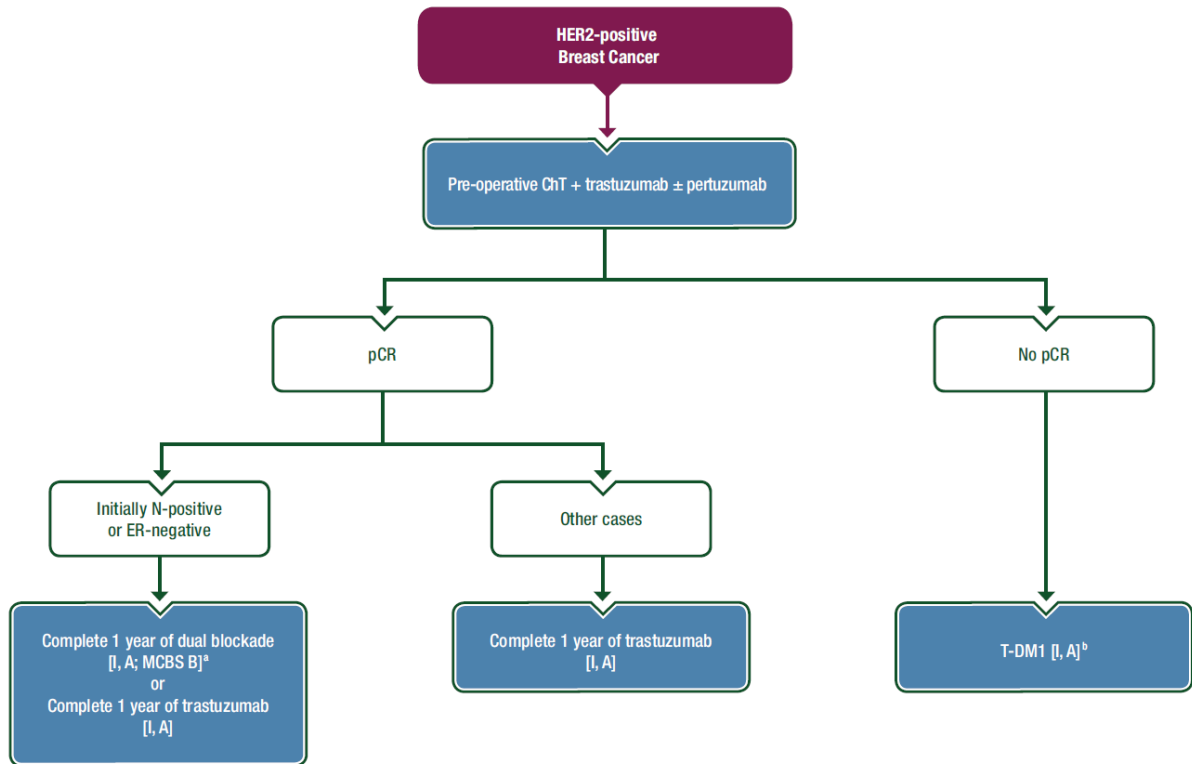
- Formulari 1 per a tractaments adjuvants
- SG encara no informada; millora del 2,5% en SLMI a 5 anys (90,2% vs. 87,7%) en la població ITT
- HR SLMI: 0,73 (0,57-0,092) en la població ITT
- Augment de la diarrea de grau 3 (40% enfront del 2%)

Es pot considerar la combinació de pertuzumab amb trastuzumab adjuvant en pacients d'alt risc [I, A; puntuació ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1: B].

Consideracions:

- Formulari 1 per a tractaments adjuvants
- SG encara no informada; millora del 0,9% en SLMI a 3 anys (94,1% vs. 93,2%) en la població ITT
- HR SLMI: 0,81 (0,66-1,00) en la població ITT
- Augment de la diarrea de grau 3 (9,8% enfront del 3,7%)
No consta cap recomanació específica en el text perquè figura encara com a pendent d'aprovació per l'EMA, però sí que surt a l'algoritme de tractament: categoria I, A

En cas de pacients amb malaltia residual invasiva després de tractament neoadjuvant amb quimioteràpia combinada amb teràpia anti-HER2, el tractament adjuvant amb trastuzumab s'hauria de reemplaçar per el tractament adjuvant amb T-DM1, un cop estigui aprovat i disponible (I,A).



Guies SEOM: SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer(27)

El benefici de pertuzumab es mostra clarament en la població d'alt risc (RH– o ganglis positius) [I, B] per a una durada total de 18 cicles de doble bloqueig, independentment de si es va iniciar en l'entorn adjuvant o neoadjuvant.

Es considera neratinib com a opció en pacients amb malaltia RH positiva i ganglis positius, però amb un increment de la diarrea [I, B]. Tot i això, no hi ha dades sobre el benefici afegit de neratinib en pacients que havien rebut pertuzumab.

No hi ha cap al·lusió a trastuzumab emtansina, donat que encara no s'havien presentat els resultats de l'estudi KATHERINE.

Guies NCCN – Breast cancer (versió 1.2020 de gener de 2020)(28):

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS ^{a,b,c,d,e,f}	
HER2-Positive ^{k,l}	
Preferred Regimens:	
<ul style="list-style-type: none"> • AC followed by T + trastuzumab^{k,m} (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules) • AC followed by T + trastuzumab^k + pertuzumab^m (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab) • Paclitaxel + trastuzumab^{k,n} • TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab^k) 	<ul style="list-style-type: none"> • TCHP (docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab^k) • If no residual disease after preoperative therapy or no preoperative therapy: Complete up to one year of HER2-targeted therapy with trastuzumab^k (category 1) ± pertuzumab.^o • If residual disease after preoperative therapy: Ado-trastuzumab emtansine (category 1) alone^p If ado-trastuzumab emtansine discontinued for toxicity, then trastuzumab^k (category 1) ± pertuzumab to complete one year of therapy.^o
Useful in Certain Circumstances:	
<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab^k 	
Other Recommended Regimens:	
<ul style="list-style-type: none"> • AC followed by docetaxel + trastuzumab^{k,m} (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab) • AC followed by docetaxel + trastuzumab^k + pertuzumab^m (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab plus pertuzumab) 	

Informe de posicionament terapèutic

No disponibles.

Avaluacions per altres organismes

Taula 21. Recomanacions d'altres organismes sobre neratinib, pertuzumab i T-DM1

Organisme	País	Neratinib	Pertuzumab	Trastuzumab emtansina
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	(29) Novembre 2019 Aprovat per al tractament del càncer de mama precoç en pacients adults amb RH+, HER2+ que han realitzat un tractament adjuvant basat en trastuzumab fa menys d'un any, només si trastuzumab era l'únic tractament adjuvant dirigit a HER2 i no havien assolit una resposta patològica completa al tractament neoadjuvant (malaltia invasiva residual a mama o aixella després del tractament neoadjuvant). Decisió condicionada a acord comercial	(30) Aprovat només en pacients amb càncer de mama HER2+ amb ganglis positius i supeditat a un acord comercial	(34) Juny 2020 Es recomana l'ús de trastuzumab emtansina, com una opció per al tractament adjuvant de pacients amb càncer de mama precoç, HER2+ amb malaltia residual invasiva en la mama o els ganglis limfàtics després de teràpia neoadjuvant basada en taxà i teràpia anti-HER2. Es va realitzar una avaluació econòmica que va estimar un ICER respecte de trastuzumab de 7.213 £/QALY. Aquesta estimació té en compte acords comercials per T-DM1 i s'assumeix un descompte de trastuzumab biosimilar d'un 70%. Només es recomana el seu ús sota un acord comercial.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	Pendent. Data prevista de publicació: maig 2020	Octubre 2019 No aprovat degut a dades immadures d'SG, anàlisi econòmica poc robusta(31)	(35) Novembre 2020 Recomana l'ús de T-DM1 solament sota d'un <i>Patient access scheme (PAS)</i> que proporcioni els resultats de cost-eficàcia en els que s'ha basat la decisió o un preu equivalent o inferior.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Novembre 2019 No aprovat per la incertesa pel que fa a la rellevància del benefici i pel que fa als càlculs econòmics(32)	Novembre 2018(33) No aprovat	Febrer 2020 Es recomana la seva inclusió al formulari.

8. Bibliografia

1. Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2020. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
2. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–103.
3. Icopraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de mama. 3a edició. Institut Català d'Oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–57.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194–1220.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118–45.
7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744–52.
8. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–83.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsh A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Perjeta(R) (Pertuzumab). 366182/2018. London (UK): European Medicines Agency (EMA); 2018.
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791–800.
12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25–32.
13. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsh A, De Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10075):1195–205.

14. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol*. 2016 Apr;34(10):1034–42.
15. Fitxa tècnica Nerlynx(R) (neratinib) [Internet]. Pierre Fabre. European Medicines Agency (EMA); 2018. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_es.pdf
16. Fitxa tècnica de Perjeta(R) (pertuzumab) [Internet]. Roche Farma. European Medicines Agency (EMA); 2017. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
17. Fitxa tècnica de Kadcyla (trastuzumab emtansina) [Internet]. Roche. Madrid (Espanya). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2018. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113885001/FT_113885001.pdf
18. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):367–77.
19. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
20. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Nerlynx(R) (neratinib). 525204/2018. London (UK): European Medicines Agency (EMA); 2018.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Kadcyla(R) (trastuzumab emtansine). 652550/2019. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); 2019.
23. Delalogue S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Apr;30(4):567–74.
24. Goldhirsh A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1021–8.
25. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021 Feb;21(1):80–91.
26. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1547–73.
27. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):18–30.

28. Lurie RH, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Breast Cancer. 2020.
29. Overview | Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab | Guidance | NICE.
30. Overview | Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer | Guidance | NICE.
31. Pertuzumab 420mg concentrate solution for infusion (Perjeta®) (2197). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2019.
32. Nerlynx for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer – Details | CADTH.ca.
33. Perjeta-Herceptin Combo Pack for Early Breast Cancer – Details | CADTH.ca.
34. Technology appraisal guidance. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (TA632); 2020
35. Trastuzumab emtansine 100mg and 160mg powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®). Scottish Medicines Consortium; 2020