



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRASTUZUMAB EMTANSINA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO QUE
PROGRESARON DURANTE EL USO DE TRASTUZUMAB COMO
ADYUVANCIA O COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA
ENFERMEDAD METASTÁSICA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

La Dra. Patricia Rosario Pimentel Álvarez declara haber recibido financiamiento del laboratorio Roche por su participación en proyectos de investigación en el campo de la salud. Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron durante el uso de trastuzumab como adyuvancia o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 018–SDEPFYOTS-
DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i> (Comité de monitoreo de la información)
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
CE	Comité Evaluador

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	15
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	15
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	17
iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	19
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	31
VIII. BIBLIOGRAFÍA	32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Entre el 15–20% de los casos de cáncer de mama tienen una sobreexpresión de HER 2, lo cual está asociado con riesgo incrementado de recurrencia y pobre pronóstico clínico en ausencia de tratamiento sistémico. Trastuzumab es un agente anti HER 2 dirigido y su uso está recomendado como tratamiento adyuvante o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica. Sin embargo, a pesar del tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes desarrollarán enfermedad progresiva y se requiere evaluar opciones terapéuticas para estos casos.
- La búsqueda de la literatura científica no identificó ningún estudio que haya comparado directamente el uso de trastuzumab emtansina con el de capecitabina, en el tratamiento de estos pacientes. En su lugar, se identificó un ECA fase III (EMILIA) que comparó trastuzumab emtansina con la combinación de capecitabina + lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron luego de haber recibido trastuzumab. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio habían recibido trastuzumab como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica y solo una pequeña proporción (16%) había recibido trastuzumab a título adyuvante. Este estudio constituye la principal fuente de evidencia en la que se han basado las recomendaciones de la mayoría de las GPCs identificadas y la ETS, incluidas en esta evaluación.
- Aunque en el estudio EMILIA el grupo control no se ajusta directamente al comparador de la pregunta PICO de esta evaluación, es el estudio que brinda la mejor evidencia respecto a la comparación de trastuzumab emtansina con capecitabina en la población de interés. Por otro lado, el único ECA de fase III que ha evaluado el efecto de la adición de lapatinib al tratamiento con capecitabina en comparación a capecitabina sola no mostro ningún beneficio en términos de la SG. Por lo que podemos decir, que, en términos de la SG, el tratamiento con capecitabina no es diferente a la combinación de capecitabina con lapatinib.
- El estudio EMILIA fue un ECA de fase III abierto y culminado precozmente (i.e. truncado). En este estudio, los investigadores, en base a un análisis interino y con solo la mitad del número de eventos de muertes calculados previamente, proclamaron la eficacia de trastuzumab emtansina en alargar la sobrevida global (SG) (mediana de la SG de trastuzumab emtansina: 30.9 meses vs. 25.1 meses para lapatinib + capecitabina, HR de muerte: 0.68; IC 95% 0.55-0.85).
- Se ha calculado que en promedio los ECA truncados sobreestimaban el tamaño del efecto en casi el 30% del valor real calculado por los ECA no truncados. Esta sobreestimación implica que la reducción de muerte con trastuzumab emtansina del 32% del estudio EMILIA (HR: 0.68 IC 95%: 0.55 - 0.85), se traduciría en

ninguna diferencia respecto al régimen de capecitabina con lapatinib (probable HR de un estudio no truncado: 0.97 IC 95% 0.78 - 1.21).

- Se debe tener en cuenta que los investigadores inicialmente planearon realizar un solo análisis interino de la SG y uno final con el total de eventos de muertes calculado previamente. Sin embargo, luego, modificaron el protocolo, para incluir un número indeterminado de análisis interinos sin especificar los momentos en que se realizarían ni los valores p de significancia. El grado de transparencia con que se determinen los métodos para la recolección y análisis de los datos guarda relación directa con la extensión con la que se minimiza el error sistemático, asegurando así la validez interna del estudio. Además, han trascurrido aproximadamente 5 años desde la publicación del estudio EMILIA, y aún no está disponible el análisis final de la SG que los investigadores manifestaron realizar.
- Los investigadores tampoco brindaron información del flujo de los pacientes hasta el punto temporal del segundo análisis interino. Esta información permitiría entender por qué con tan poco tiempo transcurrido después del primer análisis y no habiendo completado el número de muertes calculadas, se decidió realizar el segundo análisis interino y finalizar el estudio. Con esta información se aclararían las razones, de por qué habiendo 682 pacientes en observación y 128 nuevos fallecimientos, se censuró a casi el 80% de la población en observación y seguimiento después del primer análisis interino (n=544).
- En el estudio EMILIA los investigadores decidieron sin una justificación suficiente discontinuar tanto al DMC como al comité de evaluación cardiaca, encargado de revisar todos los casos potenciales de disfunción ventricular sistólica asociados con el uso de trastuzumab emtansina, después del primer análisis interino de la SG. Al no existir más estos comités independientes en los seis meses posteriores en que continuó el estudio y considerando que el estudio fue abierto, la ausencia de comités independientes genera importantes dudas que no pueden ser resueltas con la información brindada en el artículo sobre la integridad de estudio, restando la validez de los resultados y la confianza en ellos.
- Otro problema importante del estudio EMILIA es la falta de implementación de medidas de evaluación de la adherencia y cumplimiento de la medicación asignada en un estudio abierto. El conocimiento de los pacientes de saber el tratamiento que estaban recibiendo podría haber afectado su cumplimiento, pudiendo ser sub-óptimo en el grupo control por creer que no los beneficiaría. Asimismo, los investigadores estuvieron más vigilantes del cumplimiento de la medicación en el grupo de trastuzumab emtansina debido a que ésta fue administrada por ellos, mientras que en el grupo control los pacientes se auto administraban la medicación por vía oral.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron durante o dentro de los 6 meses después de haber finalizado el uso de trastuzumab a título adyuvante o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina como tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER 2¹ y progresión durante o dentro de los seis meses después de haber finalizado el uso de trastuzumab, a título adyuvante o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica, ECOG 0-1. Así, el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Pregunta N° 01

P	Paciente mayor de 18 años con el diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 metastásico o localmente avanzado irresecable con tratamiento previo con quimioterapia en base a taxanos y trastuzumab (terapia anti HER 2), ECOG 0-1 como estado de performance
I	Trastuzumab emtansine (T-DM1) a dosis de 3.6 mg por kg cada 3 semanas hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.
C	Quimioterapia: Capecitabina monodroga
O	<ul style="list-style-type: none">• Mejora de la supervivencia global• Mejora de la tasa de respuesta• Mejora de la tasa de respuesta• Mejora de la calidad de vida

Pregunta N° 02

P	Población adulta con cáncer de mama con sobreexpresión de HER 2+ con progresión metastásica durante la adyuvancia con trastuzumab. ECOG 0, adecuada función hematológica, renal y hepática.
I	Trastuzumab emtansina 3.6 mg/Kg cada 21 días EV hasta la progresión de la enfermedad
C	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia• Capecitabina monodroga

¹ En el transcurso del documento se refiere a sobreexpresión de HER2 o HER2 positivo de manera intercambiable

O	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Sobrevida libre de progresión ● Calidad de vida ● Eventos adversos
----------	--

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, miembro del Grupo de Expertos del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como preguntas PICO finales las siguientes:

Pregunta N° 01

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo con enfermedad metastásica que progresa durante la primera línea de tratamiento asociada a trastuzumab, o dentro de los 6 meses después de haber finalizado el tratamiento. ECOG 0-1, sin enfermedad en el sistema nervioso central.
I	Trastuzumab emtansina
C	Quimioterapia
O	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Sobrevida libre de progresión ● Calidad de vida ● Eventos adversos

Pregunta N° 02

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo con progresión metastásica durante la adyuvancia con trastuzumab, o dentro de 6 meses después de haber finalizado la adyuvancia con trastuzumab. ECOG 0-1, adecuada función hematológica, renal, hepática, cardíaca y sin enfermedad en el sistema nervioso central.
I	Trastuzumab emtansina
C	Quimioterapia
O	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Sobrevida libre de progresión ● Calidad de vida ● Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de muerte asociada al cáncer entre las mujeres en todo el mundo (Tevaarwerk et al., 2013). Según los datos publicados por el INEN, el número de nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama permanecen altos, y es superado solo por el

cáncer de cuello uterino, reportando 1214 casos nuevos de cáncer de mama en el 2014 (INEN 2000-2014). En Estados Unidos, aunque la mayoría de los casos son diagnosticados en fases tempranas, hasta un 5% de los casos detectados al inicio, tienen enfermedad metastásica. Adicionalmente, hasta un 30% de las mujeres con cáncer de mama no metastásico, diagnosticado en fases tempranas, desarrollaran metástasis durante el curso de su vida (EBCTCG 2005). El cáncer de mama que desarrolla metástasis es generalmente considerado incurable, con una sobrevida global promedio ente 2 a 3 años y sobrevida a los 5 años del 25% después del tratamiento (Howlader et al., 2015, Sundquist et al., 2010).

Entre el 15–20% de los casos de cáncer de mama tienen una sobreexpresión de HER2, lo cual está asociado con aumento del riesgo de recurrencia y pobre pronóstico clínico en ausencia de tratamiento sistémico (Wolff et al., 2013). Los receptores HER2 son glicoproteínas localizadas en la membrana celular con actividad tirosinquinasa y son considerados como factores pronósticos (Slamon et al., 1987). Los pacientes con cáncer de mama metastásico, HER 2 positivo tienen una enfermedad agresiva y de pobre pronóstico, con menores tasas de sobrevivencia (Mass et al., 2005).

Los receptores HER 2 han sido validados como biomarcadores de la terapia dirigida en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama que sobre expresan estos receptores y dentro de este tipo de medicamentos dirigidos anti-HER2 se encuentra el trastuzumab. Este medicamento está recomendado como adyuvante en casos de cáncer de mama HER 2 positivo y también como tratamiento de primera línea en casos de cáncer de mama HER 2 positivo metastásico. Sin embargo, a pesar del tratamiento recibido, la mayoría de los pacientes desarrollarán enfermedad progresiva durante o después del uso de trastuzumab administrado a título adyuvante o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica, es por ello que se requieren evaluar opciones terapéuticas adicionales para estos casos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Trastuzumab emtansina (Kadcyla, Roche) es un conjugado de droga con un anticuerpo, que consiste en el trastuzumab unido a maytansina, el cual es un agente citotóxico. Debido a que el anticuerpo está dirigido al receptor de crecimiento epidermal 2 (HER2), y el HER2 está sobre expresado en las células cancerígenas de mama, el conjugado libera la toxina directamente a estas células cancerígenas. Trastuzumab emtansina, es un agente único que tiene autorización por FDA desde el 2013 para su comercialización en el tratamiento de casos de cáncer de mama metastásico HER 2 positivo que recibieron previamente trastuzumab o un taxano, separados o en combinación.

El resumen de las características del producto incluye los siguientes eventos adversos para trastuzumab emtansina: aumento de las transaminasas séricas, disfunción del ventrículo izquierdo, reacciones relacionadas con la infusión endovenosa, reacciones

de hipersensibilidad, plaquetopenia, una respuesta inmune a trastuzumab emtansina, y reacciones secundarias a la administración accidental de trastuzumab emtansina alrededor del sitio de infusión.

Según el sistema nacional de precios del observatorio de productos farmacéuticos de la DIGEMID, el costo de adquisición de un vial 160 mg de trastuzumab emtansina es de aproximadamente S/. 8,714. Asumiendo una dosis de 3.6 mg/kg cada 3 semanas, un paciente con 60 kilos y una duración aproximada de tratamiento de 12 meses, se requerirían alrededor de 21 viales de 160 mg, ascendiendo el costo total del tratamiento de un paciente por un año de S/ 182,994.00 soles.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron durante o dentro de los 6 meses de haber finalizado el uso de trastuzumab a título adyuvante o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica, ECOG 0-1. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed - Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

"receptor, erbb-2", "genes, erbb-2", "breast neoplasms", "breast cancer", "breast neoplasms", "ado-trastuzumab emtansine", "ado-trastuzumab emtansine", "trastuzumab emtansine"

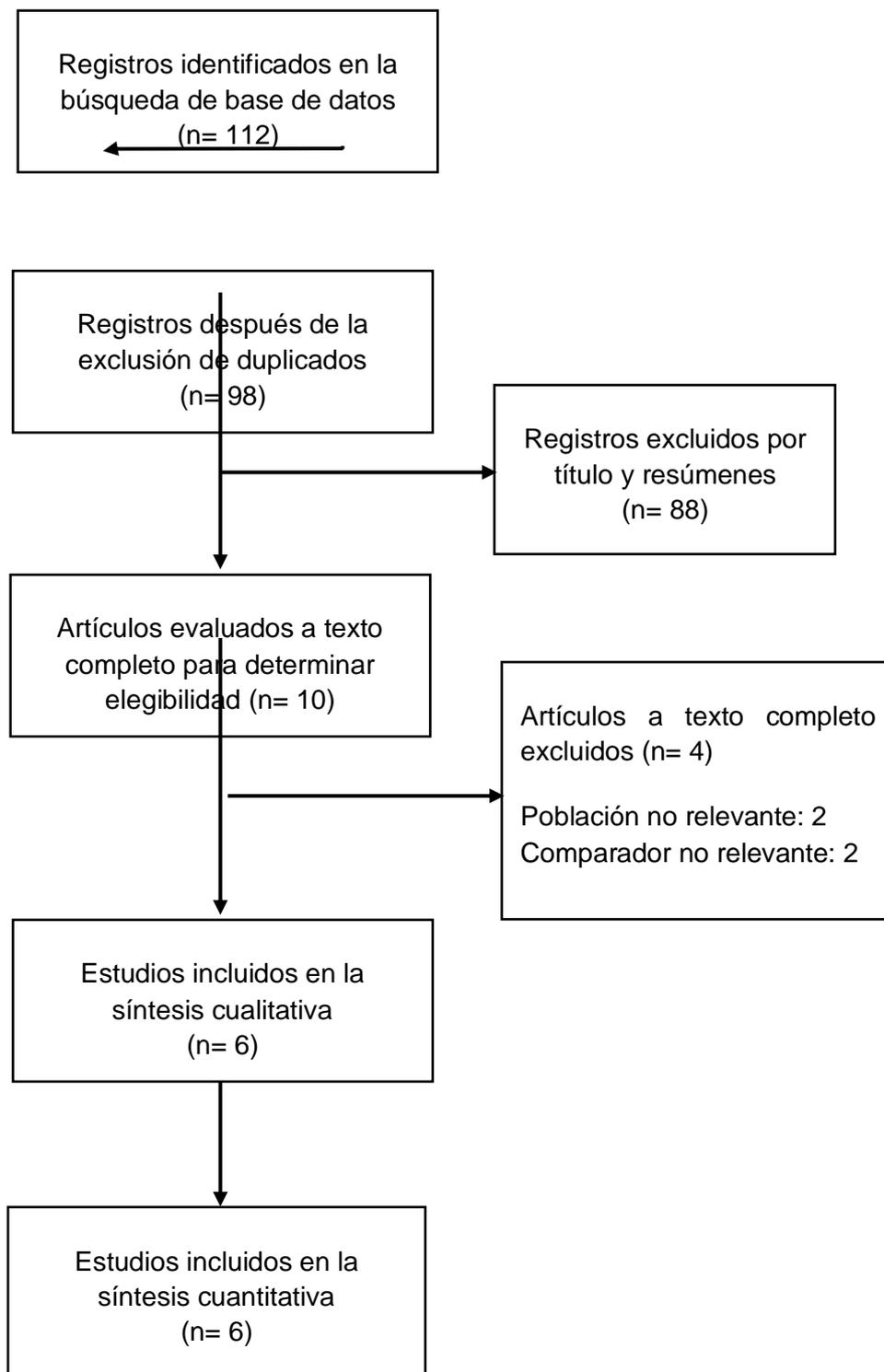
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a las preguntas PICO formuladas. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo

incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de trastuzumab emtansina en pacientes con diagnóstico cáncer de mama metastásico HER 2 positivo, que progresan durante o dentro de los 6 meses después de haber finalizado el uso de trastuzumab como adyuvancia o tratamiento de primera línea, ECOG 0-1. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión.

Se incluyeron cuatro GPC, la guía realizada por Sociedad Americana de oncología clínica publicada (ASCO) en 2014 (Giordano et al., 2014), la de la NCCN publicada en 2016 (NCCN 2016), la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en el 2016 (Cardoso et al., 2016), y la guía del Instituto Nacional para Excelencia en el Cuidado y Salud (NICE) (NICE 2014).

Se incluyó una ETS realizada por Instituto Nacional para Excelencia en el Cuidado y Salud (NICE) (NICE 2015) y un ECA de fase III abierto y truncado (EMILIA) (Verma et al., 2012).

No se encontraron estudios en progreso o sin publicar que respondan a la pregunta de interés de esta evaluación.

Estudios no incluidos

El estudio de Krop et al., 2014 (Krop et al., 2014) no fue incluido en esta evaluación porque el comparador y la población no se ajustaron a los de las preguntas PICO de interés. En este estudio la mayoría de los pacientes (83%) del grupo control recibieron uno o más agentes anti HER2, y solo el 17% había recibido quimioterapia, lo cual no es representativo del comparador con el cual se requiere contrastar la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina. Respecto a la población, en el estudio de Krop et al., se incluyeron pacientes que habían progresado al menos a dos regímenes, uno conteniendo trastuzumab y otro conteniendo lapatinib. Como se sabe, trastuzumab está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de cáncer de mama, pero lapatinib no lo está. Esto significa que en el contexto de la práctica clínica de EsSalud, habrá pacientes tratados con trastuzumab como monoterapia, o asociado con otros agentes como los taxanos, excepto lapatinib. Además, se trata de un estudio de menor calidad metodológica, en el que, siendo abierto, no se incluyó a un grupo evaluador independiente para medir la respuesta objetiva.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline. Published: 23 February 2009. nice.org.uk/guidance/cg81 (NICE 2014)

A pesar que esta guía fue actualizada en el 2014, la revisión de la evidencia utilizada en las recomendaciones de esta guía, no identificó ningún estudio sobre trastuzumab emtansina. En general, para los casos de cáncer de mama metastásico (sin distinción de ser HER 2 positivo) la guía recomienda capecitabina o vinorelbina como tratamiento de segunda línea para los casos de cáncer de mama avanzado.

Respecto a los pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, que progresan durante o después de una primera línea de tratamiento con trastuzumab y quimioterapia citotóxica, la guía no recomienda el continuar con trastuzumab debido a que actualmente no existe evidencia de que sea efectivo en prolongar la sobrevida.

Respecto a los pacientes con progresión metastásica durante la adyuvancia con trastuzumab esta guía actualizada en 2014, señala que no existe evidencia disponible respecto a la efectividad de trastuzumab u otras terapias biológicas en este tipo de pacientes. Recomienda, por lo tanto, la realización de ensayos clínicos controlados que evalúen si los pacientes que han recibido adyuvancia con trastuzumab y presentan progresión, se beneficiarían de algún modificador de la respuesta biológica; estos ensayos deberían incorporar información prospectiva para el análisis del costo-efectividad.

A pesar de que esta guía fue actualizada en 2014, no incluyó la ETS de este medicamento desarrollada por NICE, la cual incluye las poblaciones de interés de la presente evaluación. La ETS en mención será descrita en la sección de ETS de presente dictamen.

National Comprehensive Cancer Network 2016. National Comprehensive Cancer Network –NCCN version 2.2016- Breast Cancer. Washington, EEUU: NCCN (NCCN 2016)

El panel del NCCN recomienda el uso de trastuzumab emtansina como opción de preferencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo previamente tratados con un régimen a base de trastuzumab. Como opción secundaria se recomienda el uso de otros agentes anti-HER2 como pertuzumab. La evidencia utilizada para soportar la recomendación del uso de trastuzumab emtansina

procede del estudio EMILIA publicado por Verma et al., 2012, el cual será descrito más adelante.

Systemic Therapy for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline (Giordano et al., 2014)

Esta guía no contiene recomendaciones para los pacientes que progresan durante la adyuvancia con trastuzumab.

Para los casos de cáncer de mama avanzado HER2 positivo que han progresado durante o después de la primera línea de tratamiento con un agente dirigido al HER2, esta guía recomienda el uso de trastuzumab emtansina. Esta recomendación es fuerte y está basada en el estudio EMILIA, sin embargo, el desarrollo de la evaluación de la evidencia en esta guía es muy simple, no quedando claros los métodos empleados para determinar el grado de confianza de los resultados, la importancia y magnitud de los efectos de daño y beneficio y el balance riesgo-beneficio.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - "3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)", 2016 (Cardoso et al., 2016)

Para los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento de primera línea a base de trastuzumab, la guía recomienda de manera fuerte usar trastuzumab emtansina como tratamiento de segunda línea. Esta recomendación se ha basado en el ensayo clínico de Verma 2012 (el cual será descrito en la sección de ensayos clínicos). El nivel de evidencia ha sido catalogado como 1A, que significa evidencia de alta calidad, con beneficios que claramente sobrepasan los riesgos. Sin embargo, del manuscrito publicado de esta guía, no se ha agregado información que describa cómo se llegó a esa conclusión, la evaluación de la calidad de la evidencia y el balance de beneficios y riesgos. En línea con la transparencia, es ideal que las guías presenten de manera detallada los procesos desde la evaluación de la evidencia hasta la formulación de la recomendación.

Respecto a los pacientes que progresan durante la adyuvancia con trastuzumab, esta guía señala que no existe evidencia al respecto debido a que esta población es excluida de los ensayos, y que por lo tanto deberían ser incluidos en ensayos que evalúen las terapias anti HER2.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

NICE, 2014. Trastuzumab emtansina for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane (NICE 2015).

En esta ETS se concluye que trastuzumab emtansina no está recomendado para tratar adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico y previamente tratados con trastuzumab y un taxano.

Se consideraron dos ensayos de fase III abiertos, desarrollados por el fabricante del medicamento: EMILIA y TH3RESA. El comité evaluador de NICE discutió sobre si era apropiado considerar estos ensayos para evaluar el lugar de trastuzumab emtansina como tratamiento de segunda línea. En el estudio EMILIA, el 36% de los pacientes y ningún paciente en el estudio TH3RESA recibieron trastuzumab emtansina como tratamiento de segunda línea para enfermedad localmente avanzada o metastásica. Debido a estas proporciones, el comité evaluador concluyó que el estudio EMILIA era la fuente más relevante sobre la evidencia clínica para la toma de decisiones de la evaluación.

El estudio EMILIA será descrito en la sección de ensayos clínicos, pero se mencionan brevemente sus resultados. En general, el comité evaluador de NICE aceptó que trastuzumab emtansina era eficaz como tratamiento de segunda línea respecto al tratamiento de lapatinib + capecitabina en términos de la SLP, la RO y la SG, aunque el análisis de la SG provino de un análisis interino. Los resultados del análisis interino mostraron que trastuzumab emtansina incrementó la SG en 5.8 meses (mediana de SG en el grupo de trastuzumab emtansina 30.9 meses, y 25.1 meses en el grupo de lapatinib + capecitabina), el HR de muerte fue 0.68 (IC 95% 0.55 - 0.85, $p < 0.001$). Respecto al perfil de seguridad, el comité concluyó que trastuzumab emtansina mostró un perfil de eventos adversos satisfactorio en el estudio EMILIA.

Sin embargo, en el cálculo de las utilidades derivadas de los efectos de beneficio de trastuzumab emtansina, el comité evaluador de NICE no estuvo de acuerdo con el valor alto que la compañía fabricante del medicamento le adjudicó. La razón para este desacuerdo fue que la compañía fabricante aceptó los resultados del estudio EMILIA, que sugirieron que los pacientes que recibieron trastuzumab emtansina se sentían mejor y reportaron estar menos afectados por los efectos adversos que aquellos que recibieron lapatinib + capecitabina. Lo que la compañía fabricante no consideró fue la naturaleza abierta del estudio EMILIA, lo cual es altamente probable que haya introducido sesgos en los desenlaces reportados por los pacientes. En consecuencia, el comité evaluador de NICE solo aceptó que en el análisis económico el valor de las utilidades provenientes de los efectos de beneficio para trastuzumab emtansina sea solo marginalmente mayor al de lapatinib + capecitabina.

Adicionalmente, el comité evaluador corrigió los modelos económicos realizados por el fabricante, el cual incorporó los detrimentos en la utilidad de solo tres eventos adversos, y los costos de dos eventos adversos de trastuzumab emtansina. Se concluyó que en el modelo económico se debía incorporar la disminución en las utilidades (provenientes de los efectos de beneficio) y el incremento de los costos de todos los eventos adversos asociados con mayor frecuencia de aparición y no limitarlos a unos cuantos para distorsionar el modelo a favor de trastuzumab emtansina.

A pesar de estos ajustes previos en el cálculo de las utilidades y los costos, el grupo de NICE utilizó un sistema para elevar el valor de los QALYs derivados del uso de tratamiento en evaluación, que ayudan a inclinar el modelo económico a favor de trastuzumab emtansina. Este sistema reúne criterios para determinar si un tratamiento puede ser calificado como “*end of life treatment*”, y se hicieron ajustes para que trastuzumab cumpliera uno de los criterios que es el que la expectativa de vida con el tratamiento control sea menor a los dos años. Aunque la mediana de la SG de los pacientes en el grupo de lapatinib + capecitabina del estudio EMILIA fue 25.1 meses, la revisión de los tiempos de sobrevivencia de otros ensayos diferentes al estudio EMILIA, sugirieron que la expectativa de vida con lapatinib + capecitabina, generalmente está por debajo de 24 meses, aunque el comité revisor de NICE reconoció que estos ensayos no pueden compararse directamente con el estudio de EMILIA. Así que, basados en la mediana de la sobrevivencia con lapatinib + capecitabina en la mayoría de los estudios, se aceptó que la condición médica tenía una expectativa de vida menor de los dos años. También, se aceptó que trastuzumab emtansina cumplió con los otros dos criterios de “*end of life treatment*” (pequeña población afectada y una ganancia de sobrevivencia al menos de 3 meses). Con esta clasificación, se aumentaron los valores de los QALYs derivados de trastuzumab emtansina favoreciéndolo así el uso de trastuzumab emtansina en el modelo económico.

A pesar de estos ajustes, el punto decisivo de esta evaluación que resultó en la no recomendación fue el descuento que el fabricante aplicó al medicamento trastuzumab emtansina, por medio de un acuerdo llamado “esquema de acceso al paciente” que se tiene en el Reino Unido. Este descuento no redujo lo suficiente el ICER para ser considerado costo-efectivo. El comité evaluador de NICE notó, que, sin el descuento del esquema de acceso al paciente, el ICER de trastuzumab emtansina sobre lapatinib + capecitabina calculado por la compañía era £167,200 por QALY ganado, y el ICER calculado por los revisores de NICE era muy similar con £166,400 por QALY ganado. Mientras que el ICER calculado considerando el descuento (el descuento fue confidencial y no se reveló en el reporte), permanecía por encima del rango de un ICER que sería normalmente considerado costo-efectivo. Ante esta situación, el comité evaluador del NICE expresó decepción, debido a que el esquema de acceso al paciente no redujo el ICER a un nivel cercano para ser considerado un uso costo-efectivo de los recursos del sistema de salud del Reino Unido.

Así, en esta ETS se aceptó como relevante el beneficio de trastuzumab emtansina respecto a lapatinib + capecitabina como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron con trastuzumab, pero no fue considerado ser costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido, resultando en su no recomendación.

iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Verma et al 2012 – “Trastuzumab Emtansina for HER2-Positive Advanced Breast Cancer” Estudio EMILIA (Verma et al.,2012)

El estudio EMILIA fue un ensayo de fase III, aleatorizado, internacional, abierto y desarrollado por el fabricante, que comparó la eficacia y el perfil de toxicidad de trastuzumab emtansina (3.6 mg/kg cada 3 semanas) con el régimen combinado de lapatinib + capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, localmente avanzado irresecable o metastásico.

Inicialmente, este estudio planteó como objetivo primario la diferencia en la SLP, pero después de modificar el protocolo se incluyó a la SG como otro objetivo primario conjuntamente con la SLP. La población se incrementó con el fin de disminuir el tiempo para la ocurrencia de muertes necesarias para detectar una diferencia en la SG del 33%. Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, y el tiempo hasta la progresión de los síntomas (el cual fue usado como un *proxy* o parecido de la evaluación de la calidad de vida). Este se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera disminución de 5 puntos o más respecto a la puntuación basal del TOI PFB.

Inicialmente los investigadores del estudio EMILIA decidieron hacer un solo análisis interino de la SG cuando se obtuviera el número total de eventos calculados de SLP (n=508), y el análisis final cuando se alcanzara el número total de eventos de muerte (n=632). En el protocolo se describieron también los tiempos estimados cuando se realizarían estos análisis y los valores *p* de interrupción de eficacia. Sin embargo, en la versión más actualizada del protocolo se hicieron modificaciones, que incluían la realización de análisis interinos adicionales, pero sin especificar el número, ni el tiempo en el que se realizarían, ni los valores límites de significancia de los análisis interinos. Además, no se brindaron las razones de cambiar de un único análisis interino a un número indeterminado de análisis interinos y sin las especificaciones de su desarrollo. Aunque permaneció el plan de realizar el análisis final con el total de eventos de muerte calculados previamente.

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, localmente avanzado irresecable o metastásico, previamente tratados con trastuzumab y un taxano. Los pacientes tenían que haber progresado durante o después del más reciente tratamiento,

o dentro de los 6 meses después del tratamiento previo. Otros criterios fueron tener una fracción de eyección \leq 50% (determinado con ecocardiografía) y un ECOG de 0 a 1. Los criterios de exclusión fueron haber recibido tratamiento previo con trastuzumab emtansina, lapatinib o capecitabina; tener neuropatía periférica asintomática de \leq 3 grados de severidad, o metástasis sintomática del SNC, o haber recibido tratamiento para estas metástasis dentro de los 2 meses previos a la aleatorización, historia de insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia cardíaca que requería tratamiento, e historia de infarto de miocardio o angina inestable dentro de los 6 meses antes de la aleatorización.

Se reclutaron un total de 991 pacientes en 213 centros de 26 países; 496 pacientes fueron asignados a lapatinib + capecitabina, y 495 fueron asignados a trastuzumab emtansina. La mediana de edad fue 53 años, el 99,8% eran mujeres y el 57% tenían enfermedad positiva a los receptores de estrógeno o progesterona. Solo el 16% de los pacientes habían recibido adyuvancia con trastuzumab y el 60% de los pacientes tenían un ECOG de 0 y el 35% un ECOG de 1. Todos los pacientes incluidos tenían enfermedad metastásica que había progresado a trastuzumab y un taxano, los que fueron administrados como tratamiento adyuvante o tratamiento para enfermedad local avanzada o metastásica. Respecto al número de línea de tratamiento que el paciente recibió en el estudio, la distribución fue la siguiente: el 12% recibió tratamiento de primera línea, el 36% de segunda línea, y el 52% de tercera y subsecuente línea.

Los pacientes asignados a trastuzumab emtansina recibieron 3.6 mg/Kg vía endovenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad (determinado por el investigador) o desarrollo de efectos tóxicos inmanejables. Los pacientes asignados al grupo control se auto-administraron lapatinib vía oral (1250 mg diario) y capecitabina vía oral (1000 mg/por superficie corporal, cada 12 horas, en los días 1 hasta 14 de cada ciclo de 21 días).

Después de una mediana de 13 meses de seguimiento, se completó el total de eventos de SLP, por lo se realizó el único análisis de la SLP y el primer análisis interino de la SG. El tratamiento con trastuzumab emtansina mejoró la SLP según la evaluación independiente en 3.2 meses (trastuzumab emtansina 9.6 meses, lapatinib+ capecitabina 6.4 meses), con un HR de 0.65 (IC 95% 0.55 - 0.77, $p < 0.001$). En el primer análisis interino de la SG (223 muertes, 35% del total calculado) el HR estratificado de muerte fue 0.62 (IC 95%, 0.48 - 0.81; $P = 0.0005$) y no cruzó el límite de interrupción (*stopping boundary*) de O'Brien–Fleming para proclamar eficacia y recomendar el término del estudio ($P=0.0003$). Tras el resultado de la SLP a favor de trastuzumab emtansina, los investigadores decidieron prescindir de los comités de DMC y de evaluación de los efectos adversos de la falla cardíaca izquierda a cargo de los CRC, pero continuaron el estudio. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, es decir 6 meses después del primer análisis interino, los investigadores decidieron realizar el segundo análisis interino. Para este momento, habían fallecido 149 (30%) pacientes en el grupo de

trastuzumab emtansina, y 182 (37%) en el grupo de lapatinib+ capecitabina. La mediana de SG con trastuzumab emtansina calculada fue 30.9 meses, y 25.1 meses para el grupo de lapatinib + capecitabina. El HR de muerte fue 0.68 (IC 95% 0.55 - 0.85, $p < 0.001$). Con estos resultados, obtenidos solo con la mitad de eventos de muerte previamente calculados y sin los comités independientes de revisión, los investigadores proclamaron la eficacia de trastuzumab emtansina en prolongar la SG en aproximadamente 5.8 meses sobre el tratamiento con capecitabina + lapatinib.

Respecto a los efectos de daño, se observó que la diferencia en la incidencia de eventos adversos serios entre ambas intervenciones fue mínima. Trastuzumab emtansina causó eventos adversos serios en el 15.5%; mientras que con el régimen combinado de capecitabina + lapatinib la incidencia fue 18%. Por otro lado, trastuzumab emtansina causó eventos adversos de ≥ 3 grados de severidad en el 40.8% de los pacientes y con el régimen combinado de capecitabina + lapatinib la incidencia fue 57%. Los eventos adversos más comunes (con ocurrencia de más del 20%) fueron náuseas (39%), fatiga (35%), plaquetopenia (28%), y diarrea (23%). La diarrea y la eritrodisestesia fueron los eventos de grado 3 o 4 de severidad más frecuentemente reportados en el grupo de capecitabina + lapatinib. Los eventos adversos de grado 3 o 4 de severidad más frecuentemente reportados con el uso de trastuzumab emtansina fueron plaquetopenia (12.9%) y elevación de la concentración de aspartato aminotransferasa (4.3%) y alanino aminotransferasa (2.9%). De los pacientes con plaquetopenia, diez (2%) tuvieron que discontinuar el tratamiento. La incidencia de eventos de sangrado fue más alta con trastuzumab emtansina (29.8%, vs. 15.8% con lapatinib + capecitabina); los eventos de sangrado de grado 3 o 4 ocurrieron en el 1.4% del grupo de trastuzumab emtansina, comparado con el 0.8% en el grupo de capecitabina + lapatinib. Se observó asimismo un caso de sangrado gastrointestinal de grado 4 en un paciente tratado con trastuzumab emtansina. Los pacientes que desarrollaron elevación de la concentración de las transaminasas de grado 3 o 4, tuvieron que modificar el tratamiento, a pesar de eso, 3 pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.

En relación al fallo ventricular izquierdo, de 481 pacientes en el grupo de trastuzumab emtansina y 445 en el grupo de capecitabina + lapatinib que pudieron ser evaluados, 8 pacientes (1.7%) y 7 pacientes (1.6%), respectivamente, tuvieron una fracción de eyección igual o menor al 50% y una disminución en al menos 15 puntos porcentuales por debajo del valor basal. Se describió que un paciente en el grupo de trastuzumab emtansina desarrollo disfunción ventricular sistólica de grado 3, pero ninguno en el grupo de capecitabina + lapatinib.

El estudio EMILIA no evaluó la calidad de vida de manera directa usando los instrumentos desarrollados para ese fin, en su lugar se midió la progresión de los síntomas utilizando el instrumento TOI-PFB (Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast). Este es un compuesto de tres dimensiones de los instrumentos FACT-B y FACT-G que miden la calidad de vida en el cáncer de mama y cáncer en general

respectivamente. Los dominios incluidos fueron el bienestar físico (PWB) y el bienestar funcional (FWB) del instrumento FACT-B, y la sub-escala específica del cáncer de mama del instrumento FACT-G (BCS). El TOI-PFB es comúnmente usado en un ensayo clínico como una medida abreviada del bienestar físico y funcional de los pacientes con cáncer de mama. El desenlace medido fue el empeoramiento de los síntomas, que implica una disminución de ≥ 5 puntos respecto a la puntuación basal (la disminución de 5 puntos es considerada como mínimamente importante).

De los pacientes elegibles para el análisis, 246 de 450 (54.7%) pacientes en el brazo de trastuzumab emtansina y 257 de 445 pacientes (57.8%) en el brazo de capecitabina + lapatinib tuvieron empeoramiento de los síntomas. La mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de los síntomas fue mayor en el brazo de trastuzumab emtansina, comparado con el brazo de capecitabina + lapatinib (7.1 meses versus 4.6 meses; HR=0.8, IC 95% =0.67-0.95; P=0.012). Aunque estos resultados sugieren que los pacientes del grupo de trastuzumab emtansina retrasaron el tiempo hasta la progresión de los síntomas en 2.5 meses comparado con aquellos en el grupo de lapatinib + capecitabina, la naturaleza abierta del estudio disminuye la confianza de este resultado. La falta de cegamiento del estudio afecta los desenlaces reportados por los pacientes como consecuencia de una baja expectativa en el grupo control, o comportamiento diferencial entre ambos grupos relacionados con el cumplimiento de indicaciones médicas específicas de la intervención y co-intervenciones.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible a la fecha respecto al uso de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER 2 con progresión durante el tratamiento de primera línea asociada a trastuzumab para enfermedad metastásica o durante la adyuvancia con trastuzumab. La búsqueda de la literatura científica no identificó algún estudio que haya comparado directamente el uso de trastuzumab emtansina con el de capecitabina, en el tratamiento de estos pacientes. En su lugar, se identificó un ECA de fase III (Verma 2012, estudio EMILIA), el cual comparó los efectos de beneficio y daño del uso de trastuzumab emtansina con el régimen combinado de capecitabina + lapatinib. El estudio EMILIA constituye la principal fuente de evidencia en la que se han basado las recomendaciones de la mayoría de las GPCs identificadas y la ETS, incluidas en esta evaluación. Las cuatro GPC fueron realizadas por NICE (2014), ASCO (2014), ESMO (2016) y NCCN (2014); y la ETS fue realizada por NICE (2015).

El estudio EMILIA fue un ECA de fase III abierto y truncado, que significa que fue culminado tempranamente por un aparente beneficio. En otras palabras, el estudio no completó el número de eventos de muerte calculado para detectar una mejora del 33% en la sobrevida entre trastuzumab emtansina sobre lapatinib + capecitabina, en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, localmente avanzado irresecable o metastásico, previamente tratados con trastuzumab y un taxano. En esta misma cohorte se incluyó una pequeña proporción (16%) de pacientes que recibieron adyuvancia con trastuzumab. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, el segundo análisis interino de la SG en base a 331 fallecidos, produjo una mediana de la SG en el grupo de trastuzumab emtansina de 30.9 meses, y de 25.1 meses en el grupo de lapatinib + capecitabina. El HR fue 0.68 (IC 95% 0.55 - 0.85, $p < 0.001$). Sin embargo, la evidencia proveniente del estudio EMILIA padece de limitaciones metodológicas importantes que disminuyen la confianza de sus resultados.

Una limitación importante de este estudio es que, aunque la SG fue incluida como un desenlace primario al igual que la SLP, el análisis de la SG no correspondió al de un objetivo primario. Mientras que el análisis de la SLP se realizó con el número total de eventos calculados, el análisis final que se presentó de la SG se realizó solo con la mitad del número de eventos de muerte calculados. Los investigadores planearon realizar un análisis interino de los datos de la SG al mismo tiempo en que se realizaría el análisis único de la SLP, y el análisis final de la SG se realizaría después de que hubieran ocurrido aproximadamente 632 muertes. Pero, luego, los investigadores describieron en su protocolo que realizarían análisis interinos adicionales hasta que alguno de ellos tenga un valor de significancia que cruzara el límite de interrupción (función pre-especificada de Lan-DeMets utilizando los límites de finalización de O'Brien-Fleming *boundary stopping rule*), para declarar la efectividad de trastuzumab emtansina, aunque también reportarían el análisis final cuando tuvieran el número total de eventos de

muerte. Es decir, no se manifestó *a priori* el número de análisis interinos que se harían, ni tampoco se indicaron sus respectivos valores de significancia de p específicos. Se debe tener en cuenta que el grado de transparencia con que se determinen los métodos para la recolección y análisis de los datos, guarda relación directa con la extensión con la que se minimiza el error sistemático durante todas las fases del estudio; con el objetivo de asegurar la validez interna de un estudio. Además, han trascurrido aproximadamente 5 años desde la publicación del estudio EMILIA, y hasta el momento no está disponible el análisis final de la SG que los investigadores manifestaron realizar.

Pero, aparte de estos problemas, el aparente beneficio sugerido del estudio EMILIA de cinco meses más de sobrevida con trastuzumab emtansina comparado con capecitabina + lapatinib, proviene de un estudio truncado que en base a un análisis prematuro estimó los efectos del tratamiento. Existe un alto riesgo de sobrestimar los efectos cuando un estudio es terminado antes de completar el número calculado de eventos necesarios y se realizan múltiples evaluaciones preliminares. La sobreestimación que ocurre en los ensayos que son interrumpidos tempranamente resulta en gran medida del error aleatorio. Esta sobreestimación ocurre incluso si se utilizan reglas de interrupción, que fueron concebidas para disminuir el error tipo I, aunque se dispone de varias reglas de interrupción con diferente nivel de rigurosidad en los valores de p para determinar la significancia. Esta sobreestimación del efecto del tratamiento en estudios interrumpidos ha sido sugerida mediante consideraciones teóricas (Pocock et al., 2005), simulaciones (Pocock et al., 1989) y evidencia empírica (Montori et al., 2005). El más reciente fue una revisión sistemática que comparó estudios truncados con estudios no truncados que evaluaban la misma pregunta de investigación, encontrando que en promedio los estudios truncados sobrestimaban el tamaño del efecto (Bassler et al., 2010). En el sistema GRADE, se considera que la evidencia que proviene de estudios truncados tiene limitaciones por tener alto riesgo de sesgo, por lo que se disminuye la calidad de la evidencia (Guyatt et al., 2011).

Para entender esta sobreestimación, imaginemos que se existen 1000 estudios para una misma pregunta de investigación y de tamaño muestral idéntico. A pesar de estas similitudes, los resultados a los que pueden llegar estos estudios van a variar entre ellos como resultado de las variaciones que existen entre los estudios (i.e. los métodos para la recolección y análisis de los datos), es lo que se denomina la distribución aleatoria de los resultados. Los estudios truncados, pertenecen a los ensayos que tienden a sobrestimar el tamaño del efecto y se distribuyen en el extremo superior de la distribución aleatoria de los resultados, mientras que los ECA no truncados tienden ligeramente a infra estimar los efectos. La sobreestimación de los ECA truncados es el resultado en gran medida del error aleatorio. Si los estudios truncados continuaran hasta alcanzar el número de eventos calculados, entonces debido a lo que Pocock describe como la “regresión a la verdad” (Pocock et al., 1999) tales estudios aun producirían sobrestimaciones de los efectos, pero esas sobrestimaciones serían más pequeñas que

aquellas observadas cuando se interrumpió tempranamente el estudio y estarían más cerca del valor real del tamaño del efecto.

El estudio de Bassler et al (Bassler et al., 2010) mostró que en promedio la tasa de RR de los ECAs truncados sobre los ECAs no truncados fue 0.7, significando que los ECA truncados sobreestimaban el efecto en casi el 30% del valor real calculado por los ECA no truncados. Asimismo, tal como se dijo previamente, la inclusión de reglas de interrupción en los análisis no previene esta sobrestimación. En el modelo multivariable que realizó Bassler et al, el empleo de una regla de interrupción no mostró ser significativa para la diferencia en el tamaño del efecto. En cambio, el tamaño del número de eventos mostró una relación inversa con el tamaño de la sobrestimación del efecto. Así, ocurrieron sobrestimaciones grandes (razón del RR, 0.65; IC95%,0.56-0.77; $P<0.001$) en ensayos truncados terminados con un número de eventos 200 y 500. Mientras que los estudios terminados con más de 500 eventos, condujeron a sobrestimaciones moderadas (razón del RR, 0.88; IC 95%, 0.80-0.96; $P=0.003$). En el caso del estudio EMILA, la sobreestimación implica que la reducción de muerte con trastuzumab emtansina del 32% del estudio EMILIA (HR: 0.68 IC 95%: 0.55 - 0.85), se traduciría en una ínfima o ninguna diferencia respecto al régimen de capecitabina con lapatinib (probable HR de un estudio no truncado: 0.97 IC 95% 0.78 - 1.21). El estudio EMILIA fue interrumpido con 331 eventos de muerte, un número muy alejado al planeado ($n=632$). El potencial beneficio que muestra tener trastuzumab emtansina en el estudio EMILIA es incierto debido a que procede de un estudio truncado que tiene alto riesgo de estar sobrestimado, y al ser modesto este beneficio es aún más incierto. Basar la eficacia de un nuevo medicamento en un solo estudio que además fue terminado precozmente tiene importantes implicancias. Se acorta el tiempo para la observación de los efectos de daño que puede tomar tiempo en aparecer pero que pueden ser fatales, los médicos y pacientes no pueden hacer un balance adecuado de los beneficios y daños debido a que el probable beneficio está sobrestimado. También representa una oportunidad perdida para generar evidencia más precisa y de mayor calidad acerca de los beneficios y los daños. Los pacientes necesitan de datos precisos y válidos en desenlaces importantes desde la perspectiva del paciente como la sobrevida, tanto en los beneficios y riesgos, y así tomar decisiones sobre el tratamiento.

Otro aspecto importante en el desarrollo y presentación de este estudio es la ausencia de un gráfico que explique el flujo de pacientes en ambos grupos hasta el segundo análisis interino de la SG, el cual si se ofreció solo para el primer análisis interino de la SG. Cuando se realizó el primer análisis interino en el grupo de trastuzumab habían fallecido 94 pacientes y 35 pacientes se retiraron del estudio, lo que significaba que 366 pacientes permanecían en observación en este brazo $[495-(94+35)=366]$. En el brazo de capecitabina, habían fallecido 129 pacientes y 51 pacientes abandonaron el estudio, entonces en este grupo eran 316 pacientes que permanecían bajo seguimiento $[496-(129+51)]$. Después de seis meses del primer análisis, y con solo la mitad de las muertes

proyectadas (331 muertes) los investigadores decidieron realizar un segundo análisis interino. Sin embargo, para este análisis los autores no brindaron la información del flujo de los pacientes hasta ese punto temporal. Esta información es importante porque podría entenderse por qué con tan poco tiempo transcurrido y no habiendo completado el número de muertes calculado se decidió realizar el segundo análisis interino. Con esta información se aclararían las razones, de por qué habiendo 682 pacientes en observación y 128 fallecidos, se censuraron a casi el 80% de la población en observación después del primer análisis interino (n=544). Tales motivos de censura podrían deberse a pérdidas del seguimiento, abandono de estudio por decisión del paciente o el médico tratante, u otras razones.

Una diferencia en la proporción de los diferentes motivos de pérdidas de seguimiento de los pacientes entre los grupos es de preocupación si uno de dichos motivos con diferente proporción afecta el desenlace de interés, como la decisión del médico de retirar a un paciente. Por ejemplo, si los participantes con curso clínico pobre y con peores factores de pronóstico son retirados del estudio por decisión del médico tratante, y esto sucede principalmente en el grupo de trastuzumab emtansina, entonces el estimado del efecto estará sesgado a favor de este grupo. No olvidemos que este estudio fue abierto, lo que significa que los investigadores tienen completo conocimiento del tratamiento que reciben los participantes y aparte de eso, manifestaron que realizarían análisis interinos adicionales sin precisar el número de ellos. Esta falta de transparencia aumenta la incertidumbre del número de inspecciones de la información que los investigadores pudieron haber hecho con el objetivo de encontrar alguna diferencia entre los grupos.

Por otro lado, uno de los roles principales de los DMC es garantizar la seguridad de los pacientes cuando se prueba un medicamento, pero en el estudio EMILIA los investigadores decidieron sin una justificación relevante discontinuar tanto al DMC como al comité de evaluación cardiaca (CRC), encargado de revisar todos los casos potenciales de disfunción ventricular sistólica asociados con el uso de trastuzumab emtansina, después del primer análisis interino de la SG. Pero, es aceptado de manera general que un rol importante de los DMC es proteger a los participantes del estudio de la exposición a una terapia inadecuada o dañina (DSMB 1997). Las funciones de los DMC no se limitan únicamente al monitoreo estadístico de la información que se va acumulando (Hawkins et al., 1991), sino que el DMC es responsable de monitorear el estudio en progreso por la seguridad y asegurar que exista evidencia convincente del beneficio del tratamiento bajo investigación (Wittes et al., 1993). Incluso, algunos sugieren funciones como la revisión de los análisis interinos (Simon et al., 1994). Debemos tener en cuenta que después de la interrupción de las actividades del DMC y del CRC, el estudio continuó un promedio de seis meses más hasta que se realizó el segundo análisis interino. Al no existir más un DMC ni un CRC en este periodo, existe un alto riesgo de información que pudiera haber afectado en número de los eventos

dañinos incluyendo los de disfunción cardíaca sistólica. Este tipo de sesgo es frecuente en estudios abiertos y que son financiados por el fabricante del medicamento en evaluación. En un estudio en que se evalúa un nuevo medicamento es imprescindible garantizar la seguridad del paciente e integridad del estudio y que los riesgos al paciente sean razonables en relación a los beneficios anticipados (Fisher et al., 2001 y Smith et al., 1997). Considerando que el estudio fue abierto, la ausencia de comités independientes genera importantes dudas que no pueden ser resueltas con la información brindada en el artículo sobre la integridad de estudio, restando la validez de los resultados y la confianza en ellos.

Otro problema importante del estudio EMILIA es la falta de implementación de medidas de evaluación de la adherencia y cumplimiento de la medicación asignada. Siendo un estudio abierto y con vías de administración diferentes entre ambos grupos (trastuzumab emtansina por vía endovenosa, lapatinib y capecitabina por vía oral), tales medidas hubieran permitido corregir a tiempo alguna irregularidad en la administración de ambos regímenes. Además, tal como se recoge de la publicación del estudio EMILIA, que los pacientes asignados al grupo control se auto-administraron lapatinib y capecitabina, ambos por vía oral. En principio, este estudio tiene un alto riesgo de falta de cumplimiento del tratamiento asignado por ser abierto y tener diferentes formas de administración que podrían afectar los resultados. El conocimiento de los pacientes de saber el tratamiento que estaban recibiendo podría haber afectado su cumplimiento, pudiendo ser sub-óptimo por creer que no les beneficiaría. Asimismo, los investigadores podrían tener mayor vigilancia del cumplimiento de la medicación en el grupo de la medicación nueva que se está evaluando. La implementación de medidas de evaluación del cumplimiento de la medicación hubiera sido muy importante para corregir la afectación de este factor en la conducción del estudio.

Aunque en el estudio EMILIA el grupo control no se ajusta directamente al comparador de la pregunta PICO de esta evaluación, es el estudio que brinda la mejor evidencia respecto a la comparación de trastuzumab emtansina con capecitabina en la población de interés. Algunas instituciones han adoptado el régimen combinado de lapatinib con capecitabina debido a que la adición de lapatinib a capecitabina aumenta la SLP, pero sin ningún efecto en la supervivencia global. Cameron et al., 2010 publicaron el análisis final de un ECA de fase III en mujeres con cáncer de mama avanzado HER 2 positivo y que progresaron con regímenes que incluyeron antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Se aleatorizaron 339 pacientes a recibir capecitabina + lapatinib o monoterapia. La mediana de la SG fue de 17.3 meses para el grupo con la combinación, y 14.9 meses para el brazo con monoterapia (HR= 0.87; IC 95% 0.71-1.08; p = 0.210). Es decir, en términos de la SG, el tratamiento con capecitabina no es diferente a la combinación de capecitabina con lapatinib, por lo que podríamos tener confianza que, aunque el comparador no es el estipulado, no existe ningún beneficio en desenlaces clínicamente

relevantes que ofrezcan un beneficio perceptible para el paciente, como la supervivencia global o la calidad de vida.

Respecto a los efectos de daño, se observó que la diferencia en la incidencia de eventos adversos serios entre ambas intervenciones fue mínima. Trastuzumab emtansina causó eventos adversos serios en el 15.5%; mientras que con el régimen combinado de capecitabina + lapatinib la incidencia fue 18%. La diarrea y la eritrodisestesia palmar fueron los eventos adversos de grado de severidad 3 o 4, más frecuentemente reportados en el grupo lapatinib + capecitabina, afectando al 20.7% y 16.4% de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos de grado de severidad 3 o 4 más frecuentemente reportados con trastuzumab emtansina fueron la plaquetopenia (12.9%) e hipertransaminemia (7.2%). Aunque los investigadores afirmaron que fueron pocos pacientes los que descontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso en el grupo de trastuzumab emtansina en comparación con el grupo de lapatinib + capecitabina (5.9% y 17% de los pacientes, respectivamente), debemos recordar que los investigadores no han adjuntado la información del flujo de pacientes hasta el segundo análisis interino en el que se puedan detallar las suspensiones por eventos adversos en ambos grupos, además que se retiraron a los comités independientes de la revisión de la seguridad de los pacientes (DMC y el de evaluaciones de daños cardiacos) seis meses antes de culminar el estudio. Estas limitaciones importantes disminuyen la confianza de los resultados presentados respecto a los efectos adversos de trastuzumab emtansina, considerando que tanto la revisión independiente y el tiempo de seguimiento son relevantes para la observación de los efectos adversos de un medicamento en evaluación. Finalmente, a pesar de haber incluido la medición de aspectos relacionados con los síntomas de la enfermedad y reportados por los pacientes, el carácter abierto del estudio disminuye la confianza en sus resultados.

VI. CONCLUSIONES

- El estudio EMILIA fue un ECA de fase III abierto y culminado precozmente (i.e. truncado) que comparó trastuzumab emtansina con lapatinib + capecitabina. Aunque en el estudio EMILIA el grupo control no se ajusta directamente al comparador de la pregunta PICO de esta evaluación, es el estudio que brinda la mejor evidencia respecto a la comparación de trastuzumab emtansina con capecitabina en la población de interés. El único ECA de fase III que ha evaluado el efecto de la adición de lapatinib al tratamiento con capecitabina en comparación a capecitabina sola no mostro ningún beneficio en términos de la SG. Por lo que podemos decir, que, en términos de la SG, el tratamiento con capecitabina no es diferente a la combinación de capecitabina con lapatinib.
- Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, y en base a un análisis interino con solo la mitad de eventos de muerte calculados, los investigadores del estudio EMILIA proclamaron la eficacia de trastuzumab emtansina sobre lapatinib + capecitabina. (HR de progresión de enfermedad: 0.65; IC 95% 0.55-0.77 y la mediana de la SG de trastuzumab emtansina: 30.9 meses vs. 25.1 meses para lapatinib + capecitabina, HR de muerte: 0.68; IC 95% 0.55-0.85).
- Existe un alto riesgo de sobrestimar los efectos cuando un estudio es terminado tempranamente. La sobreestimación resulta en gran medida del error aleatorio. Si los estudios truncados continuaran hasta alcanzar el número de eventos calculados, entonces debido a lo que Pocock describe como la “regresión a la verdad” tales estudios aun producirían sobrestimaciones de los efectos, pero esas sobrestimaciones serían más pequeñas que aquellas observadas cuando se interrumpieron tempranamente.
- En promedio se ha calculado que los ECA truncados sobreestimaban el efecto en casi el 30% del valor real calculado por los ECA no truncados. Esta sobreestimación implica que la reducción de muerte con trastuzumab emtansina del 32% del estudio EMILIA (HR: 0.68 IC 95%: 0.55 - 0.85), se traduciría en ninguna diferencia respecto al régimen de capecitabina con lapatinib (probable HR de un estudio no truncado: 0.97 IC 95% 0.78 - 1.21)
- Los investigadores no brindaron información del flujo de los pacientes hasta el punto temporal del segundo análisis interino. Con esta información se aclararían las razones, de por qué habiendo 682 pacientes en observación y 128 nuevos fallecimientos, se censuraron a casi el 80% de la población en observación después del primer análisis interino (n=544).
- En el estudio EMILIA los investigadores decidieron sin una justificación relevante descontinuar tanto al DMC como al comité de evaluación cardiaca (CRC),

encargado de revisar todos los casos potenciales de disfunción ventricular sistólica asociados con el uso de trastuzumab emtansina, después del primer análisis interino de la SG. Al no existir más estos comités independientes en los seis meses posteriores en que continuó el estudio y considerando que fue abierto, se pierde la confianza de haber preservado la integridad del estudio, así como un existe un alto riesgo de no haber cuantificado adecuadamente los eventos dañinos incluyendo los de disfunción cardíaca sistólica.

- Otro problema importante del estudio EMILIA es la falta de implementación de medidas de evaluación de la adherencia y cumplimiento de la medicación asignada. El conocimiento de los pacientes de saber el tratamiento que estaban recibiendo podría haber afectado su cumplimiento, pudiendo ser sub-óptimo por creer que no la beneficiaría. Asimismo, los investigadores podrían tener mayor vigilancia del cumplimiento de la medicación en el grupo de la medicación nueva que se está evaluando.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de trastuzumab emtansina en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER 2 y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber finalizado el uso de trastuzumab, a título adyuvante o como tratamiento de primera línea par enfermedad metastásica.

VII. RECOMENDACIONES

Se mencionan en las GPC encontradas otras alternativas de tratamiento que podrían ser de beneficio para los pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo que progresaron durante el uso de trastuzumab como adyuvancia o como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010 Mar 24; 303(12):1180-7.
2. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2016 Dec 5.
4. DSMB. Issues in clinical trials management: stop, look, and listen: interim analysis and the data and safety monitoring board (DSMB). *Research Nurse* 1997; 3:10–14, 16–18.
5. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
6. Fisher MR, Roecker EB, DeMets DL. The role of an independent statistical analysis center in the Industry-Modified National Institutes of Health Model. *Drug Information Journal* 2001; 35:115–29.
7. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1; 32(19):2078-99.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407-15
9. Hawkins BS. Data monitoring committees for multicenter clinical trials sponsored by the National Institutes of Health. I. Roles and membership of data monitoring committees for trials sponsored by the National Eye Institute. *Control Clin Trials* 1991; 12:424–37.
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/csr/>

1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016

11. INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos Epidemiológicos. Cuadros Estadísticos 2000-2014. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
12. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, et al; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun; 15(7):689-99.
13. Mass RD, Press MF, Anderson S et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6:240 –246.
14. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005; 294:2203e9.
15. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1 [Internet]. 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
16. NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline. Published: 23 February 2009. Updated July 2014. nice.org.uk/guidance/cg81
17. NICE. Final appraisal determination. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. December 2015.
18. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials* 1989; 10(four Suppl): 209Se21S.
19. Pocock S and White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943–944.
20. Simon R. Some practical aspects of the interim monitoring of clinical trials. *Stat Med* 1994; 13:1401–9.
21. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177–182.

22. Smith MA, Ungerleider RS, Korn EL, Rubinstein L, Simon R. Role of independent data-monitoring committees in randomized clinical trials sponsored by the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1997; 15:2736–43.
23. Sundquist M, Eriksson Z, Tejler G, Brudin L. Trends in survival in metastatic breast. *Cancer Eur J Cancer* 2010; 8(3): 191. Abstract 453.
24. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013; 119:1140.
25. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8; 367(19):1783-91.
26. Wittes J. Behind closed doors: the data monitoring board in randomized clinical trials. *Stat Med* 1993; 12:419–24.
27. Wolff AC, Hammond ME, and Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997–4013.