



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-TRASTUZUMAB-EMTANSINA/V1/10072015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab emtansina (Kadcyla<sup>®</sup>)

Fecha de publicación: 27 de julio de 2015

El cáncer de mama es el tumor que con mayor frecuencia se diagnostica en la mujer. En España supone algo más de 25.000 casos nuevos todos los años. A 5 años es la enfermedad tumoral de mayor prevalencia en nuestro país (1). En la mayoría de los casos el diagnóstico de la enfermedad se hace cuando ésta está localizada y es posible un tratamiento curativo. No obstante y a pesar de los avances realizados en los últimos años, unas 6.000 mujeres mueren en España anualmente debido a la progresión metastásica de la enfermedad (1). Gracias al desarrollo terapéutico de los últimos años, en torno a un 20-30% de las mujeres con tumores en estadios avanzados tiene una supervivencia superior a los 5 años (2,3).

Aproximadamente entre un 15-20% de los tumores sobreexpresan HER-2, aspecto que confiere al tumor una peor evolución en ausencia de terapia dirigida anti-Her2 (4).

Uno de los avances terapéuticos más importantes en el tratamiento de este subtipo tumoral ha sido el desarrollo de fármacos con actividad anti-Her-2. En la actualidad están aprobados los siguientes fármacos con esta acción:

- Trastuzumab: anticuerpo monoclonal IgG anti-Her-2 que ha demostrado actividad antitumoral solo y asociado a tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia, en el tratamiento del cáncer de mama tanto en estadios precoces (como terapia adyuvante o neoadyuvante) como en la enfermedad avanzada en líneas precoces y avanzadas de tratamiento.
- Lapatinib: fármaco inhibidor de la actividad tirosina-kinasa presente en el dominio citoplasmático de Her-1/Her-2. Está indicado en terapia de combinación en el tratamiento de la enfermedad metastásica, tras haber recibido previamente tratamiento con trastuzumab.
- Pertuzumab: anticuerpo monoclonal IgG anti Her-2, que actúa fundamentalmente evitando la formación de heterodímeros dependientes de ligando Her2/Her1, HER3 y HER4. Está indicado, en combinación con trastuzumab y quimioterapia, en el tratamiento de primera línea de la enfermedad diseminada.
- Por último, en aquellos casos de enfermedad avanzada previamente tratada con terapia anti-Her-2 y receptores hormonales negativos una opción terapéutica aprobada es la combinación de lapatinib y trastuzumab.

En España, al igual que en el resto de nuestro entorno, el tratamiento del cáncer de mama Her2+ en estadio precoz se realiza con la combinación de quimioterapia y trastuzumab, administrándose este último durante 1 año. En el caso de la enfermedad metastásica o irrecable Her2+, en la primera línea de tratamiento suele emplearse la combinación de quimioterapia con trastuzumab (con la adición de pertuzumab desde su reciente aprobación). En casos seleccionados puede plantearse también la combinación de hormonoterapia con una terapia anti-Her2. En la segunda línea de tratamiento pueden plantearse diversas combinaciones de quimioterapia y terapias anti-Her2.

## TRASTUZUMAB EMTANSINA (KADCYLA<sup>®</sup>)

Trastuzumab emtansina está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama Her2 positivo localmente avanzado irrecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

La dosis recomendada de trastuzumab emtansina es 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada tres semanas (ciclos de 21 días), manteniendo el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (5).

### Farmacología

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un anticuerpo conjugado entre trastuzumab y quimioterapia (DM1). Se trata por tanto de la unión covalente entre trastuzumab, un anticuerpo IgG1 humanizado anti-Her-2 y DM1, un citotóxico inhibidor de microtúbulo derivado de la maytansina, un macrólido que puede aislarse de las plantas del género *Maytenus*.

Las propiedades farmacodinámicas del conjugado T-DM1 se han comparado con trastuzumab no conjugado, encontrándose una afinidad por su ligando (Her-2) similar entre ambos. Por el contrario, se han descrito algunas diferencias en modelos *in vitro*, como son: una mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) y una mayor actividad antiproliferativa y citotóxica para el conjugado. En líneas celulares resistentes a tratamiento con trastuzumab (KPL-4, HCC1954, BT-474EEI) T-DM1 también ha demostrado capacidad antiproliferativa.

Desde el punto de vista farmacocinético, el aclaramiento del fármaco es independiente de la dosis y de la expresión Her-2 del tumor. El tiempo de vida media en humanos se estima en 4 días aproximadamente.

El fármaco se elimina fundamentalmente por vía hepática y a través de heces, siendo mínima la eliminación a través de orina (5-8%). Estudios *in vitro* sugieren que DM1 no induce, ni inhibe el citocromo P-450, aunque sí que se le ha descrito una acción inhibitoria débil del CYP3A4. DM1 parece ser sustrato, pero no un inhibidor, de glicoproteína P.

Existen pocos datos, pero parece que no existen interacciones con fármacos que actúan sobre transportadores renales como OAT1 y OAT3, OCT2 (probenecid, quinidina o cimetidina) (5).

### Eficacia

En una cohorte de 24 pacientes tratada con un esquema cada tres semanas la tasa de respuestas objetivas fue del 21% (5/24) [Estudio tdm3569g; (6)]. De estas cinco respuestas, cuatro ocurrieron con una dosis de 3,6 mg/Kg. La mediana de duración de la respuesta fue de 10,5 meses. Siete pacientes tuvieron una estabilización mayor de 6 meses. Dos de estas siete pacientes que completaron el estudio se transfirieron al estudio de extensión TDM4259g. En este estudio se observó respuesta en 13/28 pacientes incluidas y la duración de la misma fue de 18,6 meses (6).

El estudio fase II TDM4258g, con 112 pacientes que habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab y fueron tratados con esquema trisemanal a dosis de 3,6 mg/kg, confirmó la actividad del fármaco y una buena tolerabilidad, ya que sólo se redujo la dosis

en 3 pacientes. Esta dosis y el esquema de tratamiento fueron seleccionados para los estudios fase III (TDM4370g/BO21977).

En otro estudio Fase II [TDM4374g (6)] se incluyeron pacientes muy pretratadas (mediana de 7 (3-17) líneas previas para enfermedad metastásica). Todos los pacientes, excepto uno, habían recibido tratamiento con trastuzumab, lapatinib, capecitabina, antraciclinas, taxanos y en torno a la mitad de ellas, tratamiento hormonal. El 66% había progresado a tratamiento con trastuzumab y lapatinib. En este estudio, la tasa de respuestas objetivas evaluadas por un comité independiente (IRC, por sus siglas en inglés) fue del 32,6%.

En primera línea de tratamiento existen datos del estudio Fase II TDM4450g/BO21976 (6). En este, se incluyeron 137 pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab para enfermedad avanzada (aunque el 22% habían recibido trastuzumab en tratamiento (neo y/o adyuvante) y se aleatorizaron a recibir tratamiento con docetaxel y trastuzumab o T-DM1. La mediana de número de ciclos administrados de T-DM1 fue de 16 y la duración de tratamiento de 10,4 meses. Para el brazo de docetaxel + trastuzumab la mediana de duración de tratamiento fue de 8,1 meses. La tasa de respuesta objetiva fue discretamente superior para T-DM1 (58% vs. 64,2%) si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### Estudio pivotal

El estudio pivotal es el ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico TDM4370g/BO21977, llamado estudio “EMILIA” (6,7).

En este estudio se incluyeron pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de Her-2, metastásicas o localmente irsecables, que habían progresado a tratamiento con al menos trastuzumab y un taxano, aunque podían haberse administrado en combinación con otros agentes indicados en cualquiera de los escenarios terapéuticos para el cáncer de mama (neo/adyuvancia/avanzada).

La progresión de la enfermedad debía haber ocurrido durante o después del tratamiento más reciente para la enfermedad avanzada o bien dentro de los 6 meses de haber completado el tratamiento adyuvante. Fueron elegibles tanto pacientes con enfermedad medible como no medible. El resto de los criterios principales de inclusión del estudio fueron: FEVI > 50% por ECO o MUGA y ECOG 0-1. Los criterios de exclusión más destacables fueron: neuropatía severa previa (G>3 NCI CTCAE), afectación metastásica localizada sólo en SNC, o que las metástasis en SNC fueran sintomáticas y precisaran de tratamiento.

Con respecto a los esquemas de tratamiento comparados, el brazo considerado control o estándar fue lapatinib 1250 mg/día única toma vía oral continua junto a capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> repartidos en dos tomas durante 14 días en ciclos de 21 días. El brazo experimental fue trastuzumab emtansina 3,6 mg/kg intravenoso administrado cada 21 días.

El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Como co-variables primarias preestablecidas en el estudio se especificaron la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), establecida bajo la revisión de un comité independiente y considerando criterios RECIST como método de evaluación de respuesta/progresión (versión Therasse, 2000).

Como variables secundarias se incluyeron la respuesta objetiva del tumor, determinada por un comité asesor independiente (se incluyeron en este análisis sólo los pacientes con enfermedad medible), tiempo hasta el fallo de tratamiento (TTF) (en el caso de combinación lapatinib-capecitabina se consideraba suspensión sólo si se suspendían los dos fármacos), tiempo a la progresión de los

síntomas (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de una disminución de  $\geq 5$  puntos con respecto al nivel basal obtenido en los cuestionarios de calidad de vida FACT-B TOI-PFB). El TOI-PFB es un subtipo de test perteneciente al FACT-B que incluye evaluación funcional y física específicamente para cáncer de mama.

El tamaño muestral se determinó en función de la co-variable primaria, SG, con una estimación de al menos 632 eventos para poder detectar un HR de 0,8 y se estableció en 980 pacientes.

La aleatorización se llevó a cabo 1:1, teniendo en cuenta los siguientes criterios de estratificación: área geográfica, número de regímenes de quimioterapia previos (0-1 vs. >1) y afectación metastásica visceral.

#### *Resultados*

Se realizó un screening en 1474 pacientes de los que 991 fueron elegibles, en 213 centros de 26 países. El periodo de inclusión abarcó desde febrero de 2009 hasta octubre de 2011. 496 pacientes recibieron tratamiento con lapatinib y capecitabina, y 495 pacientes fueron tratadas con T-DM1.

Con respecto a las características de los pacientes incluidos en el estudio, el rango de edad fue muy amplio, desde los 25 a los 84 años, con afectación visceral en un 68% de los casos y expresión de receptores hormonales en más de un 50% de los casos. En relación con el tratamiento recibido, la totalidad de los pacientes habían recibido trastuzumab (el 16% sólo para la enfermedad no metastásica). Respecto a los regímenes previos de quimioterapia, el 61% había recibido uno o ninguno para la enfermedad avanzada (la mayoría había recibido una línea de quimioterapia previa). El 39% restante había recibido más de una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

Con respecto a los resultados en SLP, con un 53,5% y un 61,3% de eventos para el brazo de trastuzumab emtansina y la combinación de lapatinib y capecitabina respectivamente (>100% de eventos totales requeridos) se observó una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte del 35% (HR 0,65; IC95% 0,59-0,77) para los pacientes tratados con trastuzumab emtansina respecto a la combinación lapatinib y capecitabina, con unas medianas de SLP de 9,6 y 6,4 meses, respectivamente. El análisis de SLP llevado a cabo según adjudicación del investigador, arrojó un resultado similar.

La supervivencia global fue evaluada en un 2º análisis intermedio (no planeado e introducido en el plan de análisis estadístico tras observarse una tendencia positiva en un análisis de la SG). Con un 30,1% y 36,7% de eventos para el grupo de trastuzumab emtansina y la combinación lapatinib y capecitabina respectivamente (52,4% de eventos totales requeridos), se observó una reducción del riesgo de muerte del 32% (HR 0,68 IC95% 0,55-0,85) con unas medianas de SG de 30,9 y 25,1 meses. La probabilidad de SG a 1 año fue del 85,2% (IC95%: 82-88,5) en la rama de T-DM1 y del 78,4% (IC95%: 74,6-82,3) en la rama de lapatinib más capecitabina, y la probabilidad de SG a 2 años fue del 64,7% (IC95%: 59,3-70,2), y del 51,8% (IC95%: 45,9- 57,7) respectivamente. Este resultado se consideró estadísticamente significativo y final por alcanzar el límite prefijado en el protocolo. La compañía deberá actualizar los datos de supervivencia (6).

Los resultados de las variables secundarias fueron igualmente a favor de T-DM1, con una mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) (43,6% vs 30,8% p=0,0002), una mayor duración de la respuesta (12,6 vs 6,5 meses), mayor tiempo hasta el fallo de tratamiento (TTF) (7,9 vs 5,8 p<0,0001), y un mayor tiempo a la progresión de los síntomas (7,1 vs 4,6 meses p=0,0121).

El beneficio observado para el tratamiento con trastuzumab emtansina fue respaldado por la mayoría de los análisis que se llevaron a cabo en los distintos subgrupos analizados para SLP y SG.

## Seguridad

Los datos de seguridad se fundamentan en la toxicidad publicada en los diferentes ensayos clínicos comunicados con información procedente de 882 pacientes tratados con T-DM1.

La mediana de la intensidad de la dosis administrada (dosis administrada / dosis total que se debiera haber administrado x100) en el estudio pivotal es del 99,9%, lo que indica que la necesidad de reducción de dosis ha sido anecdótica.

En general y según datos del estudio pivotal, la administración de TDM-1 fue mejor tolerada que la combinación de lapatinib-capecitabina. Así, los pacientes tratados con T-DM1 experimentaron menores porcentajes de efectos adversos (95,9% vs 97,7%) efectos adversos grado 3 o superior (40,8% vs 57%) efectos adversos graves (15,5% vs 18%) y efectos adversos que provocaron discontinuación y reducciones de dosis (5,9% vs 7,6% y 15,1% vs 18,9% respectivamente).

La toxicidad más frecuente con trastuzumab emtansina ( $\geq 25\%$ ) fue trombocitopenia, astenia, hipertransaminasemia, cefalea, mialgias, náuseas y estreñimiento. La mayoría de la toxicidad informada no fue severa (grados 1 ó 2). La toxicidad severa (grados 3-4) comunicada más frecuente ( $>2\%$ ) fue astenia, mialgias, trombocitopenia, hipopotasemia, hipertransaminasemia, anemia y neutropenia.

Los efectos adversos serios han sido muy poco frecuentes. Dentro de ellos los más comunes fueron: fiebre, trombocitopenia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, disnea y neumonitis. Se registraron 3 muertes (0,6%) en el estudio pivotal por otra causa diferente a la progresión de la enfermedad.

La disfunción ventricular se registró en un 2% de los pacientes. La mayoría de los casos fueron descensos asintomáticos (grados 1-2) de la FEVI. Un 0,3% de los casos fueron disfunciones severas.

El estudio pivotal incluyó pocos pacientes mayores de 65 años ( $n=64$ ). En ellos se observó un ligero incremento de la toxicidad: mayor toxicidad grado  $\geq 3$  (46,9% vs 39,9%), mayor tasa de efectos adversos graves (21,9% vs 14,6%), y mayor tasa de discontinuaciones debidas a toxicidad (12,5% vs 4,9%). No se ha observado mayor frecuencia de cardiotoxicidad, hemorragia o hepatotoxicidad. Únicamente 11 pacientes fueron mayores de 75 años.

Además, se analizaron datos de seguridad con T-DM1 en el subgrupo de pacientes que había recibido previamente tratamiento con pertuzumab, no observándose datos relevantes salvo una mayor tasa de reacciones adversas relacionadas con la infusión o hipersensibilidad (9,8% vs 3,9%).

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico los resultados observados en los estudios con trastuzumab emtansina son relevantes ya que se trata de una población con mal pronóstico y prevalente, que precisa de tratamientos activos. Hasta el momento, ninguna de las opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes pretratadas con trastuzumab había mostrado un impacto en supervivencia global. De hecho, el ensayo pivotal EMILIA es el primer estudio que muestra un aumento significativo de supervivencia global frente a una terapia anti-HER2 aprobada (lapatinib y capecitabina) en pacientes pre-tratadas con trastuzumab.

Respecto a los análisis por subgrupos, y teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas propias de los mismos, se observó un mayor beneficio en SLP para aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica ( $n=118$ ) y en aquellos pacientes con tumores receptor hormonal

negativo ( $n=426$ ). Por el contrario, no se observan diferencias estadísticamente significativas para el T-DM1 en aquellos pacientes que tienen enfermedad no medible ( $n=205$ ), edad  $\geq 65$  años ( $n=138$ ) y afectación no visceral ( $n=322$ ). Con respecto a este último subgrupo y estrato de la aleatorización (pacientes con afectación no visceral), un posterior re-análisis, en que se analizaron los datos de enfermedad visceral (sí/no), por un comité independiente con dos nuevas definiciones de afectación visceral, mostró beneficio tanto en SLP como en SG con una de las definiciones. Pese a estos dos nuevos re-análisis y a la teórica ausencia de plausibilidad biológica según el mecanismo de acción del fármaco como causa del resultado en este subgrupo, la interpretación del mismo podría plantear cierto grado de incertidumbre. Aún asumiendo este posible grado de desconocimiento, no resulta posible sacar conclusiones firmes del estudio EMILIA en relación al subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral.

En relación a los resultados de SG en los distintos subgrupos deben ser interpretados con mucha cautela debido al bajo número de eventos de cada uno de los subgrupos en el momento del análisis.

Recientemente se han comunicado los resultados de un nuevo estudio [Estudio TH3RESA (8)] en el que trastuzumab emtansina fue administrado a pacientes previamente tratados con 2 o más líneas con terapias anti-Her2. Los datos de este estudio fase III, comparado frente a un tratamiento de elección del investigador, parecen confirmar la actividad de trastuzumab emtansina en una población sin muchas opciones terapéuticas eficaces. Los resultados muestran un incremento de alrededor de 3 meses en SLP [mediana 6,2 meses (95% CI 5,59-6,87) vs 3,3 meses (2,89-4,14); (HR) 0,528 (0,422-0,661);  $p<0,0001$ ] para el grupo de pacientes tratados con trastuzumab-emtansina ( $n=404$ ) frente al grupo de pacientes tratados con el tratamiento de elección del investigador ( $n=198$ ). Los resultados de SG, si bien prometedores, no han conseguido mostrar una diferencia estadística vs el grupo control [HR 0,552 (95% CI 0,369-0,826);  $p=0,0034$ ] ya que el análisis intermedio llevado a cabo para supervivencia no alcanzó el límite prefijado de significación, por lo que habrá que esperar a los resultados definitivos de SG.

En este estudio, el estrato de aleatorización definido como pacientes sin enfermedad visceral ( $n=150$ ) mostró un resultado positivo en términos de SLP [HR 0,41 IC95% (0,26-0,64)].

Los resultados del estudio TH3RESA podrían apuntar que el tratamiento con trastuzumab emtansina en pacientes previamente expuestos a trastuzumab y lapatinib se convierta también en la terapia de elección en esta población. No obstante, este estudio se encuentra, a fecha de elaboración de este informe, en fase de revisión por parte de las Agencias Reguladoras.

Con la autorización de trastuzumab emtansina, el arsenal terapéutico dirigido frente a Her2 ha aumentado. Los pacientes disponen de varios tratamientos dirigidos frente a esta diana molecular, por lo que parece razonable establecer algunas recomendaciones en este sentido.

Así, a pacientes con enfermedad avanzada, sin tratamiento previo con terapia anti-Her2 para la enfermedad metastásica y sin presencia de contraindicaciones, debería ofrecérseles la posibilidad de ser tratadas en primer lugar con la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel (9-11).

Hasta la fecha, no hay evidencia para recomendar TDM1 en primera línea de cáncer de mama metastásico Her2+ en pacientes que no hayan recibido terapia previa anti-Her2 y que hayan recaído al tratamiento en adyuvancia en un período superior a los 6 meses.

Los pacientes previamente tratados con un anti-Her2 para la enfermedad avanzada, deberían recibir tratamiento con T-DM1 en segunda línea. En aquellas pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con trastuzumab en (neo)adyuvancia podría

plantearse la utilización de TDM1 en primera línea en el caso de progresión tumoral precoz (que ocurriese durante la adyuvancia o en los primeros 6 meses tras la finalización de la misma).

En aquellos casos en donde una paciente hubiese recibido tratamiento previo con trastuzumab ±pertuzumab en 1ª línea y una terapia anti-Her2 en 2ª línea diferente a trastuzumab-emtansina (trastuzumab o lapatinib), sería razonable ofrecer tratamiento con trastuzumab-emtansina.

Los pacientes con receptor estrogénico positivo (y ±RPg), en función de las características propias de cada paciente, podrían recibir en 1ª línea de tratamiento la combinación de un anti-Her2 y quimioterapia, o bien hormonoterapia +/- anti-Her2. Los datos del estudio CLEOPATRA, mostraron resultados positivos en pacientes ER+, tanto en SLP, como en SG (9,10) mientras que el estudio TAnDEM, sólo mostró un aumento en la SLP para los pacientes tratados con trastuzumab y anastrozol frente a anastrozol (12).

Por último, ante la ausencia de respuesta o progresión precoz de la enfermedad, se hace necesario la revisión y confirmación de la sobreexpresión de Her2 antes de continuar con alguna de estas terapias anti-Her2.

## CONCLUSIÓN

Trastuzumab emtansina ha demostrado ser más eficaz y probablemente más tolerable que la combinación de lapatinib-capecitabina en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER 2 positivo localmente avanzado irsecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación.

Los pacientes deben cumplir uno de los requisitos siguientes:

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

Por el contrario, no existen suficientes datos como para recomendar el uso de T-DM1 en primera línea de enfermedad avanzada Her2+, en pacientes en recaída al tratamiento en adyuvancia en un periodo superior a los 6 meses.

Por último, en la enfermedad refractaria a trastuzumab (tiempo a progresión menor de 6 meses) se debe confirmar la sobreexpresión de Her-2 (en la metástasis o en su defecto en el tumor primario).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Una vez realizado el análisis económico, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de trastuzumab-emtansina.*

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, (acceso noviembre 2014).
2. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The “El Álamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. Clin Transl Oncol 2006; 8(7):508-18.

3. Sant M, Allemani C, Berrino F, Coleman MP, Aareleid T, Chaplain G, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. Cancer. 2004 Feb 15;100(4):715-22.
4. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, 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 Nov 1;31(31):3997-4013.
5. Ficha Técnica de trastuzumab emtansina. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf) (acceso noviembre 2014).
6. Informe público de evaluación de trastuzumab emtansina. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002389/WC500158595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002389/WC500158595.pdf) (acceso noviembre 2014).
7. Verma S1, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
8. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun. Vol 15 (7): 689-999.
9. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366(2):109-19.
10. Informe publico de evaluación para Perjeta de la Agencia Europea del medicamento (EPAR). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002547/WC500141004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002547/WC500141004.pdf) (acceso noviembre 2014).
11. Informe de posicionamiento terapéutico de Perjeta. Disponible en : <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf> (acceso noviembre 2014).
12. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27 (33): 5529-5537.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia-Grupo de Medicamentos Oncológicos**

##### **Antonio González Martín**

Jefe de la Unidad de Oncología. MD Anderson International España.

##### **Juan R. de la Haba Rodríguez**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

##### **Andrés Redondo Sánchez**

Facultativo Especialista de Área de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.