

Kadcyla®

Trastuzumab emtansina

Julio de 2024

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Antineoplásico, conjugado de anticuerpo y fármaco.

Código ATC: L01FD03

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para concentrado para solución para infusión.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Trastuzumab emtansina

Forma farmacéutica:

Viales monodosis de 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para obtener 5 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Viales monodosis de 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para obtener 8 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Excipientes: Sacarosa, ácido succínico, hidróxido de sodio y polisorbato 20.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kadcyla, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico que han recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

Cáncer de mama temprano (CMT)

Kadcyla está indicado como monoterapia para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo, quienes presentan enfermedad residual invasiva después del tratamiento neoadyuvante con taxano y trastuzumab.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcyla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación *in situ* (ISH) o de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de la alternancia o el cambio entre Kadcyla y productos que son biosimilares pero a los que no se considera intercambiables. Así pues, es necesario considerar cuidadosamente el perfil beneficio-riesgo de la alternancia o el cambio.

Kadcyla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión i.v. (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Extravasación*).

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Se suspenderá Kadcyla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMI deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos, a no ser que se produzca una recidiva del cáncer o aparezca toxicidad incontrolable.

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Kadcyla, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificación de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyla, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2.

La dosis de Kadcyla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de reducir más la dosis	Suspender el tratamiento

Tabla 2 Pautas de modificación de la dosis de Kadcyla

Pautas para la modificación de la dosis en el CMI		
Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada	Grado 2-3 ($>3,0$ a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcyla hasta que la ALT alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender el tratamiento con Kadcyla.
Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada	Grado 2 ($>3,0$ a $\leq 5 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcyla hasta que la AST alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

	Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcylla hasta que la AST alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $>1,0$ a $\leq 2,0 \times$ LSN el día de tratamiento programado	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total alcance un valor $\leq 1 \times$ LSN, y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Bilirrubina total $>2 \times$ LSN en cualquier momento	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Hiperplasia regenerativa nodular	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla.
Trombocitopenia	Grado 2-3 el día de tratamiento programado (25.000 a $<75.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. Si el paciente requiere retrasar 2 veces el tratamiento debido a una trombocitopenia, se debe plantear la reducción de la dosis en un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento $<25.000/\text{mm}^3$	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel.
Disfunción del ventrículo izquierdo	FEVI $<45\%$	No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $<45\%$, suspender el tratamiento con Kadcylla.
	FEVI de 45% a $<50\%$ y disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI sigue siendo $<50\%$ y no se ha recuperado hasta alcanzar valores <10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla.
	FEVI de 45% a $<50\%$ y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
	FEVI $\geq 50\%$	Proseguir el tratamiento con Kadcylla.

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Insuficiencia cardíaca	ICC sintomática, DSVI de grado 3-4 o insuficiencia cardíaca de grado 3-4, o insuficiencia cardíaca de grado 2 acompañada de FEVI <45%	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar Kadcylla hasta la resolución hasta un grado ≤ 2 .
Toxicidad pulmonar	Neumopatía intersticial o neumonitis	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla.
Neumonitis relacionada con la radioterapia	Grado 2	Suspender Kadcylla si no se resuelve con tratamiento convencional.
	Grado 3-4	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM		
Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Aminotransferasa (AST o ALT) elevada	Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times \text{LSN}$)	Tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times \text{LSN}$)	No administrar Kadcylla hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>20 \times \text{LSN}$)	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times \text{LSN}$)	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times \text{LSN}$)	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>10 \times \text{LSN}$)	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
Lesión hepática inducida por fármacos	Aminotransferasas séricas $>3 \times \text{LSN}$ y bilirrubina total concomitante $>2 \times \text{LSN}$	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente).
Hiperplasia nodular regenerativa	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla.
Trombocitopenia	Grado 3 (25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1

		($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 4 ($< 25.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel.
Disfunción del ventrículo izquierdo	ICC sintomática	Suspender el tratamiento con Kadcylla.
	FEVI $< 40\%$	No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $< 40\%$, suspender el tratamiento con Kadcylla.
	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	No administrar Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla.
	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
	FEVI $> 45\%$	Proseguir el tratamiento con Kadcylla.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI o neumonitis)	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar Kadcylla hasta alcanzar un grado ≤ 2 .

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥ 65 años (v. 2.5.5 *Uso en geriatría*).

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcyla en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyla en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyla (v. 2.4 *Advertencias y precauciones - Advertencias y precauciones generales - Hepatotoxicidad*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla deben tener un estado tumoral HER2-positivo, evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Toxicidad pulmonar

En ensayos clínicos con Kadcyla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis, excepto en el caso de la neumonitis por radiación en el tratamiento adyuvante, en cuyo caso se debe suspender permanentemente Kadcyla en los casos de grado ≥ 3 o de grado 2 que no respondan al

tratamiento convencional (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis*).

Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcyła en ensayos clínicos (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyła en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcyła. En pacientes tratados con Kadcyła en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcyła. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*.

Kadcyła no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyła en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcyła. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá

permanentemente el tratamiento con Kadcylla si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes tratados con Kadcylla tienen mayor riesgo de desarrollar una disfunción del ventrículo izquierdo. Se han dado casos de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% en pacientes tratados con Kadcylla, por lo que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas de evaluación de la función cardíaca (ecocardiograma o ventriculografía isotópica [MUGA] antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo (por ejemplo, cada 3 meses).

En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI >10% respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcylla a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcylla en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcylla debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcylla debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales (v. 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcylla se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcyla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

En ensayos clínicos de Kadcyla se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/mm³), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/mm³) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcyla se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcyla se recomienda controlar la cifra de plaquetas. Se han notificado casos raros de trombocitopenia grave y prolongada (trombocitopenia de grado ≥ 3 con una duración superior a 90 días) con Kadcyla. En la mayoría de estos casos, los pacientes recibían concomitantemente trombopoyetina humana recombinante (rhTPO). No se ha estudiado el uso de Kadcyla en pacientes con una cifra de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyla hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). V. 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.*

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de Kadcyla se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyla se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos de Kadcyla se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se

observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. En el contexto de uso desde la autorización de comercialización, se han observado casos muy raros de lesión o necrosis epidérmica después de la extravasación. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcyła. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Kadcyła no influye o tiene una influencia desdeñable en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas notificadas como la fatiga, la cefalea, los mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, tiritona, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcyła y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcyła.

2.5.2 Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyła en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcyła.

El trastuzumab, un componente de Kadcyła, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcyła que inhibe los microtúbulos, sea teratígeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcyła a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyła, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcylla durante el parto.

2.5.3 Lactancia

Se ignora si Kadcylla se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcylla sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcylla, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

2.5.5 Uso en geriatría

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes ≥ 75 años.

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Cáncer de mama temprano

La seguridad de Kadcylla se ha evaluado en 740 pacientes con CMI en el estudio BO27938 KATHERINE. Las reacciones adversas registradas en el estudio KATHERINE (tabla 3) se enumeran por categoría del MedDRA de órganos y sistemas afectados. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 3 Reacciones adversas en pacientes tratados con Kadcylla en el estudio BO27938 (KATHERINE)

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcylla
---------------------------	----------

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Categoría de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 740	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 740	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	28,6	5,7	Muy frecuente
Anemia	10,1	1,1	Muy frecuente
Neutropenia	8,2	1,4	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	3,0	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimeo aumentado	5,5	0	Frecuente
Sequedad ocular	4,5	0	Frecuente
Visión borrosa	3,9	0	Frecuente
Conjuntivitis	3,5	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	41,6	0,5	Muy frecuente
Estreñimiento	16,9	0,1	Muy frecuente
Estomatitis	15,1	0,1	Muy frecuente
Vómitos	14,7	0,5	Muy frecuente
Sequedad de boca	13,5	0,1	Muy frecuente
Diarrea	12,3	0,8	Muy frecuente
Dolor abdominal	10,7	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	4,5	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	49,1	1,1	Muy frecuente
Pirexia	10,4	0	Muy frecuente
Escalofríos	5,3	0	Frecuente
Edema periférico	3,9	0	Frecuente
Astenia	0,4	0	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Hiperplasia regenerativa nodular	0,3	0,3	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Hipersensibilidad al fármaco	2,7	0,4	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	1,6	0	Frecuente
Neumonitis por radiación	1,6	0,3	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	10,4	0,4	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	32,6	1,6	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	8,2	0	Frecuente
Bilirrubina en sangre elevada	6,6	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	6,8	1,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	29,5	0,7	Muy frecuente
Artralgia	27,3	0,1	Muy frecuente
Mialgia	15,3	0,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,2	0	Muy frecuente
Neuropatía periférica	27,7	1,6	Muy frecuente
Mareo	9,5	0,1	Frecuente
Disgeusia	7,7	0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	13,6	0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	21,5	0	Muy frecuente
Tos	13,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	8,4	0,1	Frecuente
Neumonitis	0,9	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	7,0	0	Frecuente
Erupción	1,1	0	Frecuente

Trastornos vasculares			
Hemorragia	29,2	0,4*	Muy frecuente
Hipertensión	5,7	2,0	Frecuente

* Incluido un caso de hemorragia de grado 5.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el ensayo clínico BO27938 (KATHERINE).

Tabla 4 Alteraciones analíticas registradas en pacientes del estudio BO27938 (KATHERINE)

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticos			
Bilirrubina elevada	11	0	0
AST elevada	79	<1	0
ALT elevada	55	<1	0
Hematológicos			
Cifra de plaquetas reducida	51	4	2
Hemoglobina reducida	31	1	0
Cifra de neutrófilos reducida	24	1	0
Potasio			
Potasio reducido	26	2	<1

Cáncer de mama metastásico

La seguridad de Kadcyla se ha evaluado en 1.871 pacientes en ensayos clínicos. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 5) se enumeran por clase de órganos y sistemas afectados del MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes tratados con Kadcyla en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcyla
---------------------------	---------

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	23,0	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonitis	0,7	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente

Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcylla en el ensayo clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 6 Alteraciones analíticas en los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepáticos			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
AST elevada	98	8	<1
ALT elevada	82	5	<1
Hemáticos			
Cifra de plaquetas reducida	85	14	3
Hemoglobina reducida	63	54	1
Cifra de neutrófilos reducida	41	4	<1
Potasio			
Potasio reducido	35	3	<1

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente. Se han notificado casos de sobredosis con trastuzumab emtansina, la mayoría de ellos asociados a trombocitopenia; un caso fue mortal. En este caso, el paciente había recibido incorrectamente trastuzumab emtansina en dosis de 6 mg/kg y murió unas 3 semanas después de la sobredosis; no se determinó una causa de la muerte ni una relación causal con Kadcylla.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcyla en el ser humano. Los estudios del metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. *In vitro*, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcyla junto con inhibidores potentes del CYP3A.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

Kadcyla (trastuzumab emtansina) es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido contra HER2 que contiene trastuzumab —una IgG₁ anti-HER2 humanizada— unido covalentemente a DM1 —un derivado de la maitansina inhibidor de los microtúbulos— mediante el conector tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se refiere al complejo MCC-DM1. Con cada molécula de trastuzumab se conjugan por término medio 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación de DM1 con el trastuzumab confiere la selectividad del componente citotóxico por células tumorales con sobreexpresión de HER2, aumentando así la liberación intracelular de DM1 directamente en las células malignas. Después de unirse a HER2, trastuzumab emtansina experimenta una internalización mediada por el receptor y la ulterior degradación lisosómica, lo cual da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Kadcyla tiene los mecanismos de acción de trastuzumab y de DM1

- Trastuzumab emtansina, al igual que el trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular de HER2 (ECD), así como a receptores de Fcγ y al componente C1q del complemento. Además, Kadcyla, al igual que el trastuzumab, inhibe la liberación del dominio extracelular de HER2, inhibe la transmisión de señales a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K) y participa en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano con sobreexpresión de HER2.
- DM1, el componente citotóxico de Kadcyla, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, tanto DM1 como Kadcyla hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, lo que finalmente da lugar a la muerte celular apoptótica. Los resultados de ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es 20-200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.
- El conector MCC ha sido diseñado para limitar la liberación sistémica y aumentar la liberación dirigida de DM1, tal como demuestra la detección de concentraciones muy bajas de DM1 libre en el plasma.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Eficacia

Cáncer de mama temprano

El estudio KATHERINE (BO27938) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento, de 1.486 pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo con un tumor invasivo residual en la mama, los ganglios linfáticos, o ambos, después del tratamiento con un taxano y trastuzumab como parte de un esquema neoadyuvante antes de la inclusión en el ensayo. Los pacientes recibieron radioterapia, tratamiento hormonal, o ambos, concomitantemente con el tratamiento del estudio, conforme a las directrices locales. Se requerían muestras del tumor mamario para mostrar la sobreexpresión de HER2, definida como una puntuación 3+ en un análisis IHQ o un índice de amplificación $\geq 2,0$ en un análisis de ISH y determinada en un laboratorio central. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (en una proporción 1:1) a recibir trastuzumab o Kadcyla. La aleatorización se estratificó en función del estadio clínico en la presentación, la presencia o ausencia de receptores hormonales, el tratamiento preoperatorio dirigido contra HER2 (trastuzumab, trastuzumab junto con uno o más fármacos adicionales dirigidos contra HER2) y la presencia o ausencia de afectación ganglionar evaluada anatomopatológicamente después del tratamiento preoperatorio.

Kadcyla se administró por vía i.v. en dosis de 3,6 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 21 días. El trastuzumab se administró por vía i.v. en dosis de 6 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con Kadcyla o con trastuzumab durante un total de 14 ciclos a no ser que se produjera una recidiva del cáncer, la retirada del consentimiento o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que antes ocurriera). En el momento del análisis principal, la mediana de la duración del tratamiento era de 10 meses (intervalo: 1-12 meses) con Kadcyla y de 10 meses (intervalo: 1-13 meses) con el trastuzumab. Los pacientes que suspendieron el tratamiento con Kadcyla podían completar la duración de su tratamiento del estudio previsto hasta 14 ciclos de tratamiento dirigido contra HER2 con trastuzumab, si resultaba adecuado, teniendo en cuenta la toxicidad y el criterio del investigador.

La variable principal de valoración de la eficacia del estudio fue la supervivencia sin cáncer invasivo (SSCI). La SSCI se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de una recidiva homolateral del tumor de mama invasivo, la recidiva homolateral local o regional del cáncer de mama invasivo, la metástasis a distancia, el cáncer de mama invasivo contralateral o la muerte por cualquier causa. Otras variables de valoración fueron la SSCI que incluía un segundo cáncer no mamario primario, la supervivencia sin cáncer (SSC), la supervivencia global (SG) y el intervalo sin metástasis a distancia (ISMD).

Las características demográficas de los pacientes y las características iniciales del tumor estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de aproximadamente 49 años (intervalo: 23-80 años), el 72,8% de los pacientes eran blancos, el 8,7% eran asiáticos y el 2,7% eran negros. Todos los pacientes, salvo 5, eran mujeres. El 22,5% de los pacientes fueron incluidos en el estudio en América del Norte, el 54,2% en Europa y el 23,3% en el resto del mundo. Las características

pronósticas tumorales, que incluían la presencia o ausencia de receptores hormonales (presencia: 72,3%, ausencia: 27,7%), el estadio clínico en la presentación (inoperable: 25,3%, operable: 74,8%) y el estado de afectación ganglionar, determinado anatomopatológicamente, después del tratamiento preoperatorio (presencia de afectación ganglionar: 46,4%, ausencia de afectación ganglionar o no evaluada: 53,6%), fueron similares en los grupos del estudio.

La mayoría (76,9%) de los pacientes habían recibido un esquema quimioterápico neoadyuvante con una antraciclina. El 19,5% de los pacientes recibieron otro fármaco dirigido contra HER2 además del trastuzumab como componente del tratamiento neoadyuvante. El pertuzumab fue el segundo tratamiento en el 93,8% de los pacientes que recibieron un segundo fármaco neoadyuvante dirigido contra HER2.

En el momento del análisis principal, se observó una mejoría de importancia clínica y estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con los que recibieron el trastuzumab (HR = 0,50, IC 95% [0,39, 0,64], $p < 0,0001$), lo que corresponde a una reducción del 50% del riesgo de un evento de SSCI. Las estimaciones de las tasas de SSCI a los 3 años fueron del 88,3% en el grupo del trastuzumab emtansina frente al 77,0% en el grupo del trastuzumab. Véanse la tabla 7 y la figura 1.

El análisis descriptivo final de la SSCI y el segundo análisis provisional de la SG se llevaron a cabo en la población de análisis por intención de tratar (IDT) cuando se habían observado 385 eventos de SSCI. En ese momento, se habían observado 215 eventos de SG en la población de análisis IDT, con una mediana de duración del seguimiento de 101 meses.

En el análisis descriptivo final de la SSCI, el trastuzumab emtansina redujo el riesgo de un evento de SSCI en un 46 % en comparación con trastuzumab (HR no estratificado = 0,54; IC95%: 0,44-0,66). Las tasas estimadas de ausencia de eventos de SSCI a los 7 años fueron del 80,8 % (IC95%: 77,86, 83,78) frente al 67,1 % (IC95%: 63,49, 70,65) en los grupos de trastuzumab emtansina y trastuzumab, respectivamente (tabla 7). Los resultados de SSCI en el análisis descriptivo final de la SSCI fueron congruentes con los del análisis principal.

El segundo análisis provisional de la SG mostró una mejora estadísticamente significativa y de trascendencia clínica de la SG con el trastuzumab emtansina (reducción del 34 % en el riesgo de eventos de SG; HR no estratificado = 0,66, IC95%: 0,51, 0,87, $p = 0,0027$) en comparación con el trastuzumab. Se observó una mejora del 4,7 % en la tasa de SG a los 7 años en los pacientes tratados con trastuzumab emtansina (89,1 %) en comparación con los pacientes tratados con trastuzumab (84,4 %) (véase la Tabla 7 y la Figura 3).

Tabla 7 Resumen de la eficacia del estudio KATHERINE

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtansina N = 743
Variable principal de valoración		
Supervivencia sin cáncer invasivo (SSCI)¹		
N.º (%) de pacientes con el evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [IC 95%]	0,50 [0,39, 0,64]	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico [log-rank] no estratificada)	<0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años ² , % [IC 95%]	77,0 [73,78, 80,26]	88,3 [85,81, 90,72]
Variables secundarias de valoración³		
SSCI incluidos segundos cánceres primarios no mamarios¹		
N.º (%) de pacientes con el evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [IC 95%]	0,51 [0,40, 0,66]	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico no estratificada)	<0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años ² , % [IC 95%]	76,9 [73,65, 80,14]	87,7 [85,18, 90,18]
Supervivencia sin cáncer (SSC)¹		
N.º (%) de pacientes con el evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [IC 95%]	0,53 [0,41, 0,68]	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico no estratificada)	<0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años ² , % [IC 95%]	76,9 [73,65, 80,14]	87,4 [84,88, 89,93]
Supervivencia global (SG)^{3,4}		
N.º (%) de pacientes con el evento	126 (17,0 %)	89 (12,0 %)
HR [IC 95%]	0,66 [0,51, 0,87]	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico no estratificada)	0,0027	
Tasa de supervivencia a los 7 años ² , % [IC 95%]	84,4 [81,58, 87,16]	89,1 [86,71, 91,42]
Intervalo sin metástasis a distancia (ISMD)¹		
N.º (%) de pacientes con el evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [IC 95%]	0,60 [0,45, 0,79]	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico no estratificada)	0,0003	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años ² , % [IC 95%]	83,0 [80,10, 85,92]	89,7 [87,37, 92,01]

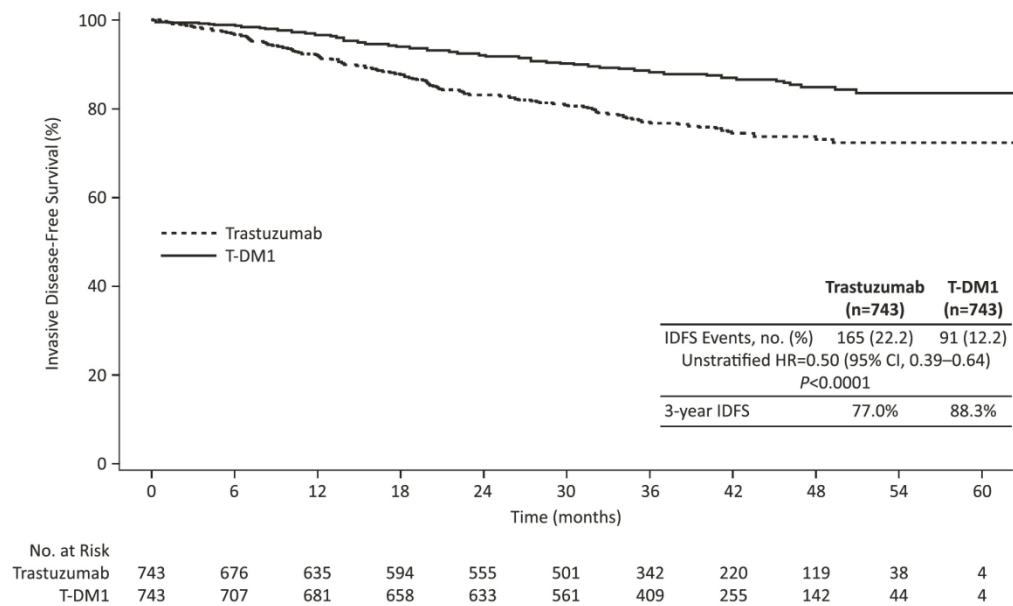
Clave de las abreviaturas (tabla 7): HR: *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos); IC: intervalos de confianza.

1. Datos procedentes del análisis principal. 2. La tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años y la tasa de supervivencia a los 7 años se obtuvieron a partir de estimaciones de Kaplan-Meier.

3.. Pruebas jerárquicas aplicadas para la SSCI y la SG

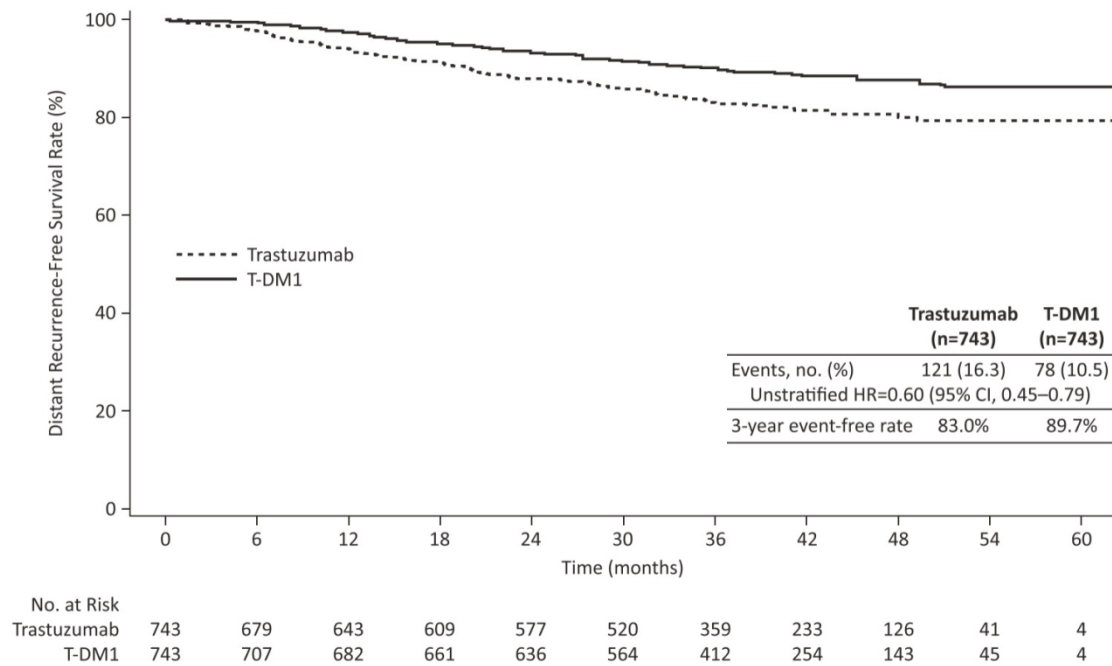
4. Datos procedentes del segundo análisis provisional.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer invasivo en el estudio KATHERINE



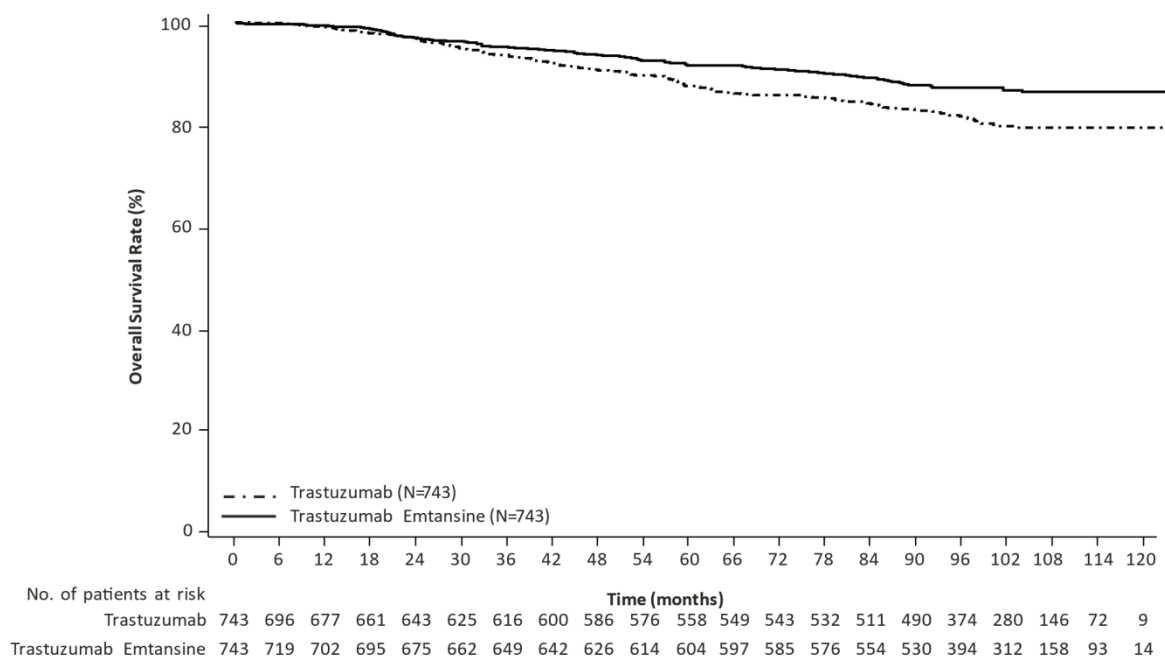
Invasive Disease-Free Survival: Supervivencia sin cáncer invasivo; IDFS Events, no.: Eventos de SSCI, n.º; HR unstratified: HR no estratificada; 3-year IDFS: SSCI a los 3 años; Time (months): Tiempo (meses); No. at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier del intervalo sin metástasis a distancia en el estudio KATHERINE



Distant Recurrence-Free Survival Rate: Tasa de supervivencia sin metástasis a distancia; Events, no.: Eventos, n.º; HR unstratified: HR no estratificada; 3-year event-free rate: Tasa sin eventos a los 3 años; Time (months): Tiempo (meses); No. at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier actualizada de la supervivencia global en el estudio KATHERINE



Overall Survival Rate (%): Tasa de supervivencia global (%); Trastuzumab Emtansine: Trastuzumab emtansina; No. of patients at risk; N.º de pacientes en riesgo; Time (months): Tiempo (meses).

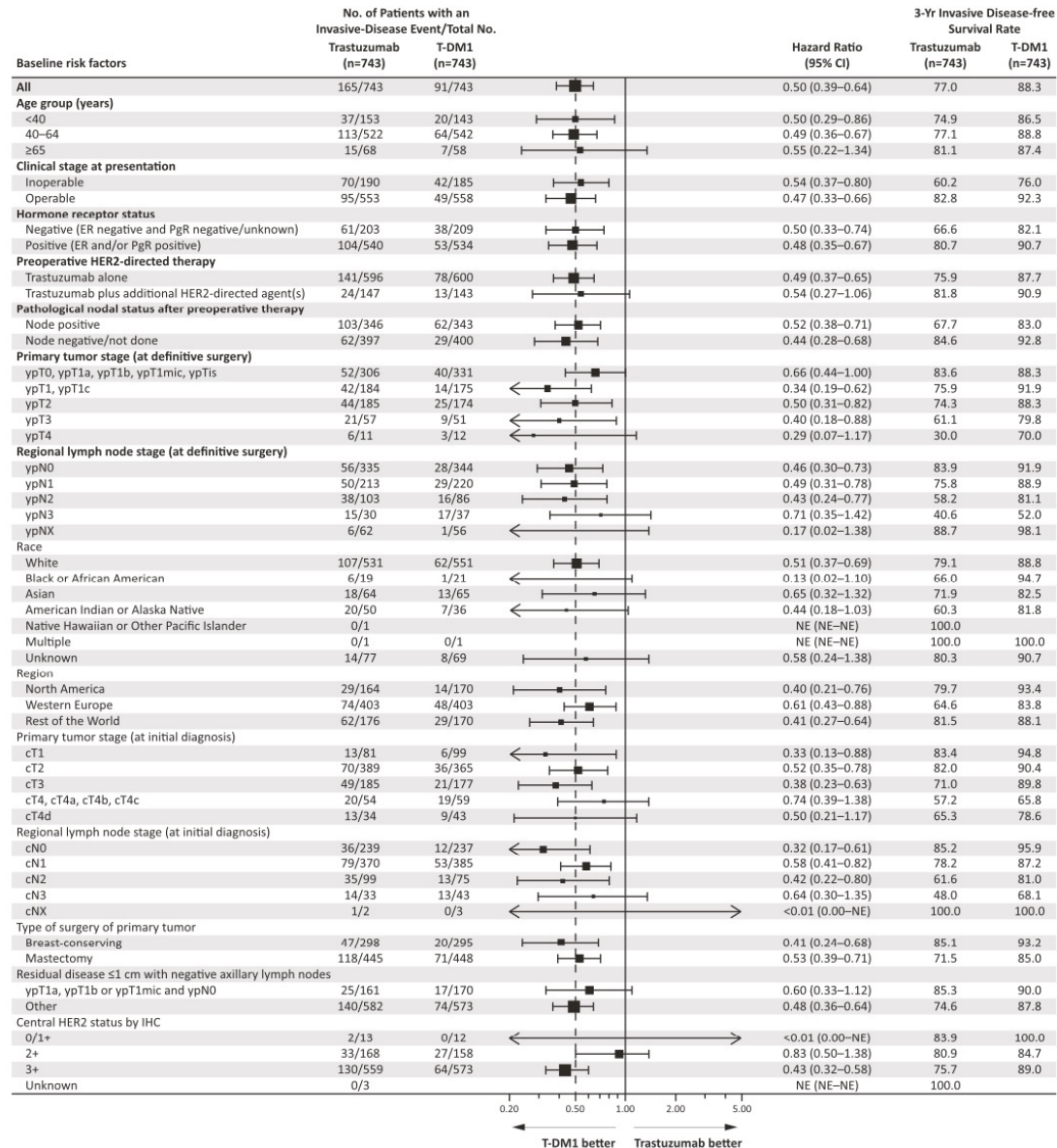
En el estudio KATHERINE, se observó un beneficio constante del tratamiento con Kadcylla en lo que respecta a la SSCI en todos los subgrupos preespecificados evaluados, lo que respalda la solidez del resultado global (v. figura 4). En el subgrupo de pacientes con cáncer sin receptores hormonales ($n = 412$, 27,7%), la HR de la SSCI fue de 0,50 (IC 95%: 0,33, 0,74). En el subgrupo de pacientes con cáncer con receptores hormonales ($n = 1.074$, 72,3%), la HR de la SSCI fue de 0,48 (IC 95%: 0,35, 0,67). En el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con trastuzumab junto con quimioterapia ($n = 1.196$, 80,5%), la HR de la SSCI fue de 0,49 (IC 95%: 0,37, 0,65). En el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con trastuzumab junto con un segundo fármaco dirigido contra HER2 con quimioterapia ($n = 290$, 19,5%), la HR de la SSCI fue de 0,54 (IC 95%: 0,27, 1,06). En los pacientes que recibieron Perjeta como segundo fármaco neoadyuvante dirigido contra HER2 ($n = 272$, 93,8%), la HR de la SSCI fue de 0,50 (IC 95%: 0,25, 1,00). La HR de la SSCI en los pacientes con afectación ganglionar después del tratamiento preoperatorio ($n = 689$, 46,4%) fue de 0,52 (IC 95%: 0,38, 0,71). En los pacientes sin afectación ganglionar o en los que no se había evaluado dicha afectación después del tratamiento preoperatorio ($n = 797$, 53,6%), la HR de la SSCI fue de 0,44 (IC 95%: 0,28, 0,68).

El beneficio en cuanto a la SG observado en el segundo análisis provisional de la SG en la población IDT se observó también en los principales subgrupos de interés clínico evaluados, lo que respalda la robustez del resultado global (véase la figura 5). En el subgrupo de pacientes con cáncer sin receptores hormonales ($n = 412$, 27,7 %), la razón

de riesgos instantáneos (HR) para la SG fue de 0,73 (IC95%: 0,48, 1,13). En el subgrupo de pacientes con cáncer con receptores hormonales (n = 1074, 72,3 %), la razón de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,60 (IC95%: 0,42, 0,85). En el subgrupo de pacientes que recibieron trastuzumab neoadyuvante con quimioterapia (n = 1196, 80,5 %), la razón de riesgos instantáneos (HR) para la SG fue de 0,68 (IC95%: 0,51, 0,91). En el subgrupo de pacientes que recibieron trastuzumab neoadyuvante más un segundo tratamiento dirigido contra HER2 con quimioterapia (n = 290, 19,5 %), la razón de riesgos instantáneos (HR) para la SG fue de 0,57 (IC95%: 0,28, 1,16). La razón de riesgos instantáneos para la SG en los pacientes con afectación ganglionar después del tratamiento preoperatorio (n = 688, 46,3 %) fue de 0,61 (IC95%: 0,44, 0,84). En los pacientes sin afectación ganglionar o no evaluados después del tratamiento preoperatorio (n = 798, 53,7 %), la razón de riesgos instantáneos para la SG fue de 0,74 (IC95%: 0,45, 1,21).

Figura 4 Gráfico de bosque de los eventos de cáncer invasivo según los factores de riesgo iniciales en el estudio KATHERINE

KADCYLA (RO05304020) CDS 12.0



Baseline risk factors: Factores de riesgo al inicio; No. of Patients with an Invasive-Disease Event/Total No.: N.º de pacientes con un evento de cáncer invasivo/N.º total; 3-Yr Invasive Disease-free Survival Rate: Tasa de supervivencia sin cáncer invasivo a los 3 años. All: Todos; Age group (years): Grupo de edad (años); Clinical stage at presentation: Estadio clínico en la presentación; Hormone receptor status: Presencia o ausencia de receptores hormonales; Negative (ER negative and PgR negative/unknown): Ausencia de receptores (ausencia de RE y ausencia de RPg o estado desconocido respecto a los RPg); Positive (ER and/or PgR positive): Presencia (presencia de RE, RPg o ambos); Preoperative HER2-directed therapy: Tratamiento preoperatorio dirigido contra HER2; Trastuzumab alone: Trastuzumab solo; Trastuzumab plus additional HER2-directed agent(s): Trastuzumab más otro(s) fármaco(s) dirigidos contra HER2; Pathological nodals status after preoperative therapy: Presencia o ausencia (determinada anatomopatológicamente) de afectación ganglionar después del tratamiento preoperatorio; Node positive: Afectación ganglionar; Node negative/not done: Sin afectación ganglionar o sin determinación de la presencia o ausencia de afectación ganglionar; Primary tumor stage (at definitive surgery): Estadio del

tumor primario (al realizar la intervención quirúrgica definitiva); Regional lymph node stage (at definitive surgery): Estadio de los ganglios linfáticos regionales (al realizar la intervención quirúrgica definitiva); Race: Raza; White: Blanca; Asian: Asiática; American Indian or Alaska Native: Indios norteamericanos o nativos de Alaska; Native Hawaiian or Other Pacific Islander: Nativos hawaianos o naturales de otras islas del Pacífico; Multiple: Múltiples; Unknown: Desconocida; Region: Región; North America: América del Norte; Western Europe: Europa occidental; Rest of the World: Resto del mundo; Primary tumor stage (at initial diagnosis): Estadio del tumor primario (en el momento del diagnóstico inicial); Regional lymph node stage (at initial diagnosis): Estadio de los ganglios linfáticos regionales (en el momento del diagnóstico inicial); Type of surgery of primary tumor: Tipo de intervención quirúrgica del tumor primario; Breast-conserving: Conservadora de la mama; Mastectomy: Mastectomía; Residual disease ≤ 1 cm with negative axillary lymph nodes: Cáncer residual ≤ 1 cm sin afectación de los ganglios linfáticos axilares; or: o; and: y; Other: Otro; Central HER2 status by IHC: Sobreexpresión de HER2 determinada mediante IHQ en un laboratorio central; Unknown: Desconocida; T-DMI better: T-DMI mejor; Trastuzumab better: Trastuzumab mejor.

Figura 5 Gráfico de bosque de los eventos de supervivencia global según los factores de riesgo iniciales en el estudio KATHERINE

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

Baseline risk factors	No. of Patients with an Event/Total No.		T-DM1 Better ← → Trastuzumab Better					7-Yr Overall Survival Rate	
	Trastuzumab (n = 743)	T-DM1 (n = 743)	0.20	0.50	1.00	2.00	5.00	Hazard Ratio (95% CI)	Trastuzumab (n = 743) T-DM1 (n = 743)
All	126/743	89/743						0.66 (0.51 to 0.87)	84.4 89.1
Age									
<40	16/153	15/143						0.93 (0.46 to 1.88)	89.2 88.4
40–64	92/522	66/542						0.65 (0.47 to 0.89)	83.9 89.3
≥65	18/68	8/58						0.50 (0.22 to 1.14)	77.6 88.8
Clinical stage at presentation									
Inoperable	57/190	44/185						0.71 (0.48 to 1.05)	69.0 77.5
Operable	69/553	45/558						0.62 (0.42 to 0.90)	89.4 92.7
Hormone receptor status									
Negative (ER -negative and PgR-negative/-unknown)	44/203	38/209						0.73 (0.48 to 1.13)	79.9 83.4
Positive (ER- and/or PgR-positive)	82/540	51/534						0.60 (0.42 to 0.85)	85.9 91.3
Preoperative HER2-directed therapy									
Trastuzumab alone	105/596	77/600						0.68 (0.51 to 0.91)	84.1 88.6
Trastuzumab plus additional HER2directed agent(s)	21/147	12/143						0.57 (0.28 to 1.16)	85.7 91.0
Pathologic nodal status after preoperative therapy									
Node-positive	90/345	62/343						0.61 (0.44 to 0.84)	75.6 83.4
Node-negative/not done	36/398	27/400						0.74 (0.45 to 1.21)	91.4 94.0
Race									
White	80/530	64/551						0.72 (0.52 to 1.01)	86.3 89.0
Black or African American	8/19	1/21						0.10 (0.01 to 0.80)	73.3 94.1
Asian	15/64	9/65						0.53 (0.23 to 1.21)	78.0 90.0
American Indian or Alaska Native	14/50	8/36						0.75 (0.31 to 1.78)	68.9 78.8
Other or multiple or unknown	9/80	7/70						0.87 (0.32 to 2.32)	89.3 92.3
Primary tumor stage (at definitive surgery)									
ypT0, ypT1b, ypT1a, ypT1mic, ypTis	41/306	38/331						0.86 (0.55 to 1.34)	89.4 89.5
ypT1, ypT1c	27/184	15/175						0.55 (0.29 to 1.03)	84.6 91.1
ypT2	38/185	23/174						0.57 (0.34 to 0.95)	79.9 89.8
ypT3	17/57	10/51						0.59 (0.27 to 1.29)	74.1 78.2
ypT4*	3/11	3/12						0.72 (0.14 to 3.58)	63.5 80.0
Regional lymph node stage (at definitive surgery)									
ypN0	32/332	27/341						0.82 (0.49 to 1.37)	90.7 92.8
ypN1	46/212	30/220						0.57 (0.36 to 0.90)	80.9 86.6
ypN2	33/103	16/86						0.48 (0.26 to 0.87)	70.0 87.1
ypN3	11/30	16/37						0.93 (0.43 to 2.00)	53.8 54.2
ypNX	4/66	0/59						<0.01 (0.00 to NE)	94.8 100.0
Residual disease ≤1 cm with negative axillary lymph nodes									
ypT1a, ypT1b or ypT1mic and ypN0	13/160	16/168						1.18 (0.57 to 2.45)	93.1 92.3
Central HER2 status by IHC									
0/1+	4/13	0/12						<0.01 (0.00 to NE)	75.0 100.0
2+	28/168	28/158						1.03 (0.61 to 1.73)	83.4 83.3
3+	94/559	61/573						0.59 (0.43 to 0.82)	84.8 90.4
Unknown	0/3							NE (NE to NE)	100.0

Baseline risk factors: Factores de riesgo al inicio; No. of Patients with an Event/Total No.: N.º de pacientes con un evento/N.º total; T-DM1 Better: Mejor T-DM1; Trastuzumab Better: Mejor trastuzumab; Hazard ratio (95% CI): Razón de riesgos instantáneos (IC95%); 7-Yr Overall Survival Rate: Tasa de supervivencia global a los 7 años. All: Todos; Age: Edad; Clinical stage at presentation: Estadio clínico en la presentación; Hormone receptor status: Presencia o ausencia de receptores hormonales; Negative (ER

negative and PgR negative/unknown): Ausencia de receptores (ausencia de RE y ausencia de RPg o estado desconocido respecto a los RPg); Positive (ER and/or PgR positive): Presencia (presencia de RE, RPg o ambos); Preoperative HER2-directed therapy: Tratamiento preoperatorio dirigido contra HER2; Trastuzumab alone: Trastuzumab solo; Trastuzumab plus additional HER2-directed agent(s): Trastuzumab más otro(s) fármaco(s) dirigidos contra HER2; Patological nodals status after preoperative therapy: Presencia o ausencia (determinada anatomopatológicamente) de afectación ganglionar después del tratamiento preoperatorio; Node positive: Afectación ganglionar; Node negative/not done: Sin afectación ganglionar o sin determinación de la presencia o ausencia de afectación ganglionar; Race: Raza; White: Blanca; Black or African American: Negros o afroestadounidenses; Asian: Asiática; American Indian or Alaska Native: Indios norteamericanos o nativos de Alaska; Other or multiple or unknown: Otras o múltiples o desconocida; Primary tumor stage (at definitive surgery): Estadío del tumor primario (al realizar la intervención quirúrgica definitiva); Regional lymph node stage (at definitive surgery): Estadío de los ganglios linfáticos regionales (al realizar la intervención quirúrgica definitiva); Residual disease ≤ 1 cm with negative axillary lymph nodes: Cáncer residual ≤ 1 cm sin afectación de los ganglios linfáticos axilares; or: o; and: y; Central HER2 status by IHC: Sobreexpresión de HER2 determinada mediante IHQ en un laboratorio central; Unknown: Desconocida.

Los resultados notificados por los pacientes fueron la evaluación del estado general de salud, el funcionamiento de rol y el funcionamiento físico, así como de los síntomas del tratamiento, percibidos por el paciente y notificados usando el Cuestionario general de calidad de vida (QLQ-C30) y el módulo específico del cáncer de mama del cuestionario QLQ-C30 (QLQ-BR23) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]). En los análisis de los resultados percibidos por los pacientes, una diferencia de 10 puntos se consideró clínicamente importante.

Las puntuaciones del funcionamiento, el estado general de salud y los síntomas de los pacientes no mostraron variaciones de importancia clínica respecto al inicio en el curso del tratamiento o durante el seguimiento. La media de la variación respecto al inicio en el ciclo 11 en lo que respecta al funcionamiento físico fue de -0,6 (IC 95%: -1,9-0,7) en el grupo de trastuzumab emtansina y de 1,8 (IC 95%: 0,6-3,1) en el grupo del trastuzumab; en lo que respecta al estado general de salud, fue de 0,4 (IC 95%: -2,2-1,3) en el grupo de trastuzumab emtansina y de 1,4 (IC 95%: -0,2-3,0) en el grupo del trastuzumab. No se observaron diferencias claras en el funcionamiento, el estado general de salud o los síntomas entre los dos grupos de tratamiento, y en ningún momento de evaluación durante el estudio se registraron puntuaciones medias en estas escalas en los pacientes del grupo de trastuzumab emtansina que fueran clínicamente peores que en los pacientes del grupo del trastuzumab.

Cáncer de mama metastásico

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico que habían recibido anteriormente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluidos pacientes que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano en el marco del tratamiento adyuvante y que presentaron una recidiva 6 meses después de su conclusión. Antes de la

inclusión en el ensayo, se exigía que los pacientes contaran con muestras de los tumores de mama para confirmar en un laboratorio central que eran tumores HER2-positivos, definidos como aquellos con una puntuación de 3+ en la IHQ o con amplificación génica determinada mediante ISH. Las características iniciales de los pacientes y los tumores estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. En lo que se refiere a los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Kadcyla, la mediana de la edad fue de 53 años, la mayoría eran mujeres (99,8%), la mayoría eran de raza blanca (72%) y el 57% tenían tumores con receptores de estrógenos, de progesterona o de ambos tipos. El estudio comparó la seguridad y la eficacia de Kadcyla con la de lapatinib más capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Kadcyla o bien a lapatinib más capecitabina, que se administraron según las pautas que se indican a continuación:

- Grupo de Kadcyla: Kadcyla en dosis de 3,6 mg/kg por vía i.v. durante 30-90 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días.
- Grupo de referencia (lapatinib más capecitabina): lapatinib en dosis de 1.250 mg/día por vía oral 1 vez al día en ciclos de 21 días más capecitabina en dosis de 1.000 mg/m² por vía oral 2 veces al día los días 1-14 de un ciclo de 21 días.

Las variables principales de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI), la supervivencia global (SG) y las tasas de supervivencia al cabo de 1 año y 2 años.

También se evaluó durante el ensayo clínico el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, definido por una disminución de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) del cuestionario de evaluación funcional de la calidad de vida FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). Se considera que un cambio de 5 puntos en el índice TOI-B es clínicamente significativo.

Tabla 8 Resumen de la eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina <i>n</i> = 496	Trastuzumab emtansina <i>N</i> = 495
Variables de valoración principales		
SSP evaluada por el CRI		
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana de la duración de la SSP (meses)	6,4	9,6
HR (estratificada*)	0,650	
IC 95% de la HR	(0,549 , 0,771)	
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	<0,0001	
Supervivencia global**		

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

N.º (%) de pacientes que fallecieron	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de la duración de la supervivencia (meses)	25,1	30,9
HR (estratificada*)	0,682	
IC 95% de la HR	(0,548, 0,849)	
p (prueba de rangos logarítmicos*)	0,0006	
Tasa de supervivencia a 1 año (IC 95%)	78,4% (74,62, 82,26)	85,2% (81,99, 88,49)
Tasa de supervivencia a 2 años (IC 95%)	51,8% (45,92, 57,73)	64,7% (59,31, 70,19)
Variables de valoración secundarias fundamentales		
SSP evaluada por el investigador		
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de la duración de la SSP (meses)	5,8	9,4
HR (IC 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
p (prueba de rangos logarítmicos*)	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes con cáncer mensurable	389	397
N.º de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Dif. (IC 95%)	12,7% (6,0%, 19,4%)	
p (prueba de la χ^2 de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
N.º de pacientes con RO	120	173
Mediana (IC 95%)	6,5 (5,45, 7,16)	12,6 (8,38, 20,76)
Tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas		
N.º de pacientes evaluables	445	450
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	257 (57,8%)	246 (54,7%)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	4,6	7,1
HR (IC 95%)	0,796 (0,667, 0,951)	
p (prueba de rangos logarítmicos*)	0.0121	

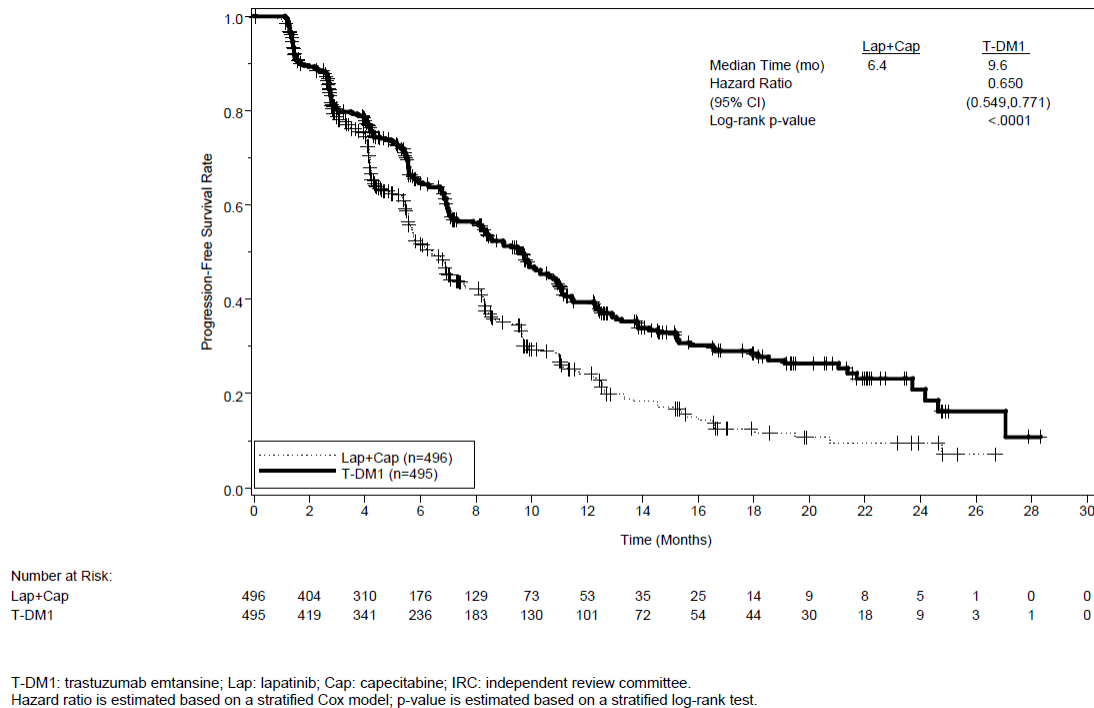
SSP: supervivencia sin progresión; RO = respuesta objetiva; HR: *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos).

* Estratificada por: región del mundo (EE.UU., Europa occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para el cáncer localmente avanzado o metastásico (0-1 frente a >1), y enfermedad visceral o no visceral.

** El primer análisis provisional de la supervivencia global (SG) se realizó en el momento del análisis principal de la SSP. Se observó un notable efecto del tratamiento, pero no se superó el límite de eficacia preespecificado. Se llevó a cabo un segundo análisis provisional de la SG cuando se observaron 331 eventos de SG; los resultados se presentan en esta tabla.

Se observó un beneficio del tratamiento en el subgrupo de pacientes que no habían recibido antes ningún tratamiento anticanceroso sistémico en el marco del cáncer metastásico ($n = 118$); las HR de la SSP y la SG fueron de 0,51 (IC 95%: 0,30-0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32-1,16), respectivamente. Las medianas de la SSP y la SG en el grupo de Kadcyla fueron de 10,8 meses y «no alcanzada», respectivamente, en comparación con 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, en el grupo de lapatinib más capecitabina.

Figura 6 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI

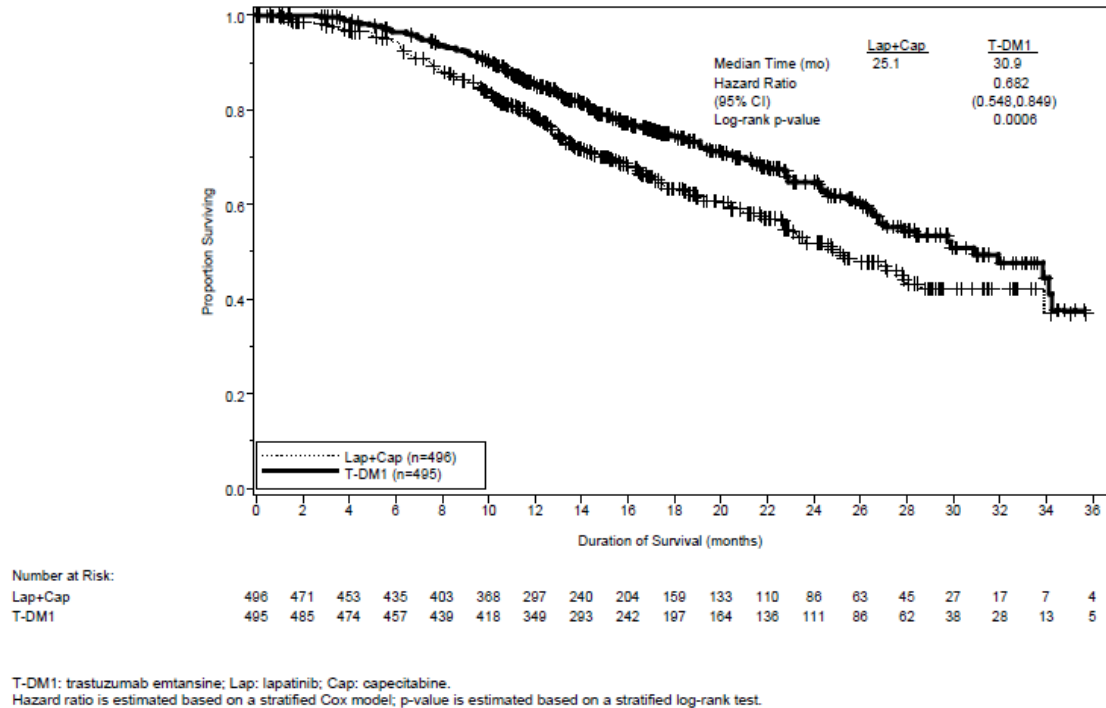


De arriba abajo y de izquierda a derecha: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard Ratio: *Hazard ratio*; (95% CI): (IC 95 %); Log-rank p-value: p (prueba de rangos logarítmicos); Progression-Free Survival Rate: Tasa de supervivencia sin progresión; Lap+Cap ($n=496$): Lap + Cap ($n = 496$); T-DM1 ($n=495$): T-DM1 ($n = 495$); Time (months): Tiempo (meses); Number at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: Comité de revisión independiente.

La *hazard ratio* se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; *p* se calcula basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

Figura 7 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



De arriba abajo y de izquierda a derecha: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard Ratio: *Hazard ratio*; (95% CI): (IC 95 %); Log-rank p-value: *p* (prueba de rangos logarítmicos); Proportion Surviving: Proporción de pacientes que sobrevivieron; Lap+Cap (n=496): Lap + Cap (n = 496); T-DM1 (n=495): T-DM1 (n = 495); Duration of Survival (months): Duración de la supervivencia (meses); Number at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina.

La *hazard ratio* se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; *p* se calcula basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

En un estudio de fase II aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento (TDM4450g/BO21976) se evaluaron los efectos de Kadcylla, en comparación con trastuzumab más docetaxel, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir Kadcylla en dosis de 3,6 mg/kg i.v. cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab en una dosis de carga de 8 mg/kg i.v. seguida por 6 mg/kg i.v. cada 3 semanas más docetaxel en dosis de 75-100 mg/m² i.v. cada 3 semanas (n = 70).

La variable de valoración principal fue la SSP según la evaluación del investigador. La mediana de la SSP fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el grupo de Kadcyla (HR = 0,59; $p = 0,035$), siendo la mediana del seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La TRG fue del 58,0% con trastuzumab más docetaxel y del 64,2% con Kadcyla. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó con Kadcyla y fue de 9,5 meses en el grupo de referencia.

El empeoramiento de las puntuaciones FACT-B TOI fue más tardío en el grupo de Kadcyla que en el grupo de referencia (mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas de 7,5 meses y de 3,5 meses, respectivamente; HR = 0,58; $p = 0,022$).

En un estudio de fase II, con un solo grupo y sin enmascaramiento (TDM4374g), se evaluaron los efectos de Kadcyla en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado incurable o metastásico. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con terapias dirigidas a HER2 (trastuzumab y lapatinib), y quimioterapia (una antraciclina, un taxano y capecitabina) en el marco de tratamiento neoadyuvante, adyuvante, del cáncer localmente avanzado o del cáncer metastásico. La mediana del número de antineoplásicos que habían recibido los pacientes en cualquiera de estos marcos de tratamiento fue de 8,5 (intervalo: 5-19) y en el contexto del cáncer metastásico fue de 7,0 (intervalo: 3-17), incluidos todos los fármacos destinados al tratamiento del cáncer de mama.

Los pacientes ($n = 110$) recibieron 3,6 mg/kg de Kadcyla por vía i.v. cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos secundarios inaceptables.

Las variables fundamentales de valoración de la eficacia fueron la TRG basada en una revisión radiológica independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRG fue del 32,7% (IC 95%: 24,1, 42,1), $n = 36$ pacientes con respuesta, tanto según la revisión del CRI como según la evaluación del investigador. La mediana de la duración de la respuesta según la evaluación del CRI no se alcanzó (IC 95%: 4,6 meses-no calculable).

3.1.3 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antiterapéuticos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos analíticos impiden comparar de manera significativa la incidencia de anticuerpos antiterapéuticos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antiterapéuticos en otros estudios, incluidos los de Kadcyla y otros productos de trastuzumab.

A un total de 1.243 pacientes participantes en siete estudios clínicos se les realizaron análisis de las respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) contra Kadcyla en múltiples momentos de evaluación. Después de administrar Kadcyla, el 5,1% (64/1.243) de los pacientes presentaron anticuerpos contra Kadcyla en uno o más momentos de evaluación después de la administración. En los estudios de fase I y fase II, el 6,4% (24/376) de los pacientes presentaban anticuerpos contra Kadcyla. En el estudio EMILIA (TDM4370g/BO21977), presentaron anticuerpos contra Kadcyla el 5,2% (24/466) de los pacientes; 13 de ellos también tenían anticuerpos neutralizantes. En el estudio

KATHERINE (BO27938), presentaron anticuerpos contra Kadcylla el 4,0% (16/401) de los pacientes; 5 de ellos también tenían anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de anticuerpos antiterapéuticos, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la eficacia de Kadcylla.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La población del análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina indicaba que no había diferencias en la exposición a Kadcylla en función del estado de la enfermedad (marco de tratamiento adyuvante frente al tratamiento del cáncer metastásico).

3.2.1 Absorción

Kadcylla se administra por vía i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

3.2.2 Distribución

Kadcylla, cuando se administra por vía i.v. cada 3 semanas, muestra una farmacocinética lineal con dosis de 2,4-4,8 mg/kg; el aclaramiento es más rápido en los pacientes que reciben dosis $\geq 1,2$ mg/kg.

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y del estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg de Kadcylla por vía i.v. cada 3 semanas, la media de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de trastuzumab emtansina en el ciclo 1 fue de 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ y 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Según un análisis farmacocinético poblacional, después de la administración i.v., el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina fue de 3,13 l, aproximadamente igual al volumen plasmático.

3.2.3 Metabolismo

Se supone que Kadcylla se cataboliza por proteólisis en los lisosomas celulares, sin que haya una participación importante de las isoenzimas del citocromo P450. En el plasma humano se han detectado catabolitos —como Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1— en bajas concentraciones. En el estudio TDM4370g/BO21977 y el estudio BO29738, la media de la concentración máxima de DM1 en el ciclo 1 después de la administración de Kadcylla fue constantemente baja y, por término medio, de 4,61 ($\pm 1,61$) ng/ml y 4,71 ($\pm 2,25$) ng/ml, respectivamente.

Los estudios del metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5.

3.2.4 Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, después de la administración i.v. de Kadcylla a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, el aclaramiento de trastuzumab emtansina fue de 0,68 l/día, y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de

aproximadamente 4 días. No se observó ninguna acumulación de trastuzumab emtansina después de la administración repetida de infusiones i.v. cada 3 semanas.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional ($n = 671$), el peso corporal, la albúmina, la suma del diámetro mayor de las lesiones diana según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), el dominio extracelular de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y la AST se consideraron covariables estadísticamente significativas de los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina indica que, con la excepción del peso corporal, es improbable que estas covariables tengan algún efecto clínicamente significativo en la exposición a trastuzumab emtansina. Así pues, se considera apropiada la dosis basada en el peso corporal de 3,6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección en función de otras covariables. En estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina —como DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1— se excretaron principalmente en la bilis, con eliminación mínima por la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina mostró que la raza no parecía influir en la farmacocinética de Kadcyla. Dado que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos de Kadcyla eran mujeres, no se evaluó formalmente el efecto del sexo en la farmacocinética de Kadcyla.

Población geriátrica

El análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina mostró que la edad no afecta a la farmacocinética de Kadcyla. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de trastuzumab emtansina entre los pacientes menores de 65 años ($n = 577$), los de 65-75 años ($n = 78$) y los mayores de 75 años ($n = 16$).

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina mostró que el aclaramiento de creatinina (ClCr) no afecta a la farmacocinética de Kadcyla. En los pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr: 60-89 ml/min, $n = 254$) o moderada (ClCr: 30-59 ml/min, $n = 53$), la farmacocinética de trastuzumab emtansina era similar a la observada en los pacientes con función renal normal (ClCr: ≥ 90 ml/min, $n = 361$). Los datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29 ml/min) son limitados ($n = 1$), por lo que no es posible formular recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

El hígado es un órgano primordial para la eliminación de DM1 y de catabolitos que contienen DM1. Se evaluó la farmacocinética de trastuzumab emtansina y de catabolitos que contienen DM1 después de la administración de 3,6 mg/kg de Kadcyla a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo con función hepática normal ($n = 10$), insuficiencia hepática leve (clase A según la clasificación de Child-Pugh; $n = 10$) y moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh; $n = 8$).

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas, y comparables en los pacientes con insuficiencia hepática y los pacientes con función hepática normal.
- La exposición sistémica (ABC) a trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue aproximadamente un 38% y un 67% menor que en los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición a trastuzumab emtansina (ABC) en el ciclo 3 después de la administración repetida en pacientes con disfunción hepática leve o moderada se encontraba dentro del intervalo observado en pacientes con función hepática normal.

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal ni se han obtenido datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh).

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han hecho estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinógeno de Kadcyla.

3.3.2 Genotoxicidad

No se ha observado ningún indicio de actividad mutagénica en un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias de DM1. En un ensayo de micronúcleos *in vivo* de trastuzumab emtansina en el macaco, no se observaron signos de daño cromosómico en las células de la médula ósea. Sin embargo, en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata, DM1 mostró resultados positivos en la formación de micronúcleos después de administrar una dosis baja única en el intervalo de concentración de DM1 en el ser humano tras la administración de trastuzumab emtansina, lo que confirma que Kadcyla es aneugénico, clastogénico o ambas cosas.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de Kadcyla. No obstante, considerando los resultados de los estudios generales de toxicología en animales, cabe prever que su uso tenga efectos adversos en la fecundidad.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

No se han realizado estudios específicos del desarrollo embrionario en animales con trastuzumab emtansina. En el marco clínico se han identificado efectos secundarios de trastuzumab en el desarrollo, aunque no se había previsto en el programa no clínico. Además, en estudios no clínicos se han detectado efectos adversos de la maitansina en el desarrollo, lo que indica que DM1 —el componente maitansinoide citotóxico inhibidor de los microtúbulos de trastuzumab emtansina— tendrá un efecto similar teratogénico y potencialmente embriotóxico.

3.3.5 Otros

No procede.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Viales

Consérvense los viales a 2-8 °C.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Periodo de validez de la solución reconstituida

Los viales del producto reconstituidos con agua estéril para inyectables deben usarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usan de inmediato, los viales reconstituidos pueden conservarse hasta 24 horas a 2-8 °C, y se eliminarán una vez superado ese plazo.

No debe congelarse la solución reconstituida.

Periodo de validez de la solución para infusión con el producto reconstituido

La solución de Kadcyly reconstituida diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC ni látex que contengan solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de cloruro de sodio al 0,45% pueden conservarse a 2-8 °C durante ≤24 horas antes de usarlas. Durante la conservación pueden observarse partículas si se diluye en solución de cloruro de sodio al 0,9%, por lo que es necesario usar para la administración un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 µm o 0,22 µm en línea (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

No debe congelarse la solución para infusión con el producto reconstituido.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Debe usarse una técnica aséptica adecuada. Se utilizarán procedimientos apropiados para la preparación de quimioterápicos.

El producto reconstituido no contiene conservantes y es para un solo uso. Se desechará la parte que no se haya utilizado.

- Con una jeringa estéril, inyéctense lentamente 5 ml de agua estéril para inyectables en un vial con 100 mg, o bien 8 ml de agua estéril para inyectables en un vial de Kadcyly de 160 mg.

KADCYLA (RO05304020)
CDS 12.0

- Muévase suavemente el vial en círculos hasta la total disolución. NO SE DEBE AGITAR EL VIAL.
- El vial con Kadcyly reconstituido debe conservarse a 2-8 °C; la porción de Kadcyly que no se haya utilizado debe eliminarse al cabo de 24 horas.

La solución reconstituida se examinará visualmente antes de su administración por si presentara partículas o cambios de color. La solución reconstituida debe carecer de partículas visibles y ser límpida o ligeramente opalescente. La solución reconstituida debe ser entre incolora y de color pardo claro. No se usará la solución reconstituida si contiene partículas visibles, está turbia o tiene un color que no es el habitual.
Instrucciones para la dilución:

Se debe determinar el volumen de solución necesario para administrar una dosis de 3,6 mg de Kadcyly/kg de peso (véase la pauta de reducción de la dosis en el apartado 2.2):

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) × dosis (mg/kg)

20 mg/ml (concentración de la solución reconstituida)

Se extraerá la cantidad apropiada de solución del vial y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,45% o de solución de cloruro de sodio al 0,9%. No se debe usar solución de glucosa (5%). La solución de cloruro de sodio al 0,45% puede usarse sin filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm en línea. Si se emplea la solución de cloruro de sodio al 0,9% para la infusión, es preciso utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm en línea. Una vez preparada la solución para infusión, se administrará inmediatamente. Si no se usa de inmediato, la infusión puede conservarse hasta 24 horas en el refrigerador a 2-8 °C. Durante la conservación, la solución para infusión no debe congelarse ni agitarse.

Incompatibilidades

No debe usarse solución de glucosa (5%), dado que produce agregación de proteínas.

Kadcyly no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

Presentación

Descrita de conformidad con los requisitos locales.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

Se deben seguir las normas locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados o del material de desecho.

4.3 PRESENTACIONES COMERCIALES

Caja x 1 vial con 100 mg de trastuzumab emtansina + prospecto

Caja x 1 vial con 160 mg de trastuzumab emtansina + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Medicamento Biotecnológico Innovador

Información de julio de 2024

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica