

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

KATHERINE: Supervivencia global y libre de enfermedad en 3 años con Trastuzumab-Emtansina frente a Trastuzumab en adyuvancia para cáncer de mama residual HER2-positivo.

von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, on behalf of the KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-28.

Abreviaturas: **EfAdv:** efectos adversos; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **TZM:** trastuzumab; **TZM-Emt:** trastuzumab-emtansina.

INTRODUCCIÓN: Las pacientes que tienen cáncer de mama invasivo residual tras cirugía, después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante más terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), tienen un pronóstico peor que las que no tienen cáncer residual. Trastuzumab-emtansina (TZM-Emt), un conjugado anticuerpo-fármaco de trastuzumab (TZM) y el agente citotóxico Emtansina (un derivado de maytansina e inhibidor de microtúbulos), podría proporcionar un balance de beneficios y daños añadidos mejor que Trastuzumab.

OBJETIVO: Evaluar los beneficios y daños añadidos del tratamiento adyuvante con Trastuzumab-Emtansina frente a Trastuzumab, en pacientes que tienen cáncer de mama residual tras la cirugía, que habían sido tratadas previamente en neoadyuvancia con Trastuzumab solo o concomitante con otros agentes dirigidos a HER2 y/o con quimioterapia (taxano y/o antraciclina).

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto, en fase 3. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir en adyuvancia 14 ciclos de TZM-Emt o TZM. La variable primaria fue supervivencia libre de enfermedad invasiva (definida como ausencia de recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral locorregional, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia distante o muerte por cualquier causa).

RESULTADOS: A los 3 años se evaluaron 1486 pacientes asignadas al azar (743 en el grupo TZM-Emt y 743 en el grupo TZM).

Variables primarias y secundarias de eficacia y seguridad

1º Recurrencia de enfermedad invasiva: En 3 años se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del 11,8% de eventos ajustados en el grupo TZM-Emt frente a al 22,21% de eventos crudos en el grupo TZM; HR 0,5 (0,39-0,64); **NNT 10 (8 a 14) en 3 años**. En estos 36 meses de seguimiento, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* fue de 33,86 meses con TZM-Emt frente a 31,67 meses con TZM, por lo que la *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* fue de **66,6 días**.

Validez de la evidencia MODERADA, mediante el sistema GRADE (**suplemento con tablas PICO y graduación de la evidencia**).

2º Mortalidad global: En 3 años no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 5,34% de eventos en el grupo TZM-Emt frente al 7,54% en el grupo TZM; HR 0,7 (0,47-1,05). En estos 36 meses de seguimiento, el *Tiempo medio de Supervivencia (tS)* fue de 32,25 meses con TZM-Emt frente a 32 meses con TZM, pero la *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de 7,7 días no alcanzó la significación estadística.

Validez de la evidencia ALTA, sistema GRADE (**suplemento con tablas PICO y graduación de la evidencia**).

Todos estos resultados los mostramos con más detalle en las **tablas 1, 2 y 3**, acompañadas por sus correspondientes gráficos.

3º Duración de cada “Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, CON evento, y de Mortalidad”: Dado que, en los 36 meses de seguimiento, el Tiempo medio de Mortalidad de 0,88 meses es similar en ambos grupos, la diferencia en los dos tiempos restantes es uno a costa de del otro, y así el Tiempo de Supervivencia vivido sin Enfermedad Invasiva es de 35,12 meses con TZM-Emt y de 33,86 meses con TZM, habiendo una diferencia significativa a favor del primero de **66,6 días**.

Estos resultados los mostramos con más detalle en la **tabla 4**, acompañada por su correspondiente gráfico.

Efectos adversos no incluidos en las variables primarias ni secundarias

En los 3 años de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del grupo de TZM-Em en “Cualquier EfAdv”, **NNT-19 (-33 a -14)**; “EfAdv grado ≥ 3 ”, **NNT -10 (-16 a -7)**, “EfAdv que conducen a la muerte”; “EfAdv *serious*”; “Recuento de plaquetas decrecido” y “Neuropatía sensorial periférica”, entre otros.

Validez de la evidencia MODERADA-BAJA, sistema GRADE (**suplemento**).

Todos estos los mostramos resumidamente en la **tabla 5**.

CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 20 a 80 años, con Cáncer de mama residual HER2+, tras neoadyuvancia previa con Trastuzumab solo o concomitante con otros agentes dirigidos a HER2 o con quimioterapia, al comparar el tratamiento adyuvante de Trastuzumab-Emtansina frente a Trastuzumab durante 3 años de seguimiento:

1º No se encontró diferencias estadísticamente significativas en **Mortalidad global**, cuyo tiempo promedio en ambos grupos fue de 0,88 meses. Validez Alta.

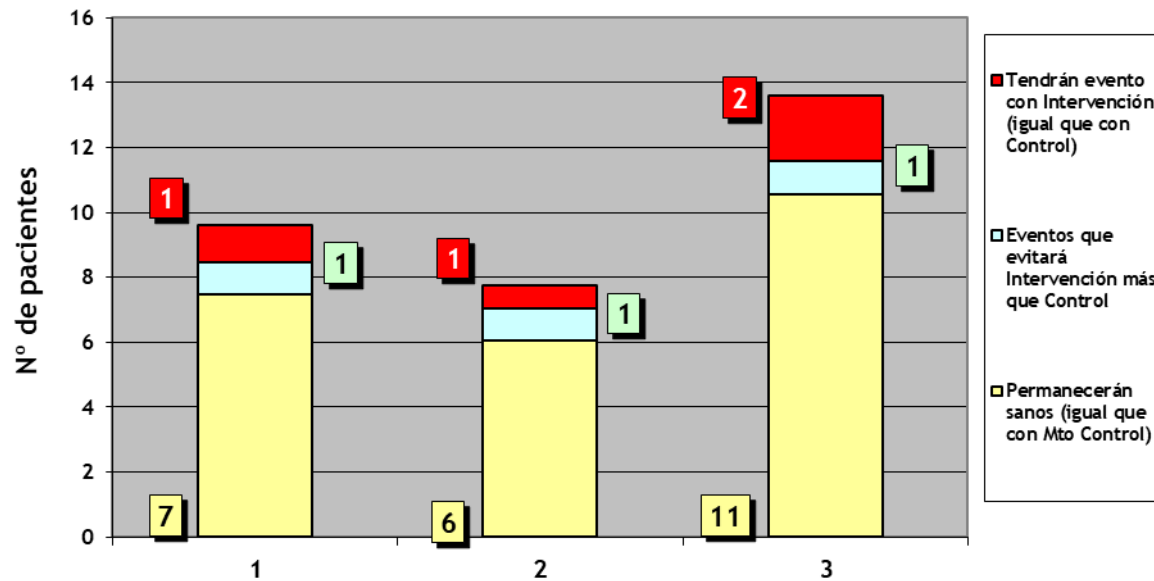
2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Trastuzumab-Emtansina en **Recurrencia de Enfermedad invasiva**, con un **NNT 10 (8 a 14) en 3 años**, equivalente a una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **66,6 días**. Validez Moderada.

3º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de Trastuzumab-Emtansina en los **Efectos adversos de grado ≥ 3** , con un **NNT -10 (-16 a -7) en 3 años**, de los cuales los Efectos adversos “serious” (graves) registraron un NNT -22 (-66 a -13) en 3 años. Validez Moderada-Baja.

Tabla 1: Paciente de 20 a 80 años, con Cáncer de mama residual HER 2+ en adyuvancia, tras neoadyuvancia previa con Trastuzumab solo o concomitante con otros agentes dirigidos a HER2 y/o con quimioterapia.					
ECA KATHERINE, Seguí 36 meses	TZM-Emtansina, n= 743	TZM, n= 743	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores		
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 3 años
Recurrencia de enfermedad invasiva (*)	11,8%	22,21%	0,5 (0,39-0,64)	10,41% (7,36% a 12,88%)	10 (8 a 14)
Mortalidad global	5,34%	7,54%	0,7 (0,47-1,05)	2,2% (-0,36% a 3,92%)	45 (26 a -277)

(*) Recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia de una enfermedad distante o muerte por cualquier causa.

Regla del 1: En Recurrencia de Enfermedad invasiva, con HR 0,50 (0,39-0,64), TZM-Emtansina evita el evento a "1 paciente" más que TZM en 3 años; sobre el resto ambos tienen en mismo comportamiento.



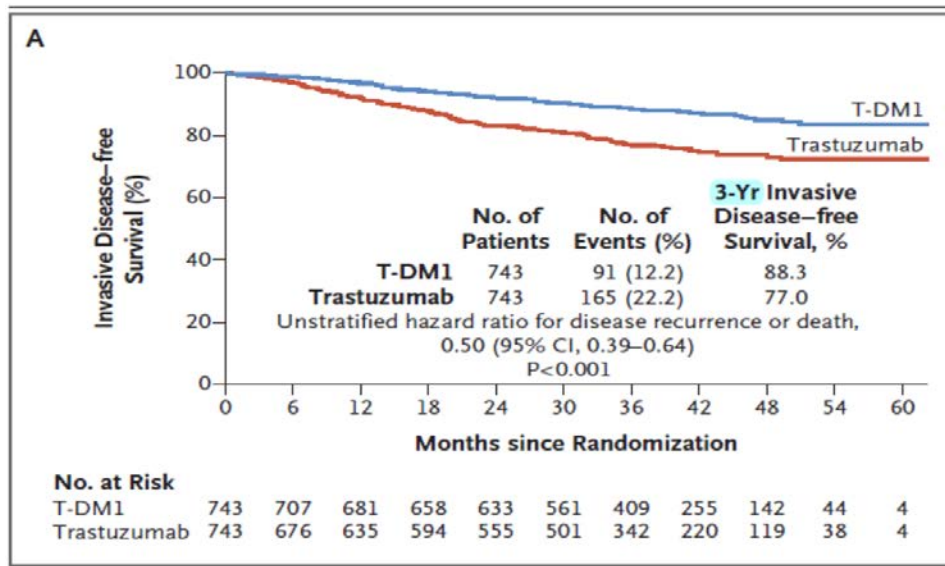
NNT: el 1 es la estimación puntual. El 2 y el 3 son los límites del IC 95%

Tabla 2: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" por las áreas bajo las curvas

En un área de: 36 meses	TZM-Emtansina	TZM	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses		
Enfermedad invasiva (*)	33,86	31,67	2,19	66,6

Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

(*) Recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia de una enfermedad distante o muerte por cualquier causa.



	meses	%
Resto de t sin éxito en SLEv	2,1	5,9%
PtSLEv por TZM-Emt	2,2	6,1%
tSLEv con TZM	31,7	88,0%
Total	36,00	

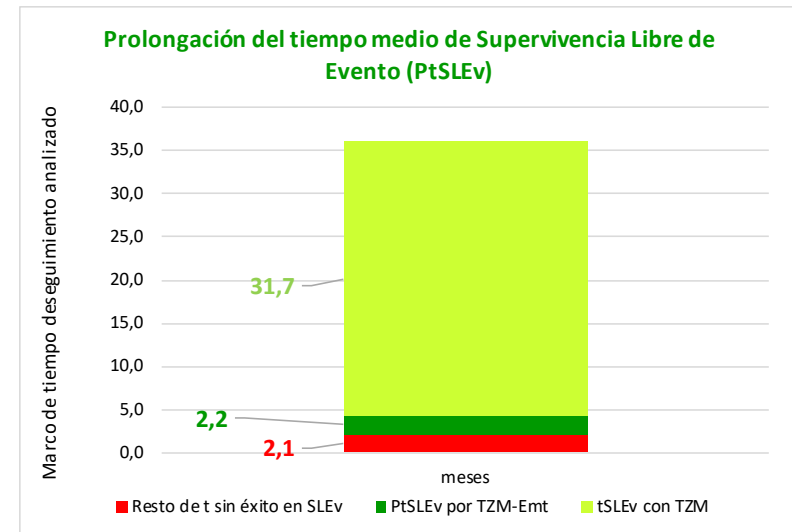
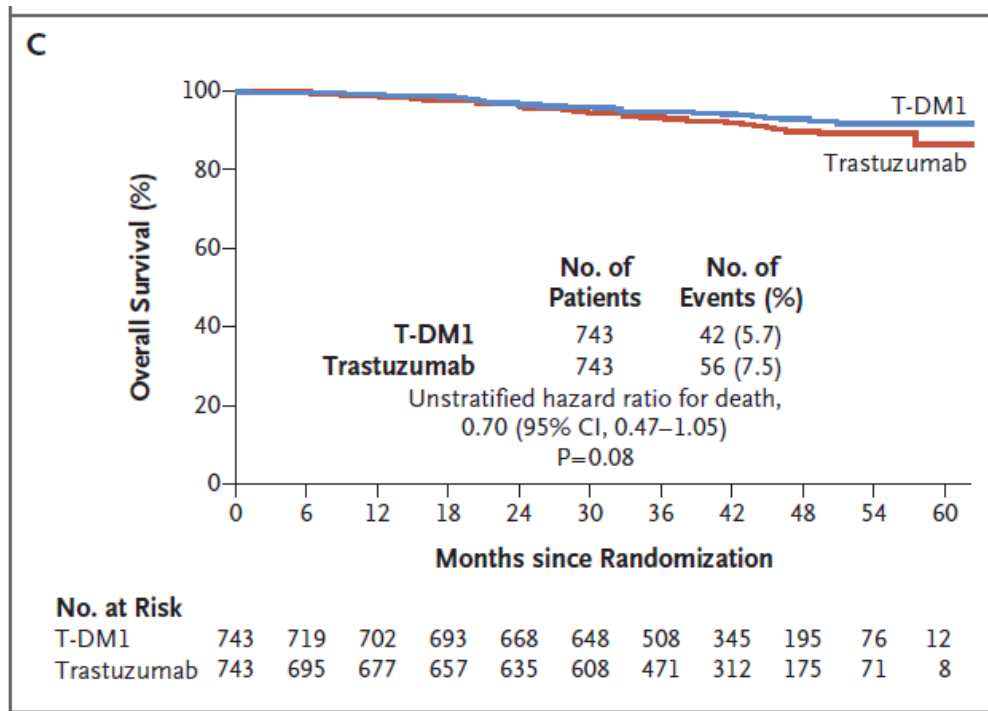


Tabla 3 : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas

En un área de:	TZM-Emtansina	TZM	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtS, días
	Media tS, meses	Media tS, meses		
36 meses				
Supervivencia global	35,25	35,00	0,25	7,7

Diferencia no significativa

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.



Resto de t sin éxito en S	0,8	2,1%	
PtS por TZM-Emt	0,3	0,7%	Dif no significativa
tS con TZM	35,0	97,2%	
	36,00		

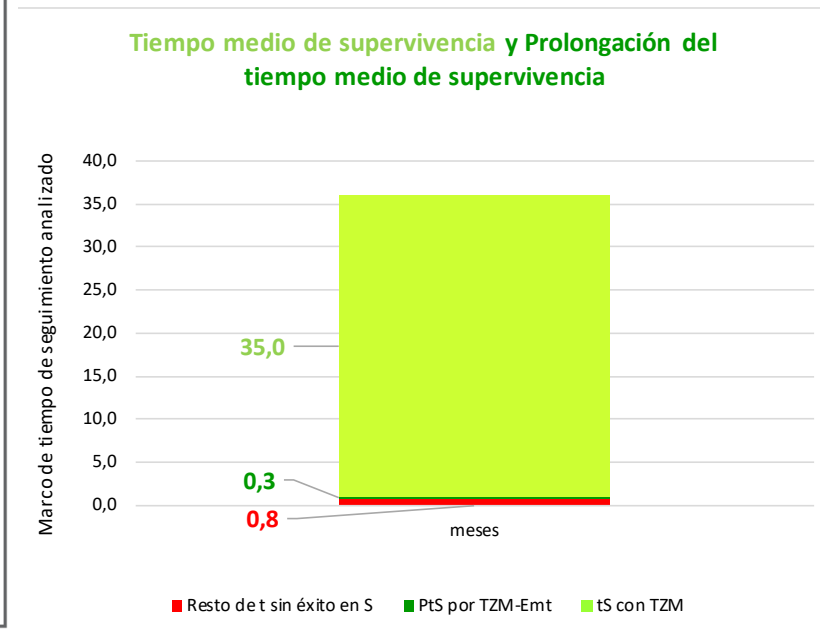


Tabla 4: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"

En un área de:	TZM-Emt Media, meses	TZM Media, meses	Dif Medias, meses	Dif Medias, días
36 meses				
tS vivido SIN evento	33,86	31,67	2,19	66,6
tS vivido CON evento	1,26	3,45	-2,19	-66,6
t de Mortalidad	0,88	0,88	0,00	0,0

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia.

Euros /14 ciclos	
TZM-Emt	TZM
68.686	16.000

	meses, TZM-Emt, [68.000 €]	meses, TZM [16.000 €]
t de Mortalidad	0,88	0,88
tS vivido CON Evento	1,26	3,45
tS vivido SIN Evento	33,86	31,67
	36,0	36,0

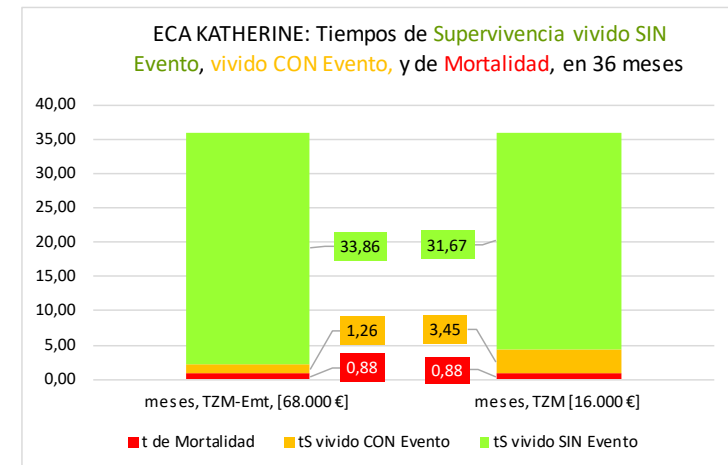
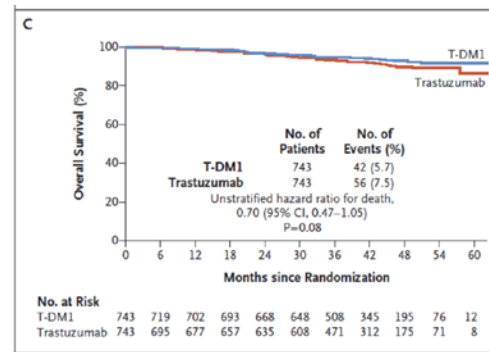
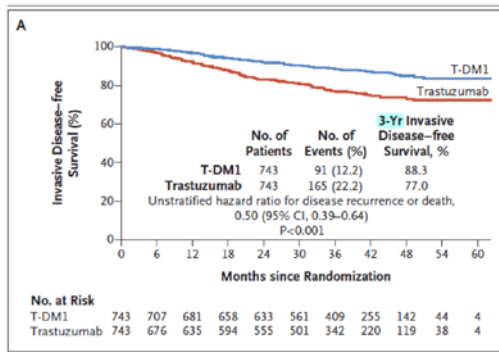


Tabla 5: Efectos adversos no buscados como variables primaria ni secundaria.

ECA KATHERINE, Seguim 36 meses	TZM-Emtansina, n= 743	TZM, n= 743	Medidas del efecto por incidencias acumuladas.			
	Nº Eventos (%)	Nº Eventos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 3 años	Potencia
Cualquier evento adverso	731/740 (98,78%)	674/720 (93,61%)	1,06 (1,03-1,08)	-5,17% (-7,07% a -3,06%)	-19 (-33 a -14)	99,95%
Efecto adverso grado ≥ 3	190/740 (25,68%)	111/720 (15,42%)	1,67 (1,35-2,06)	-10,26% (-14,39% a -6,17%)	-10 (-16 a -7)	99,82%
Efecto adverso que conduce a la muerte	1/740 (0,14%)	0/720 (0%)	-----	-0,14% (-0,68% a 0,49%)	-740 (204 a -148)	16,69%
Efecto adverso "serious" (*)	94/740 (12,7%)	58/720 (8,06%)	1,58 (1,16-2,15)	-4,65% (-7,78% a -1,51%)	-22 (-66 a -13)	83,32%
Efecto adverso que motiva el abandono del tratamiento del estudio	133/740 (17,97%)	15/720 (2,08%)	8,63 (5,11-14,57)	15,89% (-18,81% a -12,85%)	-6 (-8 a -5)	100%
Recuento de plaquetas decrecido	42/740 (5,68%)	2/720 (0,28%)	20,43 (4,96-84,09)	-5,4% (-7,02% a -3,48%)	-19 (-29 a -14)	100%
Neuropatía sensorial periférica	10/740 (1,35%)	0/720 (0%)	-----	-1,35% (-2,16% a -0,23%)	-74 (-429 a -46)	88,33%
Resto de efectos adversos	Ver en suplemento del artículo original					

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.