

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	KADCYLA®. (Trastuzumab emtansina).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para concentrado para solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	100 mg o 160 mg.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de polvo con 100 ó 160 mg.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE SA, Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	1. LONZA LTD., Visp, Suiza. Ingrediente farmacéutico activo. 2. F. HOFFMAN-LA ROCHE SA., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-15-037-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de febrero de 2015.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo de 100 ó 160 mg contiene:	
Trastuzumab emtansina	100 ó 160 mg
Sacarosa	
Ácido succínico	
Polisorbato 20	
<b>Plazo de validez:</b>	Producto sin reconstituir: 48 meses. Producto reconstituido: 24 horas
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar
<b>Indicaciones terapéuticas:</b>	
<u>Carcinoma de mama metastásico (CMM)</u>	
KADCYLA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico irreseccable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.	

## Cáncer de mama temprano (CMT)

KADCYLA®, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo que presentan un tumor residual, después del tratamiento neoadyuvante con un taxano y trastuzumab.

### **Contraindicaciones:**

KADCYLA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a KADCYLA® o a cualquiera de los excipientes.

### **Precauciones:**

Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso".

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los pacientes tratados con KADCYLA® han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobre-expresión de HER2 o amplificación génica.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, 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 estudios clínicos con KADCYLA® se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (ver "Efectos indeseables"). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA® en los pacientes diagnosticados de EPI 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  $\geq 3$  o de grado 2 que no respondan al tratamiento convencional (ver "Posología y modo de administración").

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas, y de comorbilidad, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar, pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

### Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con KADCYLA® en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1 - 4) (ver "Efectos indeseables"). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con una elevación máxima en el día 8 después de la terapia y recuperación posterior a grado 1 o menor antes del siguiente ciclo. Un efecto acumulativo de KADCYLA® en las transaminasas también ha sido observado.

Los pacientes con elevación de las transaminasas mejoraron hasta el grado 1 o normal dentro de los 30 días después de la última dosis de KADCYLA® en la mayoría de los casos. Trastornos hepatobiliares graves, incluyendo la hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunos con desenlace fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos se han observado en pacientes tratados con KADCYLA® en los ensayos clínicos. Casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicación concomitante con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe ser monitoreada antes de iniciar el tratamiento y con cada dosis de KADCYLA®. Reducción de la dosis o suspensión por aumento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en el apartado "Posología y modo de administración: Modificación de la dosis".

No se ha estudiado KADCYLA® en pacientes con cifras de transaminasas séricas  $> 2,5$  veces el Límite Superior de Normalidad (LSN) o de bilirrubina total  $> 1,5$  veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con KADCYLA® en los

pacientes con las transaminasas séricas > 3 veces el LSN y cifras adicionales de bilirrubina total > 2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de HNR en pacientes tratados con KADCYLA®. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis - como patrón visto en la tomografía computarizada (TC) del hígado, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con KADCYLA® ha de suspenderse definitivamente.

#### Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con KADCYLA® corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % en pacientes tratados con KADCYLA®; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA® y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con KADCYLA® en pacientes con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) < 50 % anecrtosisntes de iniciar el tratamiento.

Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en "Posología y modo de administración: Modificación de la dosis".

En caso de ser necesaria la suspensión del tratamiento, se deberá continuar la monitorización cada 6 meses hasta que se alcancen 24 meses de la última administración del medicamento.

Si durante la terapia con trastuzumab, el paciente llegara a desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática, se deberán administrar los medicamentos habitualmente utilizados para tratar esta patología. La mayoría de los pacientes que desarrollaron Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC) o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes, mejoraron tras la administración de tratamiento estándar, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), Antagonista del Receptor de la Angiotensina II (ARA II) y un betabloqueante.

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 KADCYLA® 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.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con KADCYLA® en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con KADCYLA® en tales pacientes.

En los estudios clínicos con KADCYLA® se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: enrojecimiento, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (ver "Efectos Indeseables"). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con KADCYLA®. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con KADCYLA® (ver "Posología y modo de administración").

## Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con KADCYLA® se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo graves reacciones alérgicas o anafilactoides a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

## 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 anti-plaquetario 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

Se ha descrito trombocitopenia en pacientes tratados con KADCYLA® en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 ó 2 ( $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ ), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 ó 1 ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con KADCYLA® se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con KADCYLA® se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ( $<100\ 000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) 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  $\geq 3$  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  $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$  antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado 3 o superior ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ), no se debe administrar KADCYLA® hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ).

Véase "Posología y modo de administración".

## Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con KADCYLA® se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 ó 4, el tratamiento con KADCYLA® debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado  $\leq 2$ . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

## Extravasación

En los estudios clínicos con KADCYLA® se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes 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. Hasta el momento no se conoce algún tratamiento específico para la extravasación de KADCYLA®. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

## Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

### Cáncer de mama temprano

La seguridad de KADCYLA® se ha evaluado en 740 pacientes con CMT en el estudio BO27938 KATHERINE. Las reacciones adversas registradas en el estudio KATHERINE (tabla 1) 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 1. Reacciones adversas en pacientes tratados con KADCYLA® en el estudio BO27938 (KATHERINE)**

Reacción adversa (MedDRA)	KADCYLA®		
	Categoría de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 740	Grado 3 - 5 (%) n = 740
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	28,5	5,7	Muy frecuente
Anemia	10,1	1,1	Muy frecuente
Neutropenia	8,2	1,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	3,0	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo 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	17,0	0,1	Muy frecuente
Estomatitis	15,1	0,1	Muy frecuente
Vómitos	14,6	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	4,3	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	49,5	1,1	Muy frecuente
Pirexia	10,4	0	Muy frecuente
Escalofríos	5,3	0	Frecuente

<b>Reacción adversa (MedDRA)</b>	<b>KADCYLA®</b>		
Categoría de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 740	Grado 3 - 5 (%) n = 740	Categoría de frecuencia
Edema periférico	3,9	0	Frecuente
Astenia	0,4	0	Poco frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Hiperplasia nodular regenerativa	0,3	0,3	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			
Hipersensibilidad al fármaco	2,7	0,4	Frecuente
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Reacción relacionada con la infusión	1,6	0	Frecuente
Neumonitis por radiación	1,5	0,3	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Infección del tracto urinario	10,4	0,3	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Aminotransferasas elevadas	32,4	1,5	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	8,2	0,1	Frecuente
Bilirrubina en sangre elevada	6,6	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipopotasemia	6,8	1,2	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor musculoesquelético	30,4	0,7	Muy frecuente
Artralgia	25,9	0,1	Muy frecuente
Mialgia	15,4	0,4	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	28,4	0	Muy frecuente
Neuropatía periférica	28,0	1,6	Muy frecuente
Mareo	9,5	0,1	Frecuente
Disgeusia	8,1	0	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	13,6	0	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Epistaxis	21,5	0	Muy frecuente
Tos	13,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	8,4	0,1	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	KADCYLA®		
Categoría de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 740	Grado 3 - 5 (%) n = 740	Categoría de frecuencia
Neumonitis	1,1	0,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	6,9	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 2. Alteraciones analíticas registradas en pacientes del estudio BO27938 (KATHERINE)**

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticos			
Bilirrubina elevada	12	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 1871 pacientes en estudios clínicos. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 3) 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 3. Reacciones adversas en los pacientes tratados con KADCYLA® en ensayos clínicos**

RA (MedDRA)	KADCYLA®		
	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3 - 5 (%) n = 1871	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 ventricular izquierda	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimo	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 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			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,6	0,1	Frecuente

RA (MedDRA)	KADCYLA®		
Por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3 - 5 (%) n = 1871	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones del tracto urinario	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			
Elevación de las transaminasas	24,2	7,2	Muy frecuente
Elevación de la fosfatasa alcalina sérica	5,3	0,5	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgia	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgia	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psíquicos			
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 el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	<0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	6,5	1,7	Frecuente
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente

#### Alteraciones analíticas

En la tabla 4 se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con KADCYLA® en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

**Tabla 4. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977**

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	< 1	0
ASAT elevada	98	8	< 1
ALAT elevada	82	5	< 1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	5	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	< 1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	< 1

**Posología y modo de administración:**

Para prevenir errores de medicación, es importante controlar las etiquetas del bulbo y cerciorarse de que el fármaco que va a prepararse y administrarse 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 (IHC por su sigla inglesa) o un índice > 2,0 en un análisis validado de hibridación *in situ* (ISH por su sigla inglesa) o de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

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

La seguridad y la eficacia de cambiar o alternar entre KADCYLA® y productos que son biosimilares, pero que no son considerados intercambiables, no han sido establecidas. Por lo tanto, el riesgo-beneficio de cambiar o alternar entre productos necesita ser cuidadosamente considerado.

KADCYLA® debe ser reconstituido, diluido y administrado en infusión i.v. por un profesional de la salud (ver "Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto"). KADCYLA® no debe administrarse en inyección i.v. rápida o bolo i.v.

**Pauta de administración**

La posología recomendada de KADCYLA® es de 3,6 mg/kg en infusión i.v. cada tres semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial para detectar si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones a la infusión. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso").

Si infusiones previas se toleraron bien, las dosis siguientes de KADCYLA® pueden administrarse en infusión de 30 minutos, manteniendo a los pacientes en observación durante las infusiones y al menos los 30 minutos siguientes.

La velocidad de infusión de KADCYLA® debe reducirse o interrumpirse si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso"). En presencia de reacciones a la infusión potencialmente mortales debe suspenderse la administración de KADCYLA®.

#### Duración del tratamiento

Los pacientes con CMtT 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 retrasadas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de KADCYLA®, debe administrarse después lo antes posible, sin esperar hasta el ciclo siguiente. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dos dosis consecutivas. La velocidad de infusión puede ser la que haya tolerado el paciente más recientemente.

#### Modificación de la dosis

El manejo terapéutico de los eventos adversos sintomáticos puede requerir una interrupción temporal de la administración, una reducción de la dosis o la retirada de KADCYLA® según las directrices contenidas en las tablas 5, 6 y 7.

La dosis de KADCYLA® no debe incrementarse de nuevo tras una reducción.

**Tabla 5. Pauta de reducción posológica**

Pauta de reducción posológica	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 nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

**Tabla 6. Pautas de modificación de la dosis de KADCYLA® en pacientes con CMT**

Pautas para la modificación de la dosis en el CMT		
Reacción adversa	Severidad	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 $\leq 1$ , 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 $\leq 1$ , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado 3 ( $> 5$ a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar KADCYLA® hasta que la AST alcance un grado $\leq 1$ , y entonces reducir la dosis en un nivel

	Grado 4 ( $> 20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender el tratamiento con KADCYLA®
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $> 1,0$ a $\leq 2,0 \times$ LSN el día de tratamiento programado	No administrar KADCYLA® 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 KADCYLA®
Hiperplasia nodular regenerative	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®
Trombocitopenia	Grado 2 - 3 el día de tratamiento programado ( $25\ 000$ a $< 75\ 000/\text{mm}^3$ )	No administrar KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado $\leq 1$ ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), 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 KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado $\leq 1$ ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), y entonces reducir la dosis en un nivel
Disfunción del ventrículo izquierdo	FEVI $< 45\ %$	No administrar KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $< 45\ %$ , suspender el tratamiento con KADCYLA®
	FEVI de $45\ %$ a $< 50\ %$ y disminución $\geq 10$ puntos porcentuales respecto al valor inicial*	No administrar KADCYLA®. 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 KADCYLA®
	FEVI de $45\ %$ a $< 50\ %$ y disminución $< 10$ puntos porcentuales respecto al valor inicial*	Proseguir el tratamiento con KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas
	FEVI $\geq 50\ %$	Proseguir el tratamiento con KADCYLA®
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 KADCYLA®

Neuropatía periférica	Grado 3 - 4	No administrar KADCYLA® hasta la resolución hasta un grado $\leq 2$
Toxicidad pulmonar	Neumopatía intersticial o neumonitis	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®
Neumonitis relacionada con la radioterapia	Grado 2	Suspender KADCYLA® si no se resuelve con tratamiento convencional
	Grado 3 - 4	Suspender el tratamiento con KADCYLA®
Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM		
Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Aminotransferasa (AST o ALT) elevada	Grado (> 2,5 a $\leq 5 \times$ LSN)	2 Tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado (> 5 a $\leq 20 \times$ LSN)	3 No administrar KADCYLA® hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado $\leq 2$ , y entonces reducir la dosis en un nivel
	Grado (> 20 $\times$ LSN)	4 Suspender el tratamiento con KADCYLA®
Hiperbilirrubinemia	Grado (> 1,5 a $\leq 3 \times$ LSN)	2 No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total alcance un grado $\leq 1$ , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado (> 3 a $\leq 10 \times$ LSN)	3 No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total alcance un grado $\leq 1$ , y entonces reducir la dosis en un nivel
	Grado (> 10 $\times$ LSN)	4 Suspender el tratamiento con KADCYLA®
Lesión hepática inducida por fármacos	Aminotransferasas séricas $> 3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $> 2 \times$ LSN	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA® 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 KADCYLA®
Trombocitopenia	Grado 3 (25 000 a $< 50\ 000/\text{mm}^3$ )	No administrar KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado $\leq 1$ ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado 4 ( $< 25\ 000/\text{mm}^3$ )	No administrar KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado $\leq 1$ ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ), y entonces reducir la dosis en un nivel

Disfunción del ventrículo izquierdo	ICC sintomática	Suspender el tratamiento con KADCYLA®
	FEVI < 40 %	No administrar KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 40 %, suspender el tratamiento con KADCYLA®
	FEVI de 40 % a ≤ 45 % y disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	No administrar KADCYLA® 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 KADCYLA®
	FEVI de 40 % a ≤ 45 % y disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Proseguir el tratamiento con KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas
	FEVI > 45 %	Proseguir el tratamiento con KADCYLA®
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI o neumonitis)	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®
Neuropatía periférica	Grado 3 ó 4	No administrar KADCYLA® 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 KADCYLA®.

**Tabla 7. Pautas de modificación de la dosis de KADCYLA® en pacientes con CMM**

Modificaciones de la dosis para los pacientes con CMM		
Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Aminotransferasa (AST o ALT) elevada	Grado (> 2,5 a ≤ 5 x LSN)	2 Tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado (> 5 a ≤ 20 x LSN)	3 No administrar KADCYLA® hasta que la AST, la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2, y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado (> 20 x LSN)	4 Suspender el tratamiento con KADCYLA®.
Hiperbilirrubinemia	Grado (> 1,5 a ≤ 3 x LSN)	2 No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1, y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.

	Grado (> 3 a ≤ 10 × LSN)	3	No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1, y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado (> 10 × LSN)	4	Suspender el tratamiento con KADCYLA®.
Lesión hepática inducida por fármacos	Aminotransferasas séricas > 3 × LSN y bilirrubina total concomitante > 2 × LSN		Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA® en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente).
Trombocitopenia	Grado 3 (25000 a < 50000/mm <sup>3</sup> )		No administrar KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 (≥ 100.000/mm <sup>3</sup> )
	Grado 4 (< 25000/mm <sup>3</sup> )		No administrar KADCYLA® hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 (≥ 100.000/mm <sup>3</sup> )
	ICC sintomática		Suspender el tratamiento con KADCYLA®.
Disfunción izquierdo del ventrículo	FEVI < 40 %		No administrar KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 40 %, suspender el tratamiento con KADCYLA®.
	FEVI de 40 a < 45 % y disminución porcentuales respecto al valor inicial	% a ≤ 10 puntos	No administrar KADCYLA®. 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 KADCYLA®.
	FEVI de 40 a < 45 % y disminución porcentuales respecto al valor inicial	% a ≤ 10 puntos	Proseguir el tratamiento con KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
	FEVI > 45 %		Proseguir el tratamiento con KADCYLA®.

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.

### Pautas posológicas especiales

#### Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de KADCYLA® en pacientes de 65 o más años.

#### Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de KADCYLA® en niños y adolescentes (< 18 años).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de KADCYLA® en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver "Propiedades farmacocinéticas: poblaciones especiales"). No hay datos suficientes para saber si puede ser 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 (ver "Propiedades farmacocinéticas: 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 que se puede presentar con KADCYLA® (ver "Advertencias especiales y precauciones de uso").

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Con KADCYLA® no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano.

Estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe *in vitro* el metabolismo mediado por el citocromo P450. La coadministración de KADCYLA® con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de KADCYLA® en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con KADCYLA®.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de KADCYLA®, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que DM1, sugieren que DM1, el componente farmacológico de KADCYLA® con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratogénico y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda la administración de KADCYLA® a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con KADCYLA® a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

#### Parto

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

#### Lactancia

No se sabe si KADCYLA® pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes de KADCYLA®, las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA®. Las mujeres pueden comenzar a amamantar 7 meses después de la última dosis de KADCYLA®.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

KADCYLA® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas como la fatiga, cefalea, mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (enrojecimiento, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

### **Sobredosis:**

No se conoce algún antídoto para sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, el paciente debe ser vigilado de cerca. Se han descrito casos de sobredosis con trastuzumab

emtansina, la mayoría de las veces asociados con trombocitopenia, y ha habido un fallecimiento. En el caso fatal, el paciente recibió incorrectamente trastuzumab emtansina en dosis de 6 mg/kg y murió aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis; una causa de muerte y una relación causal con KADCYLA® no fueron establecidas.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XC14.

Grupo farmacoterapéutico: L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: agentes antineoplásicos, L01X: otros agentes antineoplásicos, L01XC: anticuerpos monoclonales.

#### Mecanismo de acción

KADCYLA®, trastuzumab emtansina, es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido a HER2 que contiene el anticuerpo humanizado IgG1 anti-HER2, trastuzumab, unido covalentemente al fármaco inhibidor microtubular DM1 (un derivado de la maitansina) a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se denomina al complejo MCC-DM1. Con cada molécula de trastuzumab se conjugan en promedio 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación de DM1 con trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico para las células tumorales que sobreexpresan HER2 y eleva así el aporte intracelular de DM1 en las células malignas. Tras la unión a HER2, trastuzumab emtansina sufre una internalización mediada por el receptor y, a continuación, una degradación lisosomal, la cual se traduce en la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

KADCYLA® presenta los mecanismos de acción de ambos: trastuzumab y DM1.

Trastuzumab emtansina, al igual que trastuzumab, se une al dominio IV del dominio extracelular (DEC) de HER2, así como a los receptores Fcγ y el complemento C1q. Además, KADCYLA®, como trastuzumab, inhibe la eliminación de DEC de HER2, inhibe la transmisión de señales a través de la vía fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en las células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.

DM1, el componente farmacológico citotóxico de KADCYLA®, se une a la tubulina. Mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina, tanto DM1 como KADCYLA® inducen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que termina induciendo la muerte apoptótica de las células. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es 20 - 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides.

El enlace MCC tiene como fin limitar la liberación sistémica y elevar el aporte selectivo de DM1, como demuestran los muy bajos niveles detectados de DM1 libre en plasma.

#### Ensayos clínicos / Eficacia

##### Eficacia

##### Cáncer de mama temprano

El estudio KATHERINE (BO27938) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento, de 1486 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 de Inmunohistoquímica (IHQ) o un índice de amplificación  $\geq 2,0$  en un análisis de ISH 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 patológicamente 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 libre de enfermedad invasiva (SLEi). La SLEi 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 SLEi que incluía un segundo cáncer no mamario primario, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD).

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 73 % de los pacientes eran blancos, el 9 % eran asiáticos, el 6 % eran indios americanos o nativos de Alaska y el 3 % eran negros o afroamericanos. 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 patológicamente después del tratamiento preoperatorio (ganglios positivos: 46,4 %, ganglios negativos o no evaluados: 53,6 %), fueron similares en los grupos del estudio.

La mayoría (76,9 %) de los pacientes habían recibido un esquema quimioterapéutico 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.

Se observó una mejoría en SLEi 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 SLEi. Las estimaciones de las tasas de SLEi 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 8 y la figura 1.

**Tabla 8. Resumen de la eficacia del estudio BO27938 (KATHERINE)**

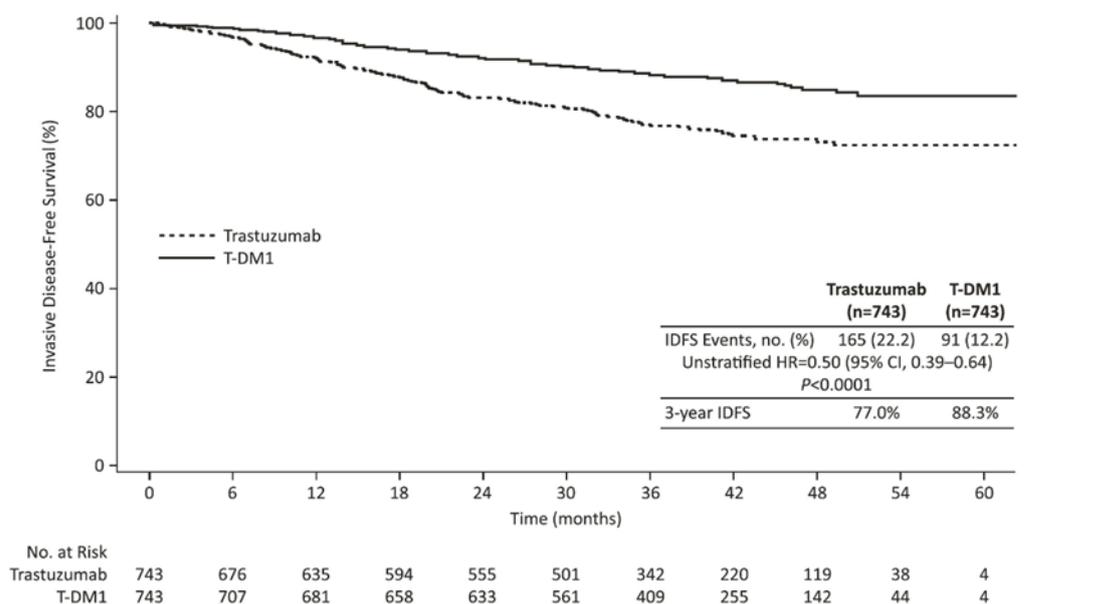
	<b>Trastuzumab N = 743</b>	<b>Trastuzumab emtansina N = 743</b>
Objetivos primaries		
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEi) <sup>3</sup>		
Nº (%) de pacientes con el evento	165 (22,2 %)	91 (12,2 %)
HR [IC 95 %]	0,50 [0,39; 0,64]	

	<b>Trastuzumab N = 743</b>	<b>Trastuzumab emtansina N = 743</b>
Valor de p (prueba del orden logarítmico [log-rank] no estratificada)	< 0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años <sup>2</sup> , % [IC 95 %]	77,0 [73,78; 80,26]	88,3 [85,81; 90,72]
Objetivos secundarios <sup>1</sup>		
SLEi incluidos segundos cánceres primarios no mamarios		
Nº (%) de pacientes con el evento	167 (22,5 %)	95 (12,8 %)
HR [IC 95%]	0,51 [0,40; 0,66]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico no estratificada)	< 0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años <sup>2</sup> , % [IC 95 %]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
Nº (%) de pacientes con el evento	167 (22,5 %)	98 (13,2 %)
HR [IC 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico no estratificada)	< 0,0001	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años <sup>2</sup> , % [IC 95 %]	76,9 [73,65; 80,14]	87,4 [84,88; 89,93]
Supervivencia global (SG) <sup>3</sup>		
Nº (%) de pacientes con el evento	56 (7,5 %)	42 (5,7 %)
HR [IC 95 %]	0,70 [0,47; 1,05]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico no estratificada)	0,0848	
Tasa de supervivencia a los 5 años <sup>2</sup> , % [IC 95 %]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
Intervalo Libre de Recurrencia a Distancia (ILRD)		
N.º (%) de pacientes con el evento	121 (16,3 %)	78 (10,5 %)
HR [IC 95%]	0,60 [0,45; 0,79]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico no estratificada)	0,0003	
Tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años <sup>2</sup> , % [IC 95 %]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

HR: hazard ratio (razón de riesgos instantáneos); IC: intervalos de confianza.

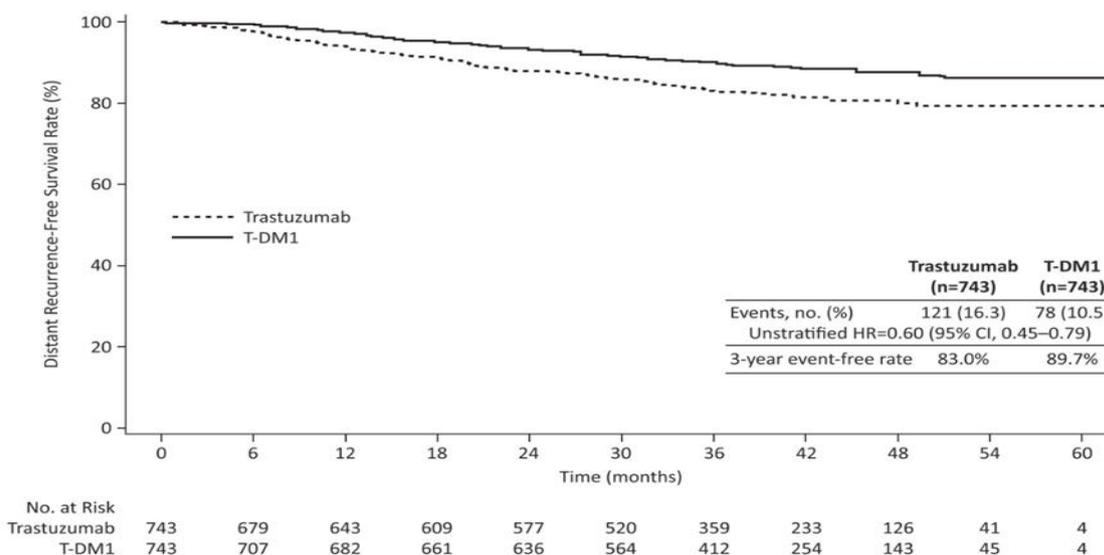
1. Se ha aplicado una estrategia jerárquica de realización de pruebas para la SLEi y la SG.
2. La tasa de pacientes sin el evento al cabo de 3 años y la tasa de supervivencia a los 5 años se obtuvieron a partir de estimaciones de Kaplan-Meier.
3. Datos procedentes del primer análisis provisional.

**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Enfermedad invasiva en el estudio KATHERINE**



Invasive Disease-Free Survival: Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva; IDFS Events, no.: Eventos de SLEi, no.; HR unstratified: HR no estratificada; 3-year IDFS: SLEi a los 3 años; Time (months): Tiempo (meses); No. at Risk: No. de pacientes en riesgo.

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del Intervalo Libre de Recurrencia a Distancia en el estudio KATHERINE**

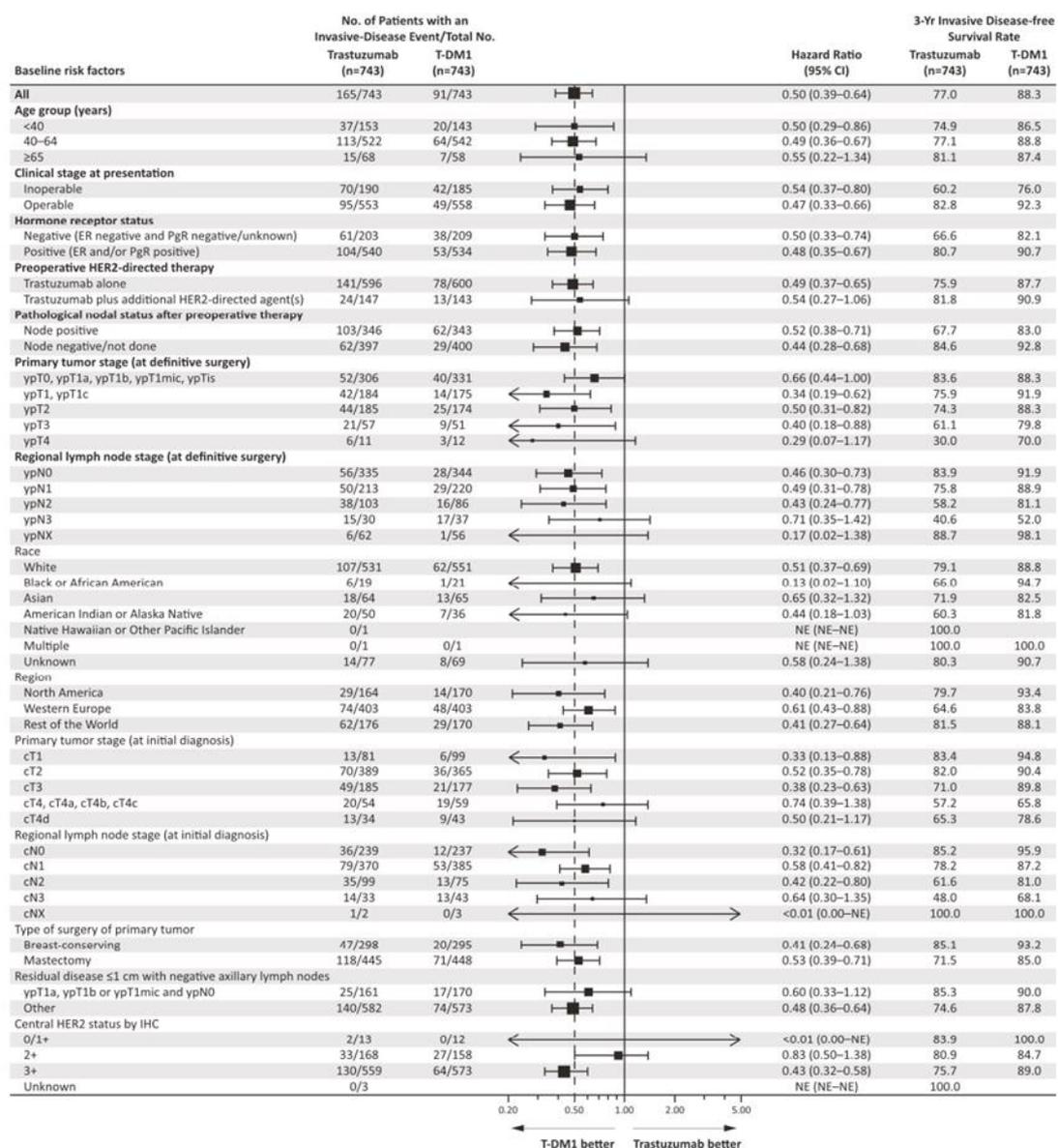


Distant Recurrence-Free Survival Rate: Tasa de supervivencia libre de recurrencia a distancia; Events, no.: Eventos, no.; HR unstratified: HR no estratificada; 3-year event-free rate: Tasa sin eventos a los 3 años; Time (months): Tiempo (meses); No. at Risk: No. de pacientes en riesgo.

En el estudio KATHERINE, se observó un beneficio constante del tratamiento con KADCYLA® en lo que respecta a la SLEi en todos los subgrupos pre-especificados evaluados, lo que respalda la solidez del resultado global (ver figura 3). En el subgrupo de pacientes con receptores

hormonales negativos (n = 412, 27,7 %), la HR de la SLEi fue de 0,50 (IC 95 %: 0,33; 0,74). En el subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos (n = 1.074, 72,3 %), la HR de la SLEi 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 = 1196, 80,5 %), la HR de la SLEi 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 SLEi 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 SLEi fue de 0,50 (IC 95 %: 0,25; 1,00). La HR de la SLEi 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 SLEi fue de 0,44 (IC 95 %: 0,28; 0,68).

**Figura 3. Forest plot de los eventos de cáncer invasivo según los factores de riesgo iniciales en el estudio KATHERINE**



Baseline risk factors: Factores de riesgo basales; No. of Patients with an Invasive-Disease Event/Total No.: No. de pacientes con un evento de cáncer invasivo/No. total; 3-Yr Invasive Disease-free Survival Rate: Tasa de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva 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): Receptores hormonales negativos (ausencia de RE y ausencia de RPg o estado desconocido respecto a los RPg); Positive (ER and/or PgR positive): Positivos (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 patológicamente) 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): 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); 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): Estadío del tumor primario (en el momento del diagnóstico inicial); Regional lymph node stage (at initial diagnosis): Estadío 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  $\leq$  1 cm with negative axillary lymph nodes: Cáncer residual  $\leq$  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.

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 .

#### Carcinoma de mama metastásico

Se realizó un estudio clínico de fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado e irreseccable que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluidas pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con trastuzumab y un taxano y habían recaído dentro de los seis meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante. Antes del reclutamiento era preciso que un laboratorio central confirmase la positividad para HER2 de muestras del tumor mamario, definida como una puntuación de 3+ en una prueba de IHC o de amplificación génica por ISH. Las características basales demográficas y patológicas estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. En los pacientes aleatorizados al grupo de KADCYLA®, la edad media era de 53 años, el sexo femenino era

mayoritario (99,8 %), la raza blanca en su mayor parte (72 %) y el 57 % presentaban tumores con receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona. En este estudio se comparaban la seguridad y la eficacia de KADCYLA® con las de lapatinib + capecitabina. Se aleatorizó a un total de 991 pacientes para recibir KADCYLA® o lapatinib + capecitabina del modo siguiente:

Grupo de KADCYLA®: 3,6 mg/kg de KADCYLA® por vía i.v., en 30 - 90 minutos, el día 1 de un ciclo de 21 días.

Grupo de control (lapatinib + capecitabina): 1250 mg/día de lapatinib por vía oral, una vez al día de un ciclo de 21 días, + 1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina por vía oral, dos veces al día, los días 1 - 14 de un ciclo de 21 días.

Las variables principales de eficacia del estudio eran la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) evaluadas por un comité independiente de revisión (CIR) y la tasa de supervivencia en los puntos de referencia 1 y 2 años.

En este estudio clínico también se evaluó el tiempo hasta la progresión de los síntomas según la subescala TOI-B (Trials Outcome Index-Breast) del cuestionario FACT-B QoL (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life). Se considera que una variación de 5 puntos en TOI-B es **clínicamente significativa**.

**Tabla 9. Resumen de la eficacia en el estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

	<b>Lapatinib capecitabina n = 496</b>	<b>+ Trastuzumab emtansina N= 495</b>
<b>Objetivos primarios</b>		
SLP evaluada por el CIR		
Número (%) de pacientes con algún evento	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Mediana de SLP (meses)	6,4	9,6
Hazard ratio (estratificada*)	0,650	
IC 95 % para la hazard ratio	(0,549; 0,771)	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada*)	< 0,0001	
<b>Supervivencia Global</b>		
Número (%) de pacientes que fallecieron	182 (36,7 %)	149 (30,1 %)
Mediana de supervivencia (meses)	25,1	30,9
Hazard ratio (estratificada*)	0,682	
IC 95 % para la hazard ratio	(0,548; 0,849)	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos*)	0,0006	
Tasa de supervivencia en el punto de referencia 1 año (IC 95 %)	78,4 % (74,62; 82,26)	85,2 % (81,99; 88,49)
Tasa de supervivencia en el punto de referencia 2 años (IC 95 %)	51,8 % (45,92; 57,73)	64,7 % (59,31; 70,19)
<b>Objetivos secundarios</b>		
SLP evaluada por los investigadores		
Número (%) de pacientes con algún evento	335 (67,5 %)	287 (58,0 %)

Mediana de SLP (meses)	5,8	9,4
HR (IC 95 %)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valor de p (prueba rangos logarítmicos*)	< 0.0001	
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes con enfermedad mensurable	389	397
Número (%) de pacientes con RO	120 (30,8 %)	173 (43,6 %)
Diferencia (IC 95 %)	12,7 % (6,0; 19,4)	
Valor de p (prueba Mantel-Haenszel chi-cuadrado*)	0.0002	
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
Número de pacientes con RO	120	173
Mediana (IC 95 %)	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)
Tiempo hasta la progresión de los síntomas		
Número de pacientes evaluables	445	450
Número (%) de pacientes con algún evento	257 (57,8 %)	246 (54,7 %)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	4,6	7,1
HR (IC 95 %)	0,796 (0,667; 0,951)	
Valor de p (prueba rangos logarítmicos*)	0.0121	

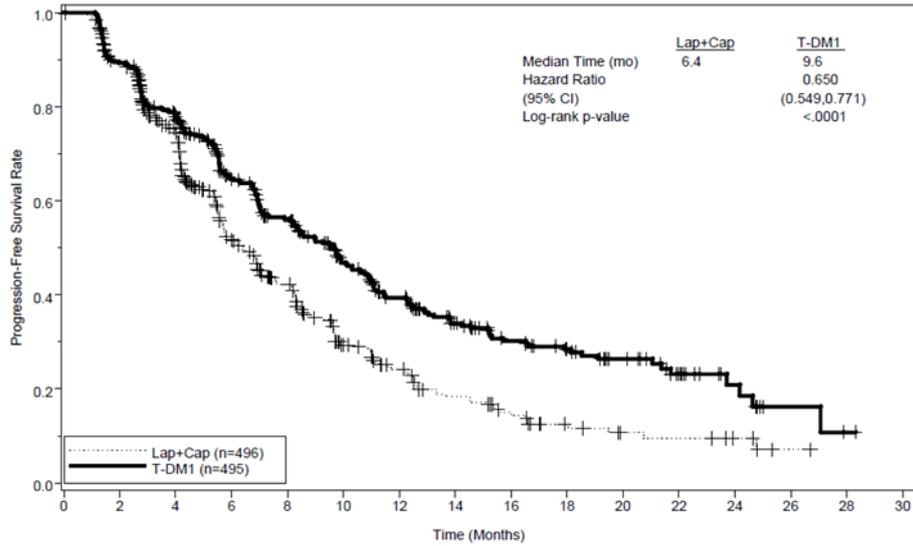
SLP: supervivencia libre de progresión; RO: respuesta objetiva; HR: hazard ratio (taza de riesgo); CIR: Comité Independiente de Revisión.

\* Estratificada por: región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, otras), número previo de regímenes quimioterápicos contra la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0 - 1 frente a > 1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

\*\* El análisis intermedio inicial de supervivencia global (SG) fue realizado en el momento del primer análisis de SLPS. Un fuerte efecto del tratamiento fue observado, pero no se cruzaron los límites pre-especificados de eficacia. Un segundo análisis intermedio para SG fue realizado cuando se observaron 331 eventos de SG y los resultados se presentan en esta tabla.

Un beneficio al tratamiento fue visto en el subgrupo de pacientes que no habían recibido algún tratamiento sistémico anterior contra el cáncer en enfermedad metastásica (n = 118); el hazard ratio para SLP y SG fueron de 0,51 (IC 95 %: 0,30; 0,85) y 0,61 (IC 95 %: 0,3; 1,16), respectivamente. Las medianas de la SLP y la SG para el grupo de KADCYLA® fueron de 10.8 meses y no alcanzado, respectivamente, comparado con 5.7 meses y 27.9 meses, respectivamente, para el grupo de lapatinib más capecitabina.

**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por CIR**



Number at Risk:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lap+Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

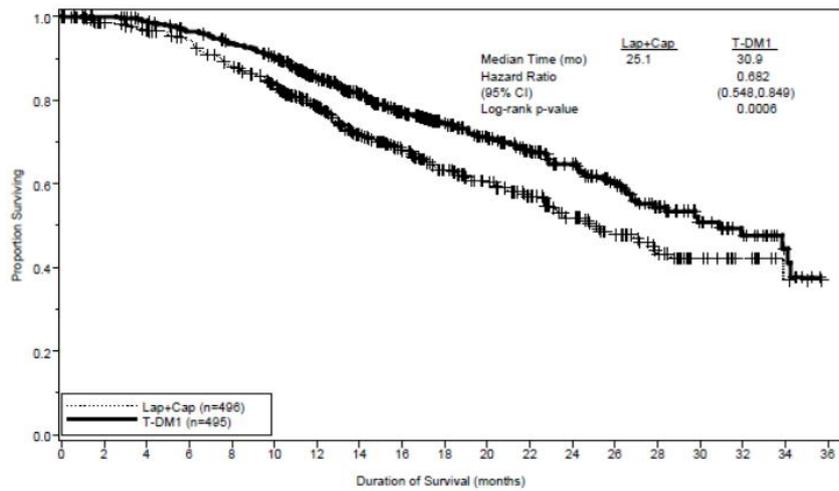
T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee. Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

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; CIR: 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 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CIR**



Number at Risk:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine. Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

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, abierto y multicéntrico (TDM4450g/BO21976) se evaluaron los efectos de KADCYLA® frente a los de trastuzumab + docetaxel en pacientes con CM HER2-positivo metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia contra la enfermedad metastásica. Se aleatorizó a los pacientes para recibir KADCYLA® en una dosis de 3,6 mg/kg i.v. cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab en una dosis inicial de 8 mg/kg i.v. seguida de 6 mg/kg i.v. cada 3 semanas + docetaxel en una dosis de 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. cada 3 semanas (n = 70).

La variable principal de valoración era la SLP evaluada por los investigadores. La mediana de SLP fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab + docetaxel y de 14,2 meses en el de KADCYLA® (hazard ratio: 0,59; p = 0,035), con una mediana de seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 58,0 % con trastuzumab + docetaxel y del 64,2 % con KADCYLA®. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó con KADCYLA®, mientras que en el grupo de control fue de 9,5 meses.

El empeoramiento de la puntuación en la subescala TOI del FACT-B se produjo más tarde en el grupo de KADCYLA® que en el de control (mediana del tiempo hasta la progresión de los síntomas: 7,5 y 3,5 meses, respectivamente; hazard ratio: 0,58; p = 0,022).

En un estudio de fase II abierto y con un solo grupo (TDM4374g) se evaluaron los efectos de KADCYLA® en pacientes con CM HER2 positivo metastásico localmente avanzado e incurable. Todos los pacientes habían recibido previamente terapias dirigidas a HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en un contexto de tratamiento neoadyuvante, tratamiento adyuvante, enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica. La mediana del número de antineoplásicos recibidos por los pacientes en cualquier contexto era de 8,5 (intervalo: 5 - 19), y contra la enfermedad metastásica, de 7,0 (intervalo: 3 - 17), incluidos todos los antineoplásicos para tratar el cáncer de mama.

Los pacientes (n = 110) recibieron 3,6 mg/kg i.v. de KADCYLA® cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Los análisis clave de la eficacia fueron los de la TRG basada en una valoración radiológica independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRG fue del 32,7 % (IC del 95 %: 24,1; 42,1), n = 36 respondedores, en la evaluación tanto del CIR como de los investigadores.

La mediana de la duración de la respuesta evaluada por el CIR no se alcanzó (IC del 95 %: 4,6 meses; no estimable).

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial para una respuesta inmune a KADCYLA®. A un total de 1243 pacientes participantes en siete estudios clínicos se les realizaron análisis de las respuestas de anticuerpos antidroga (AAD) contra KADCYLA® en múltiples momentos de evaluación. Después de administrar KADCYLA®, el 5,1 % (63/1243) 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 KADCYLA® el 3,7 % (15/401) de los pacientes; 5 de ellos también tenían anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de AAD, no se pueden extraer conclusiones sobre la repercusión de los anticuerpos contra KADCYLA® en la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de KADCYLA®.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo la especificidad y la sensibilidad del ensayo, metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de recogida de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KADCYLA® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El análisis farmacocinético de la población de trastuzumab emtansina no sugirió diferencias en la exposición a KADCYLA® según el estado de la enfermedad (marco de tratamiento adyuvante frente al tratamiento del cáncer metastásico).

#### Absorción

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

#### Distribución

Administrado por vía i.v. cada 3 semanas, KADCYLA® presentaba una farmacocinética lineal en dosis de entre 2,4 y 4,8 mg/kg. El aclaramiento era más rápido en los pacientes que habían recibido dosis igual o menor 1,2 mg/kg.

Los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y del estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg i.v. de KADCYLA® cada 3 semanas presentaban una concentración sérica máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de trastuzumab emtansina en el ciclo 1 de 83,4 ( $\pm 16,5$ )  $\mu\text{g/mL}$  y 72,6 ( $\pm 24,3$ )  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, en promedio. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina administrado por vía i.v. era de 3,13 L, valor cercano al volumen plasmático.

#### Metabolismo

Se espera que KADCYLA® se catabolice por proteólisis en los lisosomas celulares, sin una participación significativa de las isoenzimas del citocromo P450. En el plasma humano se detectan en concentraciones bajas los catabolitos Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1, entre otros. En el estudio TDM4370g/BO21977 y el estudio BO29738, las concentraciones máximas medias de DM1 en el ciclo 1 tras la administración de KADCYLA® eran sistemáticamente bajas: 4,61 ( $\pm 1,61$ ) ng/mL y 4,71 ( $\pm 2,25$ ) ng/mL, respectivamente, en promedio.

Estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5.

#### Eliminación

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de trastuzumab emtansina tras su administración i.v. a pacientes con CM HER2-positivo metastásico era de 0,68 L/día, y la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de trastuzumab emtansina después de repetidas infusiones i.v. cada 3 semanas.

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional ( $n = 671$ ), los factores peso corporal, albúmina, suma del diámetro mayor de las lesiones diana según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), ECD excretado de HER2, concentración basal de trastuzumab y ASAT, eran covariables significativas de los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Ahora bien, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab emtansina permite suponer que es improbable que estas covariables, exceptuando el peso corporal, tengan algún efecto clínicamente importante en la exposición a trastuzumab emtansina. Por ende, la dosis basada en peso corporal de 3.6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección por otras covariables se considera apropiada. En los estudios no clínicos,

los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1, se excretaron principalmente con la bilis y en cantidad mínima con la orina.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina ha puesto de manifiesto que la raza no parece influir en la farmacocinética de KADCYLA®. Dado que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos con KADCYLA® eran mujeres, no se evaluó formalmente la farmacocinética de KADCYLA®.

#### Población geriátrica

El análisis de farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina ha puesto de manifiesto que la edad no afecta a la farmacocinética de KADCYLA®. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de trastuzumab emtansina entre los pacientes < 65 años (n = 577), entre los pacientes de 65 - 75 años (n = 78) ni entre los pacientes > 75 años (n = 16).

#### Insuficiencia renal

El análisis de farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina ha puesto de manifiesto que la creatinina no afecta a la farmacocinética de KADCYLA®. La farmacocinética de trastuzumab emtansina en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [Clcr] 60 - 89 mL/min, n = 254) o moderada (Clcr 30 - 59 mL/min, n = 53) era similar a la observada en los pacientes con normofunción renal (Clcr ≥ 90 mL/min, n = 361). Los datos farmacocinéticos existentes de pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr 15 - 29 mL/min) son limitados (n = 1), por lo que no pueden hacerse 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 medida de la cantidad de un medicamento que llega a la circulación sanguínea (ABC) para 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 estudiado el uso de KADCYLA® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh).

Datos no clínicos sobre seguridad

#### Carcinogenicidad

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

#### Genotoxicidad

En un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias no se observó actividad mutágena. En un ensayo *in vivo* de micronúcleos en macacos de Java no se observaron lesiones cromosómicas en las células de la médula ósea. Sin embargo, en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratas se obtuvo un resultado positivo de DM1 en la formación de micronúcleos después de una dosis única en el intervalo de concentraciones de DM1 halladas en el ser humano tras la administración de trastuzumab emtansina, confirmándose así que trastuzumab emtansina es un anégeno y/o un clastógeno.

### Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de la fertilidad en animales para evaluar el efecto de KADCYLA®. Ahora bien, considerando los resultados de los estudios generales de toxicidad animal, cabe esperar efectos adversos en la fertilidad.

### Toxicidad para la función reproductora

No se han efectuado estudios específicos de desarrollo embrio-fetal en animales con trastuzumab emtansina. En los estudios clínicos se ha observado toxicidad de trastuzumab en el desarrollo, aunque no se había previsto en el programa no clínico. También se ha detectado toxicidad de la maitansina en el desarrollo en estudios no clínicos, lo cual permite pensar que DM1, el componente maitansinoide de efecto citotóxico mediante la inhibición microtubular, tendrá un efecto similar teratógeno y potencialmente embriotóxico.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Aplíquese una técnica aséptica adecuada. Aplíquense asimismo métodos adecuados para la preparación de agentes quimioterápicos.

El producto reconstituido no contiene algún conservante y es para un solo uso. Deséchese toda solución no utilizada.

Con una jeringa estéril, inyéctense lentamente 5 mL de agua esterilizada para inyectables en un bulbo con 100 mg u 8 mL de agua esterilizada para inyectables en un bulbo con 160 mg de KADCYLA®.

Agítese suavemente el bulbo hasta la total disolución. ¡NO DEBE AGITARSE VIGOROSAMENTE EL BULBO!

Consérvese entre 2 – 8 °C el bulbo con KADCYLA® reconstituido. Deséchese después de 24 horas la cantidad no utilizada de KADCYLA®.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. La solución reconstituida no debe contener partículas visibles y debe ser límpida o ligeramente opalescente. La solución reconstituida debe ser incolora o tener un color marrón claro. Si la solución reconstituida contiene partículas visibles o está turbia o descolorada, no debe utilizarse.

### Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de solución requerido partiendo de una dosis de 3,6 mg de KADCYLA®/kg de peso (ver pauta de reducción posológica):

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL [concentración de la solución reconstituida])}}$$

Extraer del bulbo la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución salina al 0,45 % o de solución salina fisiológica (0,9 %). No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %). La solución salina al 0,45 % puede utilizarse sin filtro de 0,2 µm o 0,22 µm de polietersulfona (PES) en línea. Si se utiliza solución salina fisiológica (0,9 %) para la infusión, es necesario el uso de un filtro de 0,2 µm o 0,22 µm de polietersulfona (PES) en línea. Una vez preparada la infusión, administrar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la infusión puede conservarse hasta 24 horas en un refrigerador a 2 – 8 °C. Durante la conservación no se debe congelar ni agitar la infusión.

### Incompatibilidades

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %), pues provocan agregación de la proteína.

KADCYLA® no se debe mezclar o diluir con otros medicamentos.

### Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilizar los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

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.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2024-03-25**