

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio APHINITY: Adyuvancia con Pertuzumab + Trastuzumab vs Trastuzumab en Cáncer de Mama HER2+ en estadios iniciales.

Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, on behalf of the APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131

Abreviaturas: CEI: coste eficacia incremental; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA (Food and Drug Administration): Administración para la regulación de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierdo; GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones; HER2 or HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2): receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR: hazard ratio; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NND: número necesario para dañar a 1 individuo más que con el control; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; QT: quimioterapia, RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores, Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes con sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

Para la obtención del “Tiempo de Supervivencia Libre de Evento” (tSLEv), calculamos las áreas bajo las curvas mediante ImageJ, un programa de procesamiento de imagen digital de dominio público, desarrollado en el National Institutes of Health, disponible en: <https://imagej.net>

I. INTRODUCCIÓN.

La combinación de trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti-HER2) y quimioterapia ha mejorado los resultados en pacientes con Cáncer de mama HER2 positivo, reduciendo el riesgo de recaídas y muerte. Actualmente la combinación de quimioterapia y trastuzumab es el tratamiento estándar para estos pacientes.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, con un mecanismo de acción complementario al trastuzumab, uniéndose también al receptor HER2 e induciendo citotoxicidad en las células que lo expresan. En pacientes con cáncer de mama metastásico, añadir pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel, ha mostrado en algunos estudios mejorar la supervivencia global, si bien aumentando los efectos adversos de neutropenia y diarrea grado 3-4.

Los autores de este estudio pretenden aumentar el conocimiento para confirmar o refutar si el balance de beneficios y daños es significativamente más práctico añadiendo pertuzumab a la terapia adyuvante para las pacientes con cáncer de mama inicial.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, evaluar la eficacia de añadir Trastuzumab y Pertuzumab al esquema de quimioterapia adyuvante, en términos de supervivencia libre de enfermedad invasiva, supervivencia global, efectos adversos graves y calidad de vida relacionada con la salud.

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico. Se calculó el tamaño muestral con una significación estadística del 5% (dos colas) y una potencia del 80%, para

detectar un HR= 0,75 para la variable principal, “Supervivencia libre de enfermedad invasiva”, asumiendo una tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva del 89,2% a los 3 años en el grupo de control, basándose en los resultados del Ensayo 006 del Breast Cancer International Research Group¹. En estas condiciones, los cálculos arrojan 2021 pacientes por grupo, lo cual significa que se esperan 384 eventos de la variable principal en 3 años.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
$S_i = S_c^{HR} \Rightarrow 1-RA_i = (1-RA_c)^{HR} \Rightarrow RA_i = 1 - (1-RA_c)^{HR}$			
si se espera un RA _c /año =	3,6%	durante	3,00 años => que se espera un RA _c =
y se espera un HR =	0,75		
entonces RA _i = 1 - (1-RA _c) ^{HR} =	8,2%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	10,80%	qA	0,892
% RA intervención	8,21%	qB	0,918
pM (=proporción Media)	0,095	qM	0,905
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	20,00%	=> z β =	0,842
Numerador	1,35		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	2.021		
2n (total) =	4.042		
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?			
218	Nº eventos esperados en el grupo control		
166	Nº eventos esperados en el grupo intervención		
384	Suma de los eventos		

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes con cáncer de mama invasivo HER2 positivo, no metastásico, extirpado adecuadamente.

2º Criterios de inclusión: Pacientes con cáncer de mama invasivo HER2 positivo, (tiene que ser confirmado por el laboratorio central). En las pacientes con enfermedad invasiva bilateral, ambos deben ser HER2 positivo. El tumor > 1 cm de diámetro, tanto en las pacientes con nodo positivo como negativo. Tumor con nodo negativo y diámetro tumoral entre 0,5 y 1 cm si tenían al menos uno de estos criterios de alto riesgo: a) grado 3 histológico o nuclear; b) receptores estrogénico y progestágeno negativos; o c) edad menor de 35 años. Posteriormente se realizó una enmienda al protocolo cuando ya habían sido incluidos 3655 pacientes, para que en adelante las siguientes no fueran elegibles con nodo negativo.

Todas las pacientes debían tener una FEVI ≥ 55%, y no debían pasar más de 8 semanas entre la cirugía de mama y el inicio de la quimioterapia.

3º Criterios de exclusión: Historial previo de cáncer de mama invasivo, u otro tipo de cáncer en los últimos 5 años (con la excepción de carcinoma in-situ de cérvix o colon, melanoma in-situ, carcinoma piel de células basales o de células escamosas. Haber recibido antes quimioterapia o radioterapia, o cualquier tratamiento biotecnológico contra el cáncer. Tener alguna enfermedad concomitante que interfiera con el tratamiento como enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar severa.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variable primaria: “Supervivencia libre de enfermedad invasiva”, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer de cualquiera de los siguientes eventos: a) recurrencia ipsilateral del cáncer de mama invasivo; b) recurrencia ipsilateral de la enfermedad

¹ Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, on behalf of the Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1273-83.

invasiva loco-regional; c) recurrencia de enfermedad a distancia; d) cáncer de mama invasivo, contralateral; o e) muerte por cualquier causa.

2º Variables secundarias: Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad (incluyendo los cánceres no invasivos), Intervalo libre de recaídas, Seguridad y Calidad de vida relacionada con la salud.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, se efectuó aleatorización por bloques permutados, con las pacientes estratificadas de acuerdo a su estatus nodal (nodo positivo o negativo), régimen de quimioterapia adyuvante, estatus de tipo de receptor hormonal, región geográfica, y versión del protocolo seguida.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí; las reclutaban mediante un sistema web centralizado.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

- a) Grupo de intervención: Pertuzumab + [Trastuzumab + Quimioterapia]: 2400 pacientes.
- b) Grupo de control: Placebo + [Trastuzumab + Quimioterapia]: 2404 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, tal como se muestra en la **tabla 1**.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para las pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?** No se especifica.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Pertuzumab ó Placebo + Trastuzumab. Ciclos cada 3 semanas, hasta un máximo de 18 ciclos durante 1 año. El tratamiento anti-HER2 se combina con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia a elección del investigador:
- 3 o 4 ciclos de 5-fluorouracilo + antraciclina + ciclofosfamida seguido de 3 ó 4 ciclos de taxanos.
- 4 ciclos de ciclofosfamida + antraciclinas, seguido de 3 ó 4 ciclos de taxanos.
- 6 ciclos de docetaxel + carboplatino.

En las pacientes con receptor hormonal positivo, la terapia endocrina continua al menos 5 años. En las pacientes con indicación de radioterapia, ésta se administra al término de la quimioterapia, concomitantemente con la terapia anti-HER2.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 45,4 meses.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento, discontinuación temporal, y pérdidas del seguimiento.

1. **Abandonos de tratamiento totales:** Se encontraron más abandonos en el grupo pertuzumab que en el grupo placebo, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos, 372/2400 (15,5%) vs 304/2404 (12,65%) respectivamente, $p=0,004$.

2. **Abandonos de tratamiento por efectos adversos:** Las diferencias no alcanzaron la significación estadística, pues hubo 185/2400 (7,71%) y 155/2404 (6,45%), $p=0,088$.

3. **Pérdidas del seguimiento:** Informan de una pérdida en el grupo Placebo y ninguna en el de Pertuzumab.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: Se efectuó análisis por Intención de tratar. Los datos para las

pacientes sin evento documentado, se censuraron al último momento en que se conocía que el paciente estuviera libre de enfermedad.

C) RESULTADOS.

Magnitud y precisión de los resultados: Todos los resultados de beneficios y daños añadidos los mostramos extensamente en la **tabla 2**, de los que destacamos resumidamente:

1º Variables de beneficio

1. **Supervivencia:** No hubo diferencias estadísticamente significativas, pues sobrevivieron 2320/2400 (96,67%) en el grupo de Pertuzumab frente a 2315/2404 (96,3%) en el grupo de Placebo; RR 1,00 (0,99-1,01), NNT -271 (-70 a 147) en 45,4 meses.

2. Modalidades de porcentajes de supervivencia libre de enfermedad:

a) **Porcentaje de Supervivencia libre de enfermedad invasiva:** se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre 2229/2400 (92,88%) en el grupo de Pertuzumab frente a 2194/2404 (91,26%) del grupo de Placebo, RR 1,02 (1,001-1,03); RAR 1,61% (0,08% a 3,15%); **NNT 62 (32 a 1238) en 45,4 meses**, y potencia estadística 54,20%.

Para precisar nosotros más este resultado, para la enfermedad invasiva calculamos el **Tiempo Libre de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)**, mediante la medición del área bajo las curvas, obtenemos una media 45,46 meses en el grupo de Pertuzumab frente a 45,06 meses en el grupo de Placebo, cuya Diferencia de medias o **Prolongación del Tiempo de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) es de 12,1 días en 48 meses, equivalentes a 3 días por año**. Mostramos estos cálculos en la **tabla 3**. A pesar de que el método de cálculo del área bajo la curva es el clásico de la suma de los polígonos debajo de cada tramo horizontal y oblicuo, nos hemos basado en el sencillo método que desarrollaron Kristensen y col del contaje de los píxeles como representantes de las áreas², con una demostración práctica en el Appendix B.

b) Cuando se define **según STEEP el porcentaje de Supervivencia libre de enfermedad invasiva**, se encontraron diferencias entre 2211/2400 (92,13%) vs 2174/2404 (90,43%); RR 1,02 (1-1,04); RAR 1,69% (0,1% a 3,29%); **NNT 59 (30 a 1049) en 45,4 meses**, y potencia estadística 54,72%.

c) Cuando se refiere al **Porcentaje de Supervivencia libre de enfermedad**, se encontraron diferencias entre las 2208/2400 (92%) y las 2118/2404 (88,1%); RR 1,04 (1,02-1,06); RAR 3,9% (2,21% a 5,59%); **NNT 26 (18 a 45) en 45,4 meses**, y potencia estadística 99,46%.

d) Cuando se refiere a **Intervalo libre de recaídas**, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las 2262/2400 (94,25%) y las 2231/2404 (92,8%); RR 1,02 (1-1,03); RAR 1,45% (0,05% a 2,85%); **NNT 69 (35 a 1889) en 45,4 meses**, y potencia estadística 53,07%.

2º Variables de efectos adversos graves: Hubo diferencias significativas en la incidencia de **Efectos adversos graves grado 3 o mayor**, entre las 1518/2364 (64,21%) en el grupo de Pertuzumab frente a las 1379/2405 (57,34%) en el grupo de Placebo; RR 1,12 (1,07-1,17); RAR -6,87% (-4,1% a -9,63%); **NNT -15 (-10 a -24) en 45,4 meses**, y potencia estadística 99,81%. De entre todos los registrados, en particular hubo diferencias en:

a) diarrea: 232/2364 (9,81%) vs 90/2405 (3,74%); RR 2,62 (2,07-3,32); RAR -6,07% (-4,66% a -7,51%); **NNT -16 (-13 a -21) en 45,4 meses**, y potencia 100%.

b) anemia: 163/2364 (6,9%) vs 113/2405 (4,7%); RR 1,47 (1,16-1,85); RAR -2,2% (-0,87% a -3,54%); **NNT -46 (-28 a -115) en 45,4 meses**, y potencia estadística 90,12%.

² Kristensen ML, Christensen PM, Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. BMJ Open. 2015 Sep 24;5(9):e007118. [Véase el Appendix B]

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

El hallazgo de que una correlación positiva entre la respuesta completa y la supervivencia global, para un nuevo medicamento no siempre se traduce en un beneficio para la supervivencia, es un revés importante para el paradigma de la ventana de oportunidad de usar quimioterapia neoadyuvante para el descubrimiento de fármacos³.

Históricamente, algunos medicamentos que mejoraban la supervivencia global, también tenían altas tasas de respuestas completas en neoadyuvancia (como por ejemplo trastuzumab comparado con placebo). Ensayos clínicos aleatorizados para tres nuevas terapias dirigidas, con altas tasas de respuestas completas en neoadyuvancia, no encontraron un claro beneficio de supervivencia en adyuvancia, para Lapatinib (ALTTO)⁴, bevacizumab (BEATRICE)⁵ y pertuzumab (APHINITY).

En este estudio añadir pertuzumab a la terapia con trastuzumab y quimioterapia resulta en una permanencia libre de enfermedad de 0,4 meses más (en 48 meses) para los pacientes con pertuzumab. Lo que equivale a 3 días por año.

Más allá del discutible beneficio clínico obtenido por los pacientes en este ensayo, la toxicidad a corto y largo plazo asociada con añadir pertuzumab al tratamiento es destacable. Aparte del esperable aumento de las diarreas y anemias en los pacientes tratados con pertuzumab, el potencial incremento en los efectos tóxicos cardíacos es más llamativo. Aquí, los investigadores presentan un análisis sesgado. Se declararon los efectos tóxicos para todos los pacientes del grupo placebo, pero en el grupo pertuzumab, sólo para los que realmente se trataron con pertuzumab, excluyendo así a los pacientes que pudieran tener efectos tóxicos cardíacos derivados de las antraciclinas (excluyentes para la administración de terapia anti-HER2) en el grupo de pertuzumab, pero no en el grupo de placebo⁶.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES:

Son empleados de Roche/Genetech: Benyunes, Clark y Knott

Han recibido pagos de Roche/Genetech y otros laboratorios farmacéuticos para su institución: a) de 8 laboratorios: von Minckwitz y Gelber; b) de 5 laboratorios: Zardavas y Aahmani; c) de 1 a 3 laboratorios: Viale, Yardley y Piccart.

El laboratorio comercializador, Roche/Genetech financió el estudio, y participó en su diseño y desarrollo.

B) VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL ESTUDIO.

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí.**

¿Se efectúa una aleatorización correcta?: **Sí.**

¿Asignación oculta para los reclutadores?: **Sí.**

¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: **Sí.**

¿Asignación oculta para los médicos que hacen el seguimiento?: **Sí.**

³ Vaidya JS, Massarut S, Vaidya HJ, Alexander EC, et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ*. 2018 Jan 11;360:j5913.

⁴ Piccart-Gebhart M, Holmes E; Baselga J. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1034-42.

⁵ Cameron D, Brown J, Dent R. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):933-42

⁶ Miller KD. Questioning Our APHINITY for More. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):186-187.

¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí.**
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: **Sí.**
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: **Informan por ITT.**
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **No procede.**
¿Los resultados son consistentes después de estos análisis de sensibilidad?: **No procede.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA para las variables de beneficios estudiadas en este ensayo clínico, y para los efectos adversos graves. Justificamos la rebaja por: **a)** el laboratorio comercializador, Roche/Genetech, financió el estudio, y participó en su diseño y desarrollo; **b)** tres de los investigadores eran empleados de Roche/Genetech; y **c)** siete de los demás investigadores habían recibido los pagos de Roche/Genetech y otros laboratorios para sus instituciones.

VI. CONCLUSIONES.

Para pacientes con cáncer de mama invasivo HER2 positivo tratadas con Quimioterapia y Trastuzumab, la adición de Pertuzumab ofrece un escaso beneficio en la supervivencia libre de enfermedad invasiva que no justifica los daños añadidos y los costes.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

La Supervivencia es similar en ambos grupos.

Hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de Pertuzumab vs Placebo en el porcentaje de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva, con un NNT 62 (32 a 1238) en 45,4 meses (y una baja potencia del 54%). Para precisar más este resultado, para la enfermedad invasiva la Media de Prolongación del Tiempo de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) obtenida midiendo las áreas bajo las curvas es de 12,1 días en 48 meses, equivalentes a 3 días por año.

Hay una diferencia estadísticamente significativa en contra de Pertuzumab vs Placebo en los Efectos adversos graves grado 3 o mayor, con un NND 15 (10 a 24) en 45,4 meses, y potencia 99,81%, especialmente diarrea y anemia.

B) INCONVENIENTES: Para la paciente no supone más inconvenientes añadir un fármaco intravenoso más a su terapia intravenosa.

C) COSTES: El coste de añadir Pertuzumab al tratamiento de Quimioterapia + Trastuzumab es de unos 55.300 euros por paciente. Habida cuenta de que en la variable enfermedad invasiva se obtiene un NNT 62 (32 a 1238), para evitar un caso de enfermedad invasiva el coste-eficacia incremental sería de 3.431.452 euros, aunque, según su intervalo de confianza, oscilaría entre 1.771.072 y 68.518.348 euros. A pesar de ello, la muerte por cualquier causa sería similar con y sin la adición de Pertuzumab (**tabla 4**).

Tabla 1: Características basales de los pacientes en el momento de la aleatorización.

Las variables dicotómicas se informan en número (%) y las variables continuas en Media (DE)	Pertuzumab; n= 2400	Placebo; n= 2404	<i>valor de p para la diferencia</i>
Estado nodal (ganglios linfáticos)			
0 nodos positivos y tumor ≤ 1 cm	90/2400 (3,75%)	84/2404 (3,49%)	0,635
0 nodos positivos y tumor > 1 cm	807/2400 (33,63%)	818/2404 (34,03%)	0,769
1 a 3 nodos positivos	907/2400 (37,79%)	900/2404 (37,44%)	0,800
≥ 4 nodos positivos	596/2400 (24,83%)	602/2404 (25,04%)	0,868
Regimen de quimioterapia adyuvante			
Quimioterapia con antraciclinas	1865/2400 (77,71%)	1877/2404 (78,08%)	0,757
Quimioterapia sin antraciclinas	535/2400 (22,29%)	527/2404 (21,92%)	0,757
Receptores Hormonales*			
Negativo	864/2400 (36%)	858/2404 (35,69%)	0,823
Positivo	1536/2400 (64%)	1546/2404 (64,31%)	0,823
Version del protocolo			
Version A	1828/2400 (76,17%)	1827/2404 (76%)	0,891
Version B	572/2400 (23,83%)	577/2404 (24%)	0,891
Edad			
< 40 años	326/2400 (13,58%)	327/2404 (13,6%)	0,985
Entre 40 y 64 años	1759/2400 (73,29%)	1784/2404 (74,21%)	0,470
≥ 65 años	315/2400 (13,13%)	293/2404 (12,19%)	0,329
Tamaño del tumor			
0 a 2 cm	978/2400 (40,75%)	948/2404 (39,43%)	0,352
2 a < 5 cm	1275/2400 (53,13%)	1283/2404 (53,37%)	0,865
≥ 5 cm	147/2400 (6,13%)	174/2404 (7,24%)	0,122
* Receptores hormonales negativos se refiere a receptor de estrógenos y progesterona negativos, y receptor hormonal positivo indica que tanto uno de los dos, o ambos son positivos.			

Tabla 2: Mujeres de 52 años (DE 11), con cacer de mama invasivo no metastásico, HER2 positivo.						
ECA APHINITY, Mediana de seguimiento 45,4 meses	Pertuzumab; Nº pacientes (%) n= 2.400	Placebo; Nº pacientes (%) n = 2.404	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Supervivencia global	2320/2400 (96,67%)	2315/2404 (96,3%)	1,00 (0,99-1,01)	0,37% (-0,68% a 1,42%)	-271 (-70 a 147)	10,27%
Supervivencia libre de enfermedad invasiva	2229/2400 (92,88%)	2194/2404 (91,26%)	1,02 (1-1,03)	1,61% (0,08% a 3,15%)	62 (32 a 1238)	54,20%
<i>Supervivencia libre de enf invasiva (definición STEEP)</i>	2211/2400 (92,13%)	2174/2404 (90,43%)	1,02 (1-1,04)	1,69% (0,1% a 3,29%)	59 (30 a 1049)	54,72%
<i>Supervivencia libre de enfermedad</i>	2208/2400 (92%)	2118/2404 (88,1%)	1,04 (1,02-1,06)	3,9% (2,21% a 5,59%)	26 (18 a 45)	99,46%
<i>Intervalo libre de recaidas</i>	2262/2400 (94,25%)	2231/2404 (92,8%)	1,02 (1-1,03)	1,45% (0,05% a 2,85%)	69 (35 a 1889)	53,07%
Cualquier efecto adverso ≥ Grado 3	1518/2364 (64,21%)	1379/2405 (57,34%)	1,12 (1,07-1,17)	-6,87% (-4,1% a -9,63%)	-15 (-10 a -24)	99,81%
Neutropenia	385/2364 (16,29%)	377/2405 (15,68%)	1,04 (0,91-1,18)	-0,61% (1,47% a -2,69%)	-164 (-37 a 68)	8,30%
Neutropenia Febril	287/2364 (12,14%)	266/2405 (11,06%)	1,1 (0,94-1,28)	-1,08% (0,74% a -2,9%)	-93 (-34 a 135)	21,33%
Disminución del recuento de neutrofilos	228/2364 (9,64%)	230/2405 (9,56%)	1,01 (0,85-1,2)	-0,08% (1,59% a -1,76%)	-1231 (-57 a 63)	3,11%
Diarrea	232/2364 (9,81%)	90/2405 (3,74%)	2,62 (2,07-3,32)	-6,07% (-4,66% a -7,51%)	-16 (-13 a -21)	100%
Anemia	163/2364 (6,9%)	113/2405 (4,7%)	1,47 (1,16-1,85)	-2,2% (-0,87% a -3,54%)	-46 (-28 a -115)	90,12%
Evento adverso fatal	18/2364 (0,76%)	20/2405 (0,83%)	0,92 (0,49-1,73)	0,07% (0,6% a -0,46%)	1425 (-219 a 167)	4,58%
Evento cardiaco primario	17/2364 (0,72%)	8/2405 (0,33%)	2,16 (0,93-5)	-0,39% (0,03% a -0,85%)	-259 (-118 a 2957)	45,54%
Insuficiencia cardíaca o disminución de la FEVI	15/2364 (0,63%)	6/2405 (0,25%)	2,54 (0,99-6,54)	-0,39% (0% a -0,82%)	-260 (-122 a 218344)	51,91%
Muerte por insuficiencia cardíaca	2/2364 (0,08%)	2/2405 (0,08%)	1,02 (0,14-7,22)	0% (0,23% a -0,23%)	-69334 (-430 a 441)	2,60%
Evento cardiaco secundario	64/2364 (2,71%)	67/2405 (2,79%)	0,97 (0,69-1,36)	0,08% (1,02% a -0,86%)	1272 (-116 a 98)	3,64%

Calculadora del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) y de la "Prolongación del Tiempo de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)"									
	Área				Supervivencia	meses			
1	18528				1	48			
2	17548				El área de referencia representa		48	meses	
3	17394								
		Área	Tiempo de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)		Permenecen con evento				
	Área de referencia	18528	48,0	meses	0,00	meses			
	Pertuzumab	17548	45,5	meses	2,54	meses			
	Placebo	17394	45,1	meses	2,94	meses			
			Diferencia	0,4	meses	en	48	meses	
				12,1	días	en	48	meses	
Tabla 3 : Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas									
	Pertuzumab	Placebo							
En un área de:	Media tSLEv,	Media tSLEv,	Dif Medias =		Dif Medias =				
48 meses	meses	meses	PtSLEv,		PtSLEv ,				
			meses		días				
Enfermedad invasiva	45,46	45,06	0,40		12,1				
Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.									

Tabla 4: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Pertuzumab + Trastuzumab + QT	Trastuzumab + QT
Precio unitario Pertuzumab (PVL+IVA)	2.913 euros *	-----
Posología en dosis de carga	840 mg	8 mg / Kg **
Posología en dosis de mantenimiento	420 mg	6 mg / Kg **
Coste/ ciclo	5.827 euros (1 ^{er} ciclo)	-----
	2.913 euros (cada ciclo posterior)	-----
Coste tratamiento completo por paciente (= 18 ciclos, que duran 1 año)	55.346 euros	-----
Coste incremental por tratamiento completo/ paciente (diferencia respecto a terapia de referencia)	55.346 euros	Referencia

* Habría que aumentar el coste de trastuzumab + QT, el cual no se indica para simplificar, ya que se mantiene en ambos brazos.

** El coste estimado se calcula para un adulto de 70 Kg de peso, y una superficie de 1,6 m².

Calculo de Coste Eficacia Incremental (CEI).

Variable	Diferencia de eficacia	Coste Incremental por tratamiento completo/ paciente	Coste de Eficacia Incremental (CEI)
Supervivencia libre de enfermedad invasiva	NNT 62 (IC 95%, 32 a 1238)	55.346 euros	3.431.452 euros (1.771.072 a 68.518.348)

