

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio HERITAGE: Efecto de Trastuzumab biosimilar comparado con Trastuzumab marca original en la tasa de respuesta global en pacientes con Cáncer de Mama metastásico HER2 +.

Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Yuan J, et al. Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;56(4):226–43.

Abreviaturas: **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FEVI:** fracción de eyección ventricular izquierdo; **FDA:** Food and Drug Administration. **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; **MEQter:** Margen de Equivalencia Terapéutica; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR** riesgo relativo.

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, afectándolas de 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

I. INTRODUCCIÓN.

El término medicamento biotecnológico o biológico engloba a los que se obtienen total o parcialmente de la síntesis proteica de organismos vivos como las levaduras, bacterias o células animales. Unos ejemplos de estas terapias son las insulinas o la eritropoyetina. En oncología son cada vez más numerosas las terapias biológicas.

A diferencia de los genéricos, que duplican la estructura de los fármacos sintetizados químicamente, los biosimilares son moléculas suficientemente parecidas a los biológicos originales, pero no una copia exacta. Según la guía publicada en abril de 2015 por la FDA para evaluación de biosimilares¹, de acuerdo a la Ley del Servicio de Salud Pública: *un biosimilar es un producto muy similar al producto de referencia, a pesar de que pueda haber diferencias menores en componentes inactivos clínicamente, y que no tenga diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto*. Desde un punto de vista regulatorio, no es un genérico, porque no cumple el primer requisito de ser químicamente idéntico, ni tampoco es un nuevo medicamento biotecnológico, pero es similar la fórmula química con su estructura tridimensional de las zonas a las que directa e indirectamente se deben sus acciones farmacodinámicas conocidas en un determinado tiempo histórico, pues en ese momento pasan desapercibidas las desconocidas del original y del aspirante. No debe pasarse por alto que las acciones farmacodinámicas se traducen en los tres efectos de resultados en salud: reducción del riesgo basal (efectividad de beneficio), aumento del riesgo basal (efectividad de daño añadido), o mantenimiento del riesgo basal (inefectividad o neutralidad).

La FDA y la EMA² se basan en la totalidad de la evidencia de los objetivos clínicos y preclínicos para aprobar un nuevo fármaco biosimilar. Una vez se ha autorizado la

¹ US Department of Health and Human Services; US Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf> [Consultado 19-03-2017]

² European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 23 October 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf [Consultado 19-03-2017]

comercialización para una condición clínica, el aspirante puede solicitar la autorización para el resto de condiciones clínicas del medicamento original, pero debe aportar suficiente justificación científica para que, con la extrapolación de los datos clínicos, se pueda determinar la biosimilaridad para la autorización en cada condición clínica solicitada.

Trastuzumab es un fármaco biotecnológico (un anticuerpo monoclonal humanizado) que ha obtenido la autorización de comercialización para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo (human epidermal growth factor receptor 2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), que se posiciona como primera elección de tratamiento en combinación con quimioterapia. También se ha autorizado la comercialización para tratamiento del cáncer gástrico metastásico HER2 positivo.

El presente ensayo clínico se diseñó e implementó para comparar los beneficios y efectos adversos del nuevo biosimilar frente al fármaco original.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, evaluar la equivalencia entre Trastuzumb Biosimilar y Trastuzumab de Referencia en la Respuesta global, Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Efectos adversos graves, y variables farmacocinéticas.

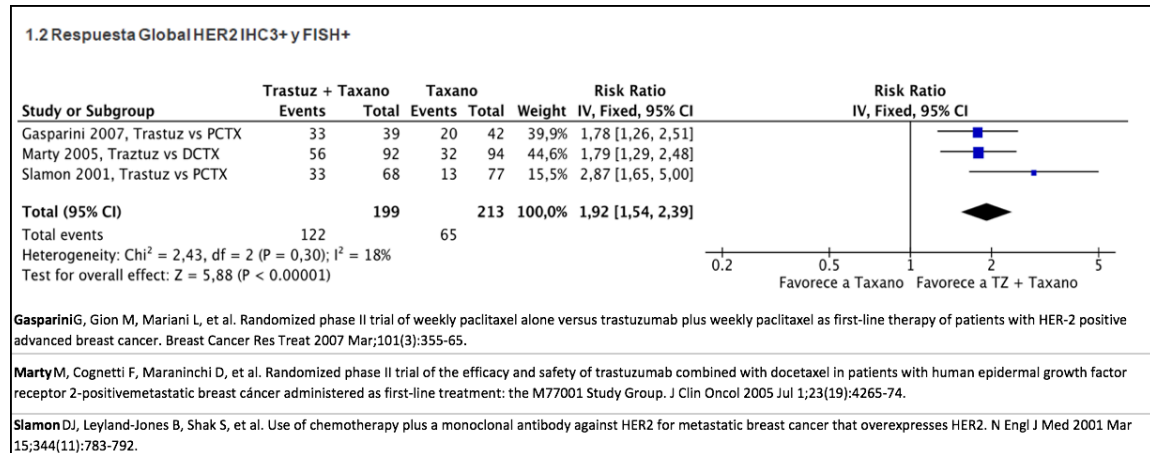
B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio controlado y aleatorizado, multicéntrico, con un diseño de no inferioridad para la variable principal **“Tasa de respuesta global”**, asumiendo un 69% en 24 semanas en el grupo de Trastuzumab de referencia, que se basa en la tasa obtenida en el estudio de Baselga y col³. Para el Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter), se establece cumplir con los criterios acordados por la FDA y la EMA: 1) La FDA había acordado un IC al 90% del RR dentro los márgenes 0,81 a 1,24 en 24 semanas.; 2) La EMA había acordado un IC al 95% de la RAR dentro los márgenes del -15% a +15% en 24 semanas. Con estos requisitos, una potencia del 80% en ambos, y esperándose un 10% de abandonos, el tamaño de la muestra es de 188 y 184 participantes por grupo. Los investigadores informan de 228 por grupo.

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			
RR = RAi / RAc =>	RAi = RR x RAc		
si se espera un RAc/año =	69,00%	durante	24,0 meses => que se espera un RAc = 69,00%
y se espera un RR =	0,81		
entonces RAi = RAc x RR =	55,89%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS			
% RA control	69,00%	qA	0,310
% RA intervención	55,89%	qB	0,441
pM (=proporción Media)	0,624	qM	0,376
Para un error alfa	10%	=> z α/2 =	1,645
Para un error beta	20%	=> zβ =	0,842
Numerador	2,900		
Denominador	0,017		
n (cada grupo) =	169		
2n (total) =	338		
Significación estadística = 10%		Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%	
Si espero pérdidas del	10,0%	=> Total =	188

³ Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, on behalf of the CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19.

Los márgenes de equivalencia se fijaron basándose en un meta-análisis de 3 ECA de Trastuzumab más Taxano frente a Taxano en pacientes HER2 positivo, que para la variable “Tasa de respuesta global” obtuvo un RR combinado = 1,92 (1,544-2,386). Se trataba de retener al menos el 50% del peor resultado, que es 1,544. En efecto, $\ln 1,544 = 0,4343$; cuya mitad es $0,4343 / 2 = 0,2171$; cuyo exponente $e^{0,2171} = \text{EXP}(0,2171) = 1,24$. El otro extremo se encuentre en su inverso, $1 / 1,24 = 0,81$.



Las medidas del efecto para la variable principal las calculan por incidencias acumuladas en 24 semanas, con expresión del resultado en RR (IC 90%) y RAR (IC 95%), y por tiempo hasta el evento para las demás variables a las 24 y 48 semanas en el grupo de control, con expresión del resultado en HR (IC 95%). Los efectos adversos, por incidencias acumuladas, con expresión de la p por chi cuadrado de Pearson.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

2º Criterios de inclusión: Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no hayan sido tratados con quimioterapia o Trastuzumab para enfermedad metastásica. Criterios adicionales: Escala de Rendimiento del ECOG 0-2, FEVI en rango normal, haber pasado al menos un año desde el tratamiento en adyuvancia con Trastuzumab. Los pacientes con metástasis en el SNC tienen que tener enfermedad estable bajo tratamiento (Radioterapia, etc..). Se permiten tratamientos en régimen de adyuvancia, pero los agentes hormonales tenían que interrumpirse antes de iniciar la terapia del estudio.

3º Criterios de exclusión: Tener historial de enfermedad cardiaca significativa (angina inestable, fallo cardiaco, infarto de miocardio un año antes de la aleatorización), neuropatía periférica grado 2 o mayor (según el Cancer Institute Common Terminology Criteria), historial de otro cáncer 5 años antes del screening (a excepción del cáncer in-situ o cáncer de piel no-melanomatoso), o cualquier enfermedad que incremente el riesgo del tratamiento o la respuesta, según el criterio del investigador.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variable primaria: Tasa de Respuesta global, definida como porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño (respuesta parcial) o desaparece (respuesta completa)⁴ después del tratamiento (según criterios RECIST v 1.1), en la semana 24.

⁴ **Respuesta completa o Remisión completa:** Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. **Respuesta parcial o Remisión parcial:** Disminución del tamaño de un tumor o en el grado del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento.

2º Variables secundarias: 1) Tiempo hasta progresión (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de la progresión objetiva de la enfermedad; 2) Supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión o hasta muerte por cualquier causa); 3) Supervivencia global (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa); y 4) Eventos adversos moderados y graves.

3º Variables terciarias: Datos analíticos, FEVI, inmunogenicidad y farmacocinética (AUC, Cmax, Cmin).

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, por bloques de $2^3 = 8$, pues se estratificaron los pacientes para la aleatorización basándose en 3 factores: 1) Aparición de metástasis antes o después de los 2 años del diagnóstico; 2) Estado de los receptores estrogénico y de progesterona (1-2 positivos o ambos negativos); y 3) Tipo de taxano utilizado.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, se aleatorizó a los pacientes mediante sistema web centralizado.

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

a) Grupo de intervención: Trastuzumab Biosimilar + Taxano: 230 pacientes.

b) Grupo de control: Trastuzumab de Referencia + Taxano: 228 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 los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí, por sistema centralizado vía web. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?** Sí, las imágenes radiológicas fueron evaluadas por investigadores ciegos a la asignación de tratamiento.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Trastuzumab biosimilar ó Trastuzumab de referencia + Taxano (Docetaxel o Paclitaxel a elección del médico). Ciclos cada 3 semanas, hasta toxicidad inaceptable o progresión. Tras los primeros 8 ciclos, a los pacientes que no progresaron, se puede suspender la quimioterapia, y el Trastuzumab se continua hasta progresión de la enfermedad.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 48 semanas.

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: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 55/230 (23,91%) y los 65/228 (28,51%) abandonos de los grupos Biosimilar y Referencia respectivamente, $p= 0,263$.

2. Abandonos de tratamiento por efectos adversos: Hubo 4/230 (1,74%) y 2/228 (0,88%) respectivamente, $p= 0,417$.

3. Pérdidas del seguimiento: Informan de una pérdida en el grupo Biosimilar y ninguna en el de Referencia.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: Para la variable de no inferioridad se hizo por protocolo y por intención de tratar. El análisis de intención de tratar se hizo por un criterio de “intención de tratar modificado”, pues los datos perdidos de los pacientes en curso y los datos de los pacientes que abandonan el seguimiento fueron categorizados a la mejor respuesta obtenida en la semana 24, o la última registrada. Esto puede suponer un sesgo tratándose también, de una enfermedad que progresa en el tiempo, y aunque hubo sólo una pérdida de seguimiento, por lo que es esperable que no se afecte el resultado; además no informan de cuantos pacientes fueron categorizados.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados:

1. A las 24 semanas, el Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter) en la Tasa de respuesta global, según los criterios acordados con la FDA y con la EMA: En la semana 24 hubo 160/230 (69,57%) pacientes con **Respuesta global** en el grupo del Biosimilar y 146/228 (64,04%) en el de Referencia, lo cual supuso el Margen de Equivalencia Terapéutica se cumplió para ambos criterios: **a) FDA:** el RR 1,09 (IC 90%, 0,97-1,21) no atraviesa los márgenes 0,81 a 1,24; y **b) EMA:** la RAR -5,53% (IC 95%, -14,14% a 2,97%) no atraviesa los márgenes -15% a +15% (**tabla 2**).

2. A las 48 semanas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables:

a) Tiempo hasta progresión del tumor: **El tumor progresó** en un 41,04% y un 43% de pacientes, HR 0,94 (0,71-1,25); RAR 1,96% (-7,47% a 10,09%); NNT 52 (10 a -13).

b) Supervivencia libre de progresión: **Murieron o el tumor progresó** en un 43,74% y un 44,74%; HR 0,97 (0,74-1,23); RAR 0,99% (-7,05% a 9,21%); NNT 101 (11 a -14).

c) Supervivencia general: **Murieron por cualquier causa** un 10,25% y un 15% de los participantes; HR 0,67 (0,4-1,13); RAR 4,65% (-1,77% a 8,65%); NNT 21 (12 a -57).

Estos resultados los mostramos más extensamente en la **tabla 4**.

3. Efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización, en 24 semanas de seguimiento: Entre el grupo de Biosimilar y el de Referencia no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: a) Pacientes con ≥ 1 evento adverso grave: 94/247 (38,06%) vs 89/246 (36,18%); b) Neutropenia: 68/247 (27,53%) vs 62/246 (25,2%); c) Neutropenia con fiebre: 11/247 (4,45%) vs 10/246 (4,07%); d) Leucopenia: 4/247 (1,62%) vs 12/246 (4,88%); y e) Neumonía: 4/247 (1,62%) vs 5/246 (2,03%). Estos resultados los mostramos más extensamente en la **tabla 4**.

2º Variables intermedias y/o de laboratorio:

1. Reducción en la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) desde el inicio a la semana 48: No se encuentran diferencias estadísticamente significativas, pues en el grupo de Biosimilar descendió un 0,6% (desde un 63,6% en el inicio a un 63% en la semana 48), y en el grupo de Referencia descendió un 0,9% (desde un 63,2% en el inicio a un 62,3% en la semana 48).

2. Inmunogenicidad: No se encuentran diferencias estadísticamente significativas, ya que presentaron anticuerpos alguna vez durante el tratamiento 6 (2,4%) pacientes en el grupo de Biosimilar frente 7 (2,8%) en el grupo de Referencia.

3. El análisis farmacocinético muestra concentraciones similares de ambos fármacos. Respectivamente en el grupo de Biosimilar y de Referencia, **las concentraciones máximas (Cmax)** fueron 0,4321 y 0,4196 $\mu\text{g/ml/mg}$, y **las Áreas Bajo la Curva (AUC)** fueron 98,35 y 94,39 $\mu\text{g}^*\text{d/ml/mg}$ respectivamente.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Un biosimilar es un producto muy similar al producto de referencia, a pesar de que pueda haber diferencias menores en componentes inactivos clínicamente, y que no tenga diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad, pureza y potencia del producto. El objetivo de un programa de desarrollo de fármacos biosimilares es demostrar la biosimilaridad entre el fármaco propuesto y el original, incluyendo la evaluación de los efectos de cualquier diferencia encontrada entre los dos fármacos, y no, establecer su seguridad y efectividad por separado. La confirmación de la biosimilaridad se basa en un proceso paso a paso, que comienza con la comparación analítica y no clínica *in vitro* de las características funcionales estructurales, así como los estudios *in vivo* en animales, incluidas las evaluaciones de la toxicidad. Una vez pasado este primer escalón, se pasa a la fase clínica del desarrollo, donde las agencias reguladoras requieren estudios farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD) en humanos, inmunogenicidad y comparaciones clínicas. La naturaleza y el alcance de los datos requeridos para la aprobación reglamentaria se determinan sobre la base de un producto específico y dependen del nivel de evidencia obtenido en los pasos anteriores. En este estudio, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los datos farmacocinéticos.

Se evalúan específicamente las diferencias en la incidencia y gravedad de las reacciones inmunológicas, ya que pueden alterar la seguridad y la eficacia (alterando la farmacocinética, induciendo reacciones anafilácticas o induciendo la producción de anticuerpos neutralizantes). En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre el 2,4% y el 2,8% de los pacientes

El último paso para determinar la biosimilaridad son los estudios clínicos comparativos. Los resultados que se obtengan en tales estudios deben ser consistentes con los obtenidos en las etapas previas del desarrollo. Los objetivos del estudio deben ser variables robustas, en las que se puedan establecer diferencias clínicamente significativas, si las hubiera. En este estudio comparativo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas (**tablas 2, 3 y 4**).

El conocimiento de los fármacos de referencia y biosimilares siempre es limitado. En efecto, salvo las refutaciones de cada hipótesis, que son verdaderas si lo son sus premisas (*modus tollendo tollens*), las confirmaciones en los beneficios y daños añadidos sólo permiten que las conclusiones asciendan en el grado de verosimilitud, pero no pueden alcanzar la verdad ni aun cuando sus premisas sean verdaderas (*modus tollendo tollens*). Si no incurrimos en un sesgo de disponibilidad, afirmaremos que de un fármaco conocemos una parte limitada, que consideramos razonable, y desconocemos otra ilimitada. A esta limitación fundamental básica, en el caso de este estudio, se suma el hecho de que el seguimiento es de 48 semanas, suficiente para mostrar equivalencia terapéutica en la Respuesta global pero no, por ejemplo, para obtener datos concluyentes en variables que importan a los pacientes, como la Supervivencia global, y habrá que esperar más tiempo para conocerlas.

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Han recibido fondos de Mylan Biocon, Roche o Genetec: Rugo (investigador principal), Waller y Hernández. Poseen acciones en Mylan y/o Biocon: Barve, Sharma, Baczkowski y Pennella. El estudio está financiado por Mylan y Biocon. Además, Mylan participó en el diseño y realización del estudio.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: Sí.
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: Sí, por bloques de 8.
¿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.
¿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 tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: No procede.
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)? Informan por ITT y PP.
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: Sí.

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: 1) el tiempo de seguimiento ha sido de 48 semanas; y 2) el riesgo de sesgos inadvertibles, motivados por los conflictos de intereses.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para **pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, de 53 años (DE 11), con estatus funcional 0 ó 1 en la escala ECOG y FEVI del 64% (DE 5,7)**, cuya mejor opción sea el tratamiento con Trastuzumab, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte a favor** de utilizar Trastuzumab Biosimilar cuando el precio sea igual o menor que Trastuzumab de Referencia.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Con una calidad de evidencia alta, se encontró un similar Margen de Equivalencia Terapéutica en la Respuesta Global a las 24 semanas entre el Biosimilar y el de Referencia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 48 semanas en las variables de beneficio: Supervivencia global, Supervivencia libre de progresión y Tiempo hasta la progresión del tumor.

No se encontraron diferencias estadísticamente a las 24 semanas en los efectos adversos, ni en los efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización: Pacientes con ≥ 1 evento adverso grave, Neutropenia, Neutropenia con fiebre y Leucopenia.

B) INCONVENIENTES: Son iguales en ambos fármacos.

C) COSTES: En Europa, a fecha de hoy, este Biosimilar aún no está autorizado para su comercialización, por lo que no sabemos cuánto menor será su precio respecto al de Referencia.

TABLA 1: Características basales de los pacientes			
Ensayo clínico HERITAGE	Trastuzumab Biosimilar, 6mg/kg cada 21 días; n= 230	Trastuzumab de Referencia, 6mg/kg cada 21 días; n= 228	valor de p para la diferencia
Edad			
Media (DE), años	54,3 (DE 10,97)	52,9 (DE 11,22)	0,178
Mediana [rango], años	55 [26 a 79]	54 [26 a 82]	
Pacientes < 50 años (%)	74/230 (32,17%)	86/228 (37,72%)	0,213
Pacientes ≥ 50 años (%)	156/230 (67,83%)	142/228 (62,28%)	0,213
Raza			
Asiáticos	70/230 (30,43%)	72/228 (31,58%)	0,791
Negros	1/230 (0,43%)	2/228 (0,88%)	0,557
Caucásicos	159/230 (69,13%)	154/228 (67,54%)	0,715
Tratamiento previo			
Trastuzumab	22/230 (9,57%)	16/228 (7,02%)	0,323
Taxano	46/230 (20%)	42/228 (18,42%)	0,668
Taxano asignado			
Docetaxel	193/230 (83,91%)	192/228 (84,21%)	0,931
Paclitaxel	35/230 (15,22%)	32/228 (14,04%)	0,720
Sin tratamiento	2/230 (0,87%)	4/228 (1,75%)	0,405
Receptores hormonales			
Estrógenos y Progesterona Positivos	128/230 (55,65%)	127/228 (55,7%)	0,991
Estrógenos y/o Progesterona Positivos	102/230 (44,35%)	101/228 (44,3%)	0,991
Escala de rendimiento del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), n=247 y 246			
0	127/247 (51,42%)	107/246 (43,5%)	0,078
1	115/247 (46,56%)	132/246 (53,66%)	0,115
2	5/247 (2,02%)	6/246 (2,44%)	0,755
Datos perdidos	0/247 (0%)	1/246 (0,41%)	0,316
Fración de Eyección del Ventrículo Izquierdo (% FEVI), n= 246 y 244			
Media (DE)	64 (DE 5,79)	64,1 (DE 5,71)	0,847
Mediana (Rango)	64 (51 a 82)	63 (51 a 84)	
Anticuerpos antifármaco; n= 246 y 244			
Media (95%IC), título	14 (5,7)	22 (8,9)	
Mediana (Rango), título	2,2 (1 a 7,1)	2,3 (1 a 6,9)	
ERBB2 extracelular			
< 15 ng/ml	60/230 (26,09%)	46/228 (20,18%)	0,134
≥15 ng/ml	162/230 (70,43%)	172/228 (75,44%)	0,228
Datos perdidos	8/230 (3,48%)	10/228 (4,39%)	0,617
Tiempo desde el diagnóstico hasta la aparición de metástasis			
< de 2 años	146/230 (63,48%)	153/228 (67,11%)	0,415
≥ de 2 años	75/230 (32,61%)	71/228 (31,14%)	0,736
Datos perdidos	9/230 (3,91%)	4/228 (1,75%)	0,164
Localizaciones diferentes con metástasis			
1	58/230 (25,22%)	61/228 (26,75%)	0,708
2	87/230 (37,83%)	67/228 (29,39%)	0,056
3	44/230 (19,13%)	57/228 (25%)	0,130
≥ 4	41/230 (17,83%)	43/228 (18,86%)	0,775
Metástasis viscerales			
Si	172/230 (74,78%)	185/228 (81,14%)	0,101
No	58/230 (25,22%)	43/228 (18,86%)	0,101
Primera metástasis en SNC			
Si	1/230 (0,43%)	2/228 (0,88%)	0,557
No	229/230 (99,57%)	226/228 (99,12%)	0,557

Tabla 2: Margen de Equivalencia Terapéutica (MEQter) en la variable principal a las 24 semanas, según los criterios acordados con la FDA y con la EMA.

Según la FDA: Se acordó un IC al 90% del RR dentro los márgenes 0,81 a 1,24 en 24 semanas, y lo cumple.

En 24 semanas de seguimiento	Nº (%), Trastuzumab BIOSIMILAR	Nº (%), Trastuzumab de REFERENCIA	RR (IC 90%)	RAR (IC 90%)	NNT (IC 90%)
Tasa de respuesta global (respuesta completa o parcial)	160/230 (69,57%)	146/228 (64,04%)	1,09 (0,97-1,21)	-5,53% (-12,76% a 1,63%)	-18 (61 a -8)

Según la EMA: Se acordó un IC al 95% de la RAR dentro los márgenes del -15% a +15% en 24 semanas, y lo cumple.

En 24 semanas de seguimiento	Nº (%), Trastuzumab BIOSIMILAR	Nº (%), Trastuzumab de REFERENCIA	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Tasa de respuesta global (respuesta completa o parcial)	160/230 (69,57%)	146/228 (64,04%)	1,09 (0,95-1,237)	-5,53% (-14,14% a 2,97%)	-18 (34 a -7)

Respuesta completa o Remisión completa: Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento (esto no siempre significa que el cáncer se haya curado). **Respuesta parcial o Remisión parcial:** Disminución del tamaño de un tumor o en el grado del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento. **Tasa de respuesta global:** Porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial.

Tabla 3: Mujer de 54 años (DE 11) con Cáncer de Mama HER2+ sin tratamiento previo con Trastuzumab, para enfermedad metastásica.

ECA HERITAGE, Incidencia en las 48 semanas de seguimiento	Trastuzumab BIOSIMILAR, n= 230 % Primeros eventos ajustados por tiempo	Trastuzumab de REFERENCIA, n= 228 % Primeros eventos crudos	Medidas del efecto obtenidas desde los HR proporcionados por los autores, en 48 semanas		
			HR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)

Tiempo hasta progresión del tumor

<i>En 48 semanas el tumor progresó en</i>	41,04%	43%	0,94 (0,71-1,25)	1,96% (-7,47% a 10,09%)	52 (10 a -13)
---	--------	-----	------------------	-------------------------	---------------

Supervivencia libre de progresión

<i>En 48 semanas murieron o el tumor progresó en</i>	43,74%	44,74%	0,97 (0,74-1,23)	0,99% (-7,05% a 9,21%)	101 (11 a -14)
--	--------	--------	------------------	------------------------	----------------

Supervivencia general

<i>En 48 semanas murieron por cualquier causa</i>	10,25%	15%	0,67 (0,4-1,13)	4,65% (-1,77% a 8,65%)	21 (12 a -57)
---	--------	-----	-----------------	------------------------	---------------

Tiempo hasta progresión: tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de la progresión objetiva de la enfermedad. **Supervivencia libre de progresión:** tiempo desde la aleatorización hasta progresión o hasta muerte por cualquier causa. **Supervivencia global:** tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Tabla 4: Efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización, en 24 semanas de seguimiento.

Se citan sólo los de frecuencia > 2%	Nº (%), Trastuzumab BIOSIMILAR, n= 247	Nº (%), Trastuzumab de REFERENCIA, n= 246	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Pacientes con ≥ 1 evento adverso grave	94/247 (38,06%)	89/246 (36,18%)	1,05 (0,84-1,32)	-1,88% (-10,37% a 6,57%)	-53 (15 a -10)
Neutropenia	68/247 (27,53%)	62/246 (25,2%)	1,09 (0,81-1,47)	-2,33% (-10,1% a 5,4%)	-43 (19 a -10)
Neutropenia con fiebre	11/247 (4,45%)	10/246 (4,07%)	1,1 (0,47-2,53)	-0,39% (-4,18% a 3,43%)	-257 (29 a -24)
Leucopenia	4/247 (1,62%)	12/246 (4,88%)	0,33 (0,11-1,02)	3,26% (-0,33% a 6,48%)	31 (15 a -300)
Neumonía	4/247 (1,62%)	5/246 (2,03%)	0,8 (0,22-2,93)	0,41% (-2,4% a 3,14%)	242 (32 a -42)

Cuadro 1: Equivalencia entre las Escalas de Rendimiento ECOG y KARNOFSKY	
Estatus en la Escala de Rendimiento del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Estatus en la Escala de Rendimiento de KARNOFSKY
0 - Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento de antes de la enfermedad sin restricción.	100 - Normal, no hay quejas; ninguna evidencia de enfermedad. 90 - Capaz de llevar a cabo la actividad normal; signos o síntomas menores de la enfermedad.
1 - Restringido en actividad físicamente extenuante pero es ambulatorio y capaz de llevar a cabo un trabajo de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina.	80 - Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad. 70 - Se preocupa por sí mismo pero no puede llevar a cabo una actividad normal o hacer un trabajo activo.
2 - Ambulatorio y capaz de todo autocuidado pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral; levantado más del 50% de las horas de vigilia.	60 - Requiere ayuda ocasional pero es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades personales. 50 - Requiere asistencia considerable y atención médica frecuente.
3 - Capaz sólo de un limitado cuidado personal; confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia.	40 - Discapacitado; requiere cuidados y asistencia especiales. 30 - Severamente discapacitado; se indica hospitalización aunque la muerte no es inminente
4 - Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo ningún autocuidado; totalmente confinado a la cama o silla.	20 - Muy enfermo; compatible con necesaria hospitalización y atención activa especializada 10 - Moribundo
0 - Muerte	5 - Muerte