



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N. ° 046–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALBOCICLIB MÁS FULVESTRANT EN  
EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON  
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO Y QUE  
PROGRESAN AL MENOS A DOS LÍNEAS DE HORMONOTERAPIA Y  
DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN- IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Setiembre, 2017*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palbociclib más fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y que progresan al menos dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 046-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|         |  |
|---------|--|
| AHRQ    | The Agency for Healthcare Research and Quality                           |
| CADTH   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                     |
| CE      | Comité Evaluador   |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú               |
| DMC     | <i>Data Monitoring Committee</i> (Comité de monitoreo de la información) |
| EA      | Eventos adversos   |
| ETS     | Evaluación de Tecnología Sanitaria                                       |
| FDA     | (US) Food and Drug Administration  |
| GPC     | Guías de Práctica Clínica  |
| HER2    | Human epidermal growth factor receptor 2                                 |
| HR      | Receptores hormonales  |
| NICE    | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>             |
| RS      | Revisión Sistemática   |
| SG      | Sobrevida Global   |
| SLP     | Sobrevida libre de progresión  |
| TRO     | Tasa de respuesta objetiva   |
| THP     | Tiempo hasta progresión  |



## CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| I. RESUMEN EJECUTIVO.....                             | 5  |
| II. INTRODUCCIÓN.....                                 | 7  |
| A. ANTECEDENTES.....                                  | 7  |
| B. ASPECTOS GENERALES.....                            | 8  |
| C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB ..... | 9  |
| III. METODOLOGÍA.....                                 | 11 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....                       | 11 |
| B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                    | 11 |
| C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....                         | 11 |
| IV. RESULTADOS.....                                   | 12 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....                      | 13 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....      | 14 |
| i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....                    | 14 |
| ii. ESTUDIOS PRIMARIOS .....                          | 16 |
| V. DISCUSIÓN.....                                     | 20 |
| VI. CONCLUSIONES.....                                 | 25 |
| VII. RECOMENDACIONES.....                             | 27 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                 | 28 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama se origina a partir de los tejidos de los ductos o lóbulos mamarios. La mayoría de los casos de cáncer de mama se caracterizan como receptores hormonales positivos (HR+), receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER2) negativos, siendo la hormonoterapia y la quimioterapia la base del tratamiento sistémico para estos pacientes. Sin embargo, aún con un tratamiento adecuado en estadios tempranos, muchos pacientes recurrirán o desarrollarán progresión de la enfermedad, requiriendo otras opciones de tratamiento.
- Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar el uso de palbociclib más fulvestrant para el tratamiento de cáncer de mama, receptores hormonales positivos, HER2 negativos, con progresión a enfermedad luego de dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia.
- En la actualidad, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud no existe un tratamiento indicado para esta población de interés, por lo tanto, la evaluación de esta tecnología se hace en comparación a mejor terapia de soporte. Asimismo, en las guías de práctica clínica identificadas tampoco indican una alternativa de tratamiento para esta población.
- El único ensayo clínico aleatorizado y controlado identificado que evaluó la combinación de palbociclib más fulvestrant es el PALOMA 3. Sin embargo, en este ensayo el comparador de interés es fulvestrant como monoterapia, el cual no está aprobado dentro de la institución por no haber probado ser de beneficio en comparación a exemestano para pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, que habían progresado a hormonoterapia, tal como se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016; adicionalmente, la población incluida en el estudio PALOMA 3 tampoco encaja de manera precisa con la población de interés del presente dictamen, ya que dicho estudio evaluó palbociclib más fulvestrant en pacientes que progresaron a menos líneas de tratamiento. Por lo cual, el estudio PALOMA 3 se considera como evidencia indirecta para ayudar a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- El análisis principal de eficacia del estudio PALOMA 3 fue la sobrevida libre de progresión (SLP), en este se observó una ganancia de cinco meses para el tratamiento con palbociclib más fulvestrant en comparación a fulvestrant solo (HR 0.46, IC 95 % 0.36–0.59;  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, se desconoce cuál es el impacto de la combinación de palbociclib con fulvestrant en desenlaces de relevancia clínica para el paciente como lo son la sobrevida global (SG) y la





calidad de vida. En la actualidad, no se han reportado los resultados de SG, debido a que al momento del análisis de la SLP la data de sobrevida no era madura, ya que solo habían ocurrido el 29 % de los eventos necesarios calculados para dicho análisis. Por otro lado, en relación a la calidad de vida existen varias limitaciones metodológicas en la evaluación y análisis de la información, los cuales disminuyen la confianza en sus resultados. Además, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los componentes del módulo para cáncer de mama del cuestionario de calidad (EORTC QLQ-BR23) que apoyen los pocos resultados a favor obtenidos.



- La SLP tiene importantes propiedades, incluyendo una medición directa del efecto del tratamiento en el proceso de crecimiento del tumor, sin embargo, este desenlace tiene varios problemas para ser considerado un desenlace clínicamente relevante como sí lo es la sobrevida global. Es por ello que un retraso en la progresión de la enfermedad al menos debería correlacionarse con mejoras en la calidad de vida para que pueda considerarse como un efecto relevante en el paciente. Esto se debe a que el periodo transitorio del control de la carga tumoral puede ser contrarrestado de manera importante por efectos adversos del tratamiento. Además, no existen estudios que hayan demostrado de manera fehaciente que la SLP prediga, de manera confiable los efectos de tal intervención en el cáncer de mama, desenlaces clínicos relevantes como la SG.
- Respecto al perfil de toxicidad, los pacientes que recibieron palbociclib sufrieron significativamente más leucopenia de todos los grados de severidad (53 % vs 5 %). El tratamiento con palbociclib también se asoció a mayor incidencia de anemia y trombocitopenia. Aunque la neutropenia fue manejada con modificación de la dosis, un paciente murió por sepsis neutropénica. El embolismo pulmonar se reportó con una mayor proporción en el grupo de palbociclib más fulvestrant (1 %) comparado con ningún caso en el grupo de placebo más fulvestrant. En el grupo del tratamiento combinado con palbociclib, 54 % de los pacientes tuvieron que interrumpir una dosis debido a un evento adverso, 36 % tuvieron un retraso del ciclo, 34 % tuvieron una reducción de la dosis y 6 % descontinuaron la terapia debido a fatiga, infecciones y trombocitopenia. Se requiere de mayor información a largo plazo de la toxicidad y cumplimiento del tratamiento con palbociclib.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, y con progresión de enfermedad luego de al menos dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la combinación de palbociclib más fulvestrant como tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia y quimioterapia de segunda línea. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Hernán David Morón Escobar, médico oncólogo, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo. Así, la Red Asistencial Arequipa siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso de los productos farmacéuticos palbociclib-fulvestrant no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud según la siguiente pregunta PICO:



|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Paciente mujer de 58 años con diagnóstico de cáncer de mama derecha EC IIB (T2 N1 M0) RE positivo, RP positivo, HER2 negativo, con progresión a nivel óseo a QT sistémica (A-CMF), letrozole, tamoxifeno; presentando posteriormente lesión hepática metastásica, con progresión a capecitabina, exemestane, y QT sistémica (paclitaxel carboplatino). Actualmente con recurrencia hepática (confirmada por biopsia). Paciente con ECOG 01. |
| <b>I</b> | Palbociclib 1 tableta de 125 mg vía oral cada 21 días, asociando a fulvestrant 500 mg intramuscular (2 ampollas de 250 mg cada una) cada 14 días por tres dosis seguido de 500 mg cada 28 días.   |
| <b>C</b> | Fulvestrant a monoterapia   |
| <b>O</b> | Mayor sobrevida libre de progresión   |

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y representantes del equipo evaluador del IETSI-ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:



|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Pacientes adultas con cáncer de mama, receptores hormonales +, HER2- con progresión a enfermedad a al menos dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia. |
| <b>I</b> | Palbociclib más fulvestrant   |
| <b>C</b> | Mejor terapia de soporte  |
| <b>O</b> | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos  |



## B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo y el más frecuente entre las mujeres (Globocan 2012). La variación en su incidencia en los países se debe a diferencias en los patrones de fertilidad y otros factores hormonales, así como el estadio de detección (Jemal 2010 y Mackay 2006). En los Estados Unidos, las tasas de mortalidad por cáncer de mama han estado disminuyendo de manera sostenida en las últimas dos décadas (Siegel 2013); esto se debe principalmente a la detección temprana, así como a las nuevas terapias dirigidas (Jemal 2011 y Siegel 2013). Sin embargo, a pesar de estos importantes progresos, aún son prominentes las diferencias en la distribución de la mortalidad y sobrevida (Siegel 2013).

Las pacientes con cáncer de mama son clasificadas en función a la existencia de células que sobre expresan receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER2, por sus siglas en inglés "*Human epidermal growth factor receptor*"), como HER2 positivo o HER2 negativo; y receptores hormonales (HR), como HR positivo o HR negativo. Aproximadamente entre el 15-20 % del cáncer de mama son HER2 positivo (HER2+) (Wolf 2013). Las pacientes que son HER2+ típicamente tienen una enfermedad con peor pronóstico (Gschwind 2004). En estos casos está indicado el tratamiento sistémico que incluye una combinación de quimioterapias y agentes bloqueadores de HER2, independiente del estado del estatus de HR (Giordano 2014).

El cáncer de mama HR positivo se define por la expresión de receptores de estrógenos y/o progesterona y representan aproximadamente el 70 % de todos los cánceres de mama (Visovsky 2014 y Rugo 2016). El tratamiento anti hormonal adyuvante con el modulador selectivo del receptor de estrógeno, tamoxifeno, ha mostrado reducir a la mitad la recurrencia y la odds de muerte en un 31 % (EBCTCG 2005). Nuevos componentes que inhiben la aromatasa como letrozole, anastrozole, y exemestane, son usados ahora como tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas y en mujeres





pre-menopáusicas con alto riesgo asociado con supresión ovárica (Pagani 2014 y Francis 2015).

Las pacientes con cáncer de mama HR positivo y HER2 negativo, reciben terapia endocrina como tratamiento de primera línea, pero debido a la progresión de la enfermedad y metástasis, subsecuentemente requieren cursos secuenciales de terapia hormonal (Rugo 2016), y algunas veces también quimioterapia, con el fin de ofrecer alivio de los síntomas debido a compromiso visceral importante. Sin embargo, la mayor limitación con el tratamiento endocrino es la resistencia innata o adquirida (Osborne 2011), tornándolo ineficaz y surgiendo la necesidad de disponer de otros agentes como alternativas de tratamiento.

Se han propuesto varios mecanismos de resistencia endocrina que incluyen la desregularización de varios componentes de la vía de los receptores de estrógenos, alteraciones del ciclo celular y activación de vías de escape que pueden ofrecer rutas para proveer estímulos de sobrevivencia alternativos (Musgrove 2009 y Rossi 2012). Algunos estudios han sugerido que la resistencia a la terapia hormonal se deba a mutaciones en los genes de los receptores de estrógenos (Rossi 2012 y Robinson 2013). Se ha progresado en el desarrollo de nuevos agentes dirigidos que en combinación con terapia endocrina pueden modificar estas vías de resistencia. Recientemente, se están evaluando en ensayos clínicos nuevos agentes dirigidos como los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6).

Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y perfil de toxicidad del uso de palbociclib más fulvestrant comparado con mejor terapia de soporte en pacientes adultas con cáncer de mama, HR positivo, HER2 negativo y con progresión de enfermedad luego de al menos dos líneas de hormonoterapia y dos líneas quimioterapia.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB

Palbociclib (Ibrance, Pfizer) es un inhibidor selectivo de las quinasas 4 y 6 dependientes de ciclina (CDK4 y CDK6) que impide la síntesis del ADN mediante el bloqueo de la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la fase S (Fry 2004 y Toogood 2005).

Su uso está recomendado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo a receptores hormonales (HR+) y negativo a receptores de factores de crecimiento epidermal humano 2 (HER2-), en combinación con un inhibidor de aromatasa; en combinación con fulvestrant en mujeres que recibieron terapia endocrina previa. En las mujeres pre o peri menopáusicas, la terapia endocrina debe combinarse con un agonista de la hormona estimuladora de la hormona luteinizante (LHRH).

En febrero del 2016, la FDA aprobó el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+,



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALBOCICLIB MÁS FULVESTRANT EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON  
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO Y QUE PROGRESAN AL MENOS A DOS LÍNEAS DE HORMONOTERAPIA Y  
DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA

HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de recibir terapia endocrina.  
Esta aprobación se basó en los resultados del estudio de fase III PALOMA-3.

En noviembre del 2016, la EMA autorizó el uso de palbociclib en combinación con un inhibidor de aromatasas o en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+, HER2- y que recibieron terapia endocrina (EMA 2016).

Según la página web del observatorio de DIGEMID se dispone de palbociclib en capsulas de 125 mg a un precio de S/. 16,271. Considerando el tratamiento de 125 mg por tres semanas consecutivas cada ciclo de 28 días, se requerirían 126 capsulas para el tratamiento de seis meses de un paciente, ascendiendo el costo del tratamiento incluyendo solo el producto palbociclib a S/. 2,050,146 por paciente.





### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la combinación de palbociclib más fulvestrant como tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia y quimioterapia de segunda línea. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



#### B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

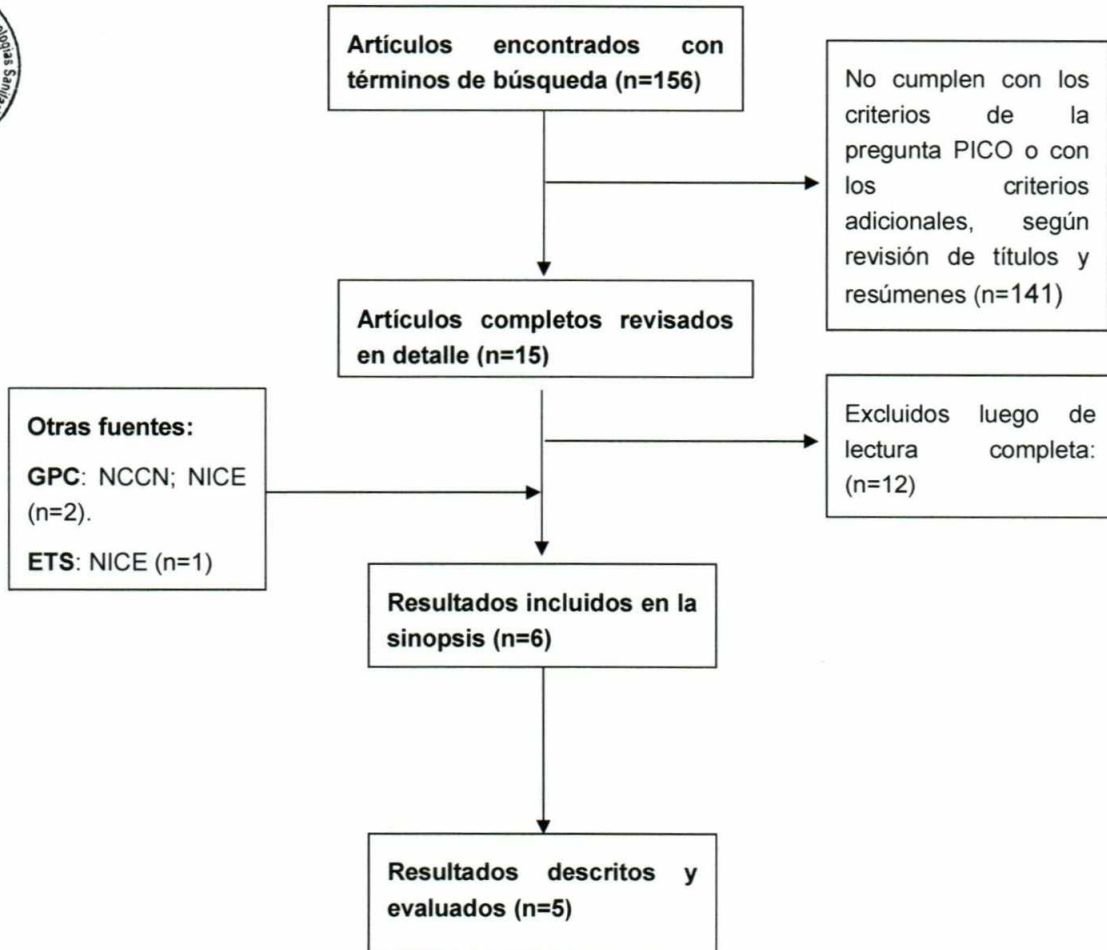
#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- **Palbociclib:** Palbociclib, Ibrance.
- **Fulvestrant:** ICI 182780, ZM 182780, Faslodex.
- **Breast cancer:** Tumors, Breast, Neoplasms, Breast, Breast Neoplasm, Breast Cancer, Mammary Cancer, Malignant Neoplasm of Breast, Breast Malignant Neoplasm, Malignant Tumor of Breast, Breast Malignant Tumor, Breast Carcinoma, Carcinoma, Human Mammary.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de la combinación de palbociclib más fulvestrant como tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia y quimioterapia de segunda línea.

### Guías de práctica clínica

#### Documentos incluidos

- NICE-2017 Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
- ESMO-2017 –"3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)".
- ASCO-2016- Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline.
- National Comprehensive Cancer Network 2017. National Comprehensive Cancer Network –NCCN version 2.2017- Breast Cancer. Washington, EEUU: NCCN (NCCN 2017).

### Evaluaciones de tecnología sanitaria

#### Documentos NO incluidos

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Palbociclib in combination with fulvestrant for treating metastatic, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy” – Proyecto de ETS September 2016**

Este es un documento correspondiente al objetivo de la evaluación que aún está en desarrollo. Esta ETS evaluará la efectividad clínica de la combinación de palbociclib más fulvestrant con otras terapias endocrinas (exemestane, fulvestrant y tamoxifeno), como monoterapia o en combinación con otros agentes, así como con quimioterapia sola (de acuerdo a la guía de NICE), en adultos con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HR+, HER2-negativo y que hayan recibido terapia endocrina previa. Los desenlaces incluirán la SG, la SLP, la tasa de respuesta, los efectos adversos y la calidad de vida. Asimismo, se evaluará la costo-efectividad de la combinación de palbociclib más fulvestrant en términos del costo incremental por año de vida ajustada a la calidad.



## Estudios primarios

### Documentos incluidos

- **Cristofanilli et al 2016**-Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### **NICE-2017 Advanced breast cancer: diagnosis and treatment**

Esta guía no contiene ninguna recomendación que incluya el uso de palbociclib, este medicamento será evaluado en una ETS por NICE que aún está en progreso.

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado HR+ y HER-, esta guía recomienda el uso de la quimioterapia. Para casos avanzados y que progresan, se recomienda ofrecer terapias sistémicas secuenciales. Se recomienda usar una combinación de quimioterapia en pacientes con alta probabilidad de respuesta y que entiendan y estén dispuestos a tolerar una toxicidad adicional. Esta recomendación está basada en información de evidencia procedente de ensayos clínicos que mostraron una mayor tasa de respuesta y toxicidad con la quimioterapia combinada, pero con incertidumbre sobre el efecto en la sobrevida global, comparado con quimioterapia secuencial de un solo agente. Sin embargo, no se detallan las opciones de quimioterapia combinadas secuenciales. Los desarrolladores de la guía señalan que no existe evidencia directa que compare secuencias alternativas de quimioterapia, por lo que se consideró importante explorar la costo-efectividad de secuencias plausibles usando la mejor información disponible. La metodología usada incluyó comparaciones indirectas y solo se restringió a tratamientos de primera línea en base a información de ECAs.

La guía describe recomendaciones en caso el paciente con cáncer avanzado no pueda recibir antraciclinas debido a estar contraindicadas o porque ya recibió anteriormente tratamiento con antraciclinas (como adyuvante o en enfermedad metastásica). En estos casos se recomienda ofrecer quimioterapia sistémica en la siguiente secuencia:

- Primera línea: agente único docetaxel.
- Segunda línea: agente único con vinorelbina o capecitabina.
- Tercera línea: agente único capecitabina o vinorelbina (cualquiera de las que no se haya utilizado como segunda línea).

Esta recomendación está basada en hallazgos de un análisis económico de salud que comparó la costo-efectividad de varias secuencias de quimioterapia con agentes únicos





y combinados, para pacientes que eran resistentes a antraciclinas o para quienes estaba contraindicado su uso.

### **ESMO-2017 –"3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)"**

Esta guía recomienda como tratamiento de segunda línea y subsecuentes, la adición de un inhibidor CDK4/6 como palbociclib a fulvestrant, para las pacientes con cáncer de mama avanzado HR+ y HER2- y pre/peri/post menopáusicas, en base a los resultados reportados por el estudio PALOMA 3. A pesar de que los desarrolladores de esta guía reconocieron que estaban aún pendientes los resultados de la sobrevida global, consideraron aceptar como suficiente beneficio la diferencia de cinco meses en la SLP. Además, aceptaron como válidos los resultados en la calidad de vida, sin embargo, como se discutirá más adelante en este dictamen, se observaron limitaciones en la evaluación de la calidad de vida.

Esta guía graduó esta recomendación con el mayor grado de evidencia, pero lo calificó con una MCBS de tres, que significa que esta intervención ofrecía un beneficio no curativo de mediana magnitud.

La calidad metodológica de esta guía no es alta, considerando que se desconoce cuál es la metodología que siguen para correlacionar el nivel de la calidad de la evidencia, la magnitud de los efectos observados y el balance riesgo-beneficio con las recomendaciones formuladas. Tal como se lee en el documento, para el desarrollo de la guía, previamente se prepararon un conjunto de recomendaciones, las cuales fueron luego circuladas a los miembros de panel, quienes enviaron por correo sus comentarios y correcciones. Al final, las recomendaciones fueron aprobadas en base a consenso. Sin embargo, no está disponible el material sobre las evaluaciones de la calidad de la evidencia y el método para derivar de ella las recomendaciones. Además, se puede observar que casi las dos terceras partes del panel tenían conflictos de interés con diversas compañías farmacéuticas, incluyendo los fabricantes de palbociclib.

### **ASCO-2016- Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: american society of clinical oncology guideline**

En esta guía se recomienda ofrecer a las pacientes que sufren progresión durante un tratamiento previo con inhibidores de aromataza y con o sin una línea previa de quimioterapia, el uso de palbociclib más fulvestrant. Esta recomendación se basó en los resultados del estudio PALOMA 3, en el que se observó que el tratamiento mejoraba la SLP en comparación con el tratamiento solo con fulvestrant, aunque mencionan que están pendientes los resultados de la intervención en la sobrevida.

La calidad metodológica de esta guía también es baja. Tal como se lee en el documento, la pregunta planteada por los desarrolladores de la guía fue la siguiente: ¿cómo debe



ser usada la terapia endocrina en combinación con palbociclib?. Esta pregunta es inadecuada, por no expresar claramente la población de interés, el comparador, y lo más importante, cuáles son los desenlaces que se evaluaron, y entre ellos, cuáles fueron los desenlaces claves que determinaron la dirección y fuerza de la recomendación. La metodología empleada se limitó a hacer una extracción de la información de la literatura identificada y presentarla al panel, quienes discutían sus resultados. Se desconoce cuál es la concordancia entre la calidad de la evidencia, y las recomendaciones formuladas. La recomendación se limita a describir sucintamente los resultados del estudio, sin una discusión de sus limitaciones o fortalezas. Además, se debe notar que los autores de esta guía agregan una sección de deslinde de responsabilidades, en el que señalan que este documento tiene como fin asistir en la toma de decisiones y que la información contenida no debe ser considerada como completa o exacta.



### **National Comprehensive Cancer Network 2017. National Comprehensive Cancer Network –NCCN version 2.2017- Breast Cancer**

Esta guía recomienda con categoría uno el uso de palbociclib más fulvestrant como tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- que han progresado a la terapia endocrina con inhibidores de aromatasas. El estudio PALOMA 3 fue referenciado, aunque sin una evaluación crítica de su calidad a través de los desenlaces. La categoría uno en esta guía significa que los evaluadores consideraron que la evidencia era de alto nivel y que el consenso era uniforme para considerar que la intervención era apropiada. Sin embargo, el documento no contiene información que permita conocer cuál fue la metodología empleada para la evaluación crítica de la evidencia en base a sus limitaciones, y cuál fue la correspondencia con la recomendación. El estudio PALOMA 3 será evaluado en la sección de estudios primarios.

## **ii. ESTUDIOS PRIMARIOS**

### **Cristofanilli et al 2016 - Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial**

El estudio PALOMA-3 es un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en 17 países, cuyo objetivo fue comparar el beneficio y toxicidad de agregar palbociclib al tratamiento con fulvestrant, en mujeres con cáncer de mama metastásico, HR+, HER2- y que habían progresado después de varios tratamientos endocrinos previos.



El objetivo primario fue evaluar la sobrevida libre de progresión (SLP) determinada por el investigador según RECIST (versión 1.1), el cual fue calculado como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad según evaluación radiológica o muerte del paciente. Los desenlaces secundarios fueron la respuesta objetiva confirmada (RO), la cual se definió como respuesta completa (RC) o parcial (RP), el beneficio clínico definido como RP o RC o enfermedad estable de  $\geq 24$  semanas de duración, la calidad de vida y los efectos tóxicos. La sobrevida global (SG) se incluyó como un objetivo secundario, pero en esta publicación más reciente del estudio PALOMA-3, no se han incluido sus resultados.



Los investigadores reclutaron a 711 pacientes, pero aleatorizaron 521, excluyendo a 185 (26 %) sin detallar las razones de su inelegibilidad. Se incluyeron 347 pacientes en el grupo de fulvestrant más palbociclib y 174 en el grupo de fulvestrant más placebo. El 79 % de las pacientes eran postmenopáusicas en ambos grupos y la mediana de la edad de cada grupo fue 56 y 57 años respectivamente. La mayoría de las pacientes había recibido una terapia endocrina previa (46 % y 52 %) o dos terapias previas (40 % y 35 %) y todas tenían ECOG 0-1. La aleatorización se estratificó según tres factores: sensibilidad a la terapia hormonal previa, el estatus menopáusico (postmenopausia vs pre menopausia o peri menopausia), y presencia de metástasis viscerales.

Se administró 125 mg vía oral de palbociclib o placebo una vez al día por tres semanas consecutivas, seguido de una semana libre, en un ciclo de 28 días. A todos los pacientes se les administró 500 mg de fulvestrant vía IM en los días 1 y 15 del ciclo uno, y luego interdiario en los subsiguientes ciclos de 28 días.

### **Sobrevida global**

Este desenlace fue secundario y los datos sobre mortalidad en este estudio aún están en progreso de observación. En el momento del análisis de este reporte, solo ocurrieron 57 fallecimientos (36 en el grupo de palbociclib y 21 en el grupo control – 29 % de los 197 eventos necesarios para el análisis de la SG). Ello significa que, hasta el momento, se desconoce si existe alguna diferencia entre el tratamiento con palbociclib más fulvestrant y el uso de fulvestrant solo, en términos de la sobrevida.

### **Sobrevida libre de progresión**

Después de una mediana de seguimiento de 8.9 meses y según evaluación por el investigador, la mediana de la SLP fue 9.5 meses (IC 95% 9.2–11.0) en el grupo de fulvestrant más palbociclib comparado con 4.6 meses (3.5–5.6) en el grupo de fulvestrant más placebo (HR 0.46, IC 95% 0.36–0.59;  $p < 0.0001$ ) significando una ganancia de cinco meses en la SLP con palbociclib más fulvestrant comparado con fulvestrant solo.

## Respuesta objetiva

Respecto a la evaluación de la tasa de respuesta, en el grupo de fulvestrant más palbociclib ningún paciente obtuvo respuesta completa y 66 pacientes obtuvieron respuesta parcial (19 %, IC 95 % 15.0-23.6 %) comparado con 15 en el grupo de fulvestrant más placebo (9 %, IC 95 % 4.9-13.8 %) (OR: 2.47; IC 95 % 1.36-4.91,  $p=0.0019$ ).



## Calidad de vida

Se evaluó la calidad de vida usando el cuestionario EORTC QLQ-C30 v3.0 y con su módulo del cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Los pacientes completaron estos instrumentos en el día uno de los ciclos 1- 4, luego en el día uno cada dos ciclos a partir de la semana seis (e.g. ciclos 6, 8, 10, etc.), y al final del tratamiento.



El instrumento EORTC QLQ-C30 es un cuestionario de 30 ítems agrupados en una sub-escala de QoL, cinco sub-escalas funcionales (física, rol, emocional, cognitivo y social), tres escalas de síntomas (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), y cinco escalas de síntomas asociados con cáncer (disnea, alteración del sueño, pérdida del apetito, estreñimiento y diarrea). El cuestionario EORTC QLQ-BR23 es un módulo de 23 ítems específico del cáncer de mama acompañante del EORTC QLQ-C30 y consiste en cuatro escalas funcionales (imagen corporal, función sexual, placer sexual, y perspectivas futuras) y cuatro escalas de síntomas (efectos adversos sistémicos, síntomas en la mama, síntomas en el brazo, molestia por pérdida de cabello).



La calidad de vida se midió con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23. Realizando múltiples comparaciones sin ajuste del valor  $p$ , se observaron diferencias significativas solo en tres sub-escalas de 14 del cuestionario EORTC QLQ-C30, y ninguna diferencia en los dominios funcionales o de síntomas del cuestionario de EORTC QLQ-BR23. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes en la sub-escala global QoL a favor de palbociclib más fulvestrant [66.1 (IC 95 %: 64.5–67.7) vs 63.0 (IC 95 %: 60.6–65.3);  $P = 0.03$ ] y también en el dolor (-3.3 [IC 95 % -5.1 – -1.5] comparado con 2.0 [IC 95 % -0.6–4.6;  $p=0.0011$ ]) en el grupo placebo. De las cinco escalas funcionales, solo la emocional mostró cambios significativos a favor de palbociclib. Sin embargo, existieron limitaciones metodológicas en la evaluación y análisis de la calidad de vida que se discutirán más adelante.

## Eventos adversos

La leucopenia de todos los grados de gravedad fue substancialmente más común en el grupo de palbociclib ( $n=171$ , 50 %) que en el grupo control ( $n=7$ , 4 %), así como también la leucopenia de grado 3 o 4. La neutropenia fue substancialmente más frecuente en el grupo de palbociclib ( $n=279$ , 81 %) comparado con el grupo control ( $n=6$ , 3 %). La neutropenia de grado 3 o 4 de gravedad se reportó en 223 pacientes (65 %) del grupo



de fulvestrant más palbociclib, y solo en un paciente (1 %) en el grupo de fulvestrant más placebo.

Los siguientes eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de palbociclib más fulvestrant en comparación al de fulvestrant solo: infecciones (42 % vs 30 %), fatiga (39 % vs 28 %), náuseas (32 % vs 28 %) anemia (28 % vs 11 %) trombocitopenia (22 % vs 0 %) alopecia (17 % vs 6 %) y estomatitis (13 % vs 2 %). Los eventos adversos serios ocurrieron en 44 pacientes (13 %) de 345 del grupo de fulvestrant más palbociclib, y en 30 (17 %) de 172 pacientes del grupo de fulvestrant más placebo.

En comparación al grupo control, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de palbociclib tuvieron que interrumpir algunas dosis del tratamiento debido a EA (54 % vs 6 %); retrasar un ciclo (36 % vs 3,2 %) o tuvieron al menos una reducción de la dosis durante el estudio (34 % vs 2%). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de palbociclib tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a EA, 14 pacientes (4 %) en el grupo de fulvestrant más palbociclib y tres (2 %) en el grupo de fulvestrant más placebo.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta septiembre 2017, con relación al uso de palbociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama, positivo para receptores hormonales, HER2-, y con progresión de enfermedad al menos a dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia. Luego de realizar una búsqueda sistemática no se encontró evidencia directa en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, cuyo comparador es la mejor terapia de soporte y cuya población ha progresado al menos a dos líneas de hormonoterapia y dos de quimioterapia. Por lo tanto, el presente dictamen incluye evidencia indirecta, la cual recae en los resultados del ensayo PALOMA 3. Así, en el presente documento se incluye el artículo de Cristofanilli et al., 2016, donde se presentan los resultados del ensayo PALOMA 3 hasta la fecha y cuatro GPCs, realizadas por NICE (actualización 2017), por ASCO (2016), por ESMO (2017), y por NCCN (2017); cuyas recomendaciones se basan en los mismos resultados publicados por Cristofanilli et al., 2016.

El estudio PALOMA-3, fue un ensayo de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la toxicidad y eficacia del tratamiento de segunda línea con palbociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, HR+, HER2- y con progresión durante o después de terapia endocrina. Los pacientes incluidos tenían una puntuación de ECOG de 0-1, habían progresado o recaído después de una o dos terapias endocrinas previas, algunas pacientes también recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. El desenlace principal de este estudio fue la SLP. Los resultados de este estudio constituyen evidencia indirecta debido a que la población de interés de la presente evaluación, incluye a pacientes que ya han progresado a dos líneas de terapia hormonal y a dos de quimioterapia.

Además, se debe notar que el grupo control del estudio PALOMA 3 usó fulvestrant, un antagonista de los receptores de estrógenos que no está disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo que no fue considerado como un comparador de la pregunta PICO del presente dictamen, incluyéndose como tal el uso de mejor tratamiento de soporte. De hecho, la eficacia y seguridad de fulvestrant han sido previamente evaluadas; tal como se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en el cual se decidió no aprobar su uso para pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, que habían progresado a hormonoterapia.

En relación a las GPC, todas, excepto la realizada por NICE, recomendaron el uso de la combinación de palbociclib más fulvestrant en casos de cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y con progresión a una terapia hormonal previa, referenciando el estudio PALOMA 3. Sin embargo, no presentaron una evaluación crítica de la calidad del estudio a través de los desenlaces que se consideraron claves, y se desconocía cuáles fueron





los métodos para derivar la dirección y fuerza de las recomendaciones según el grado de confianza de los efectos estimados. Asimismo, es de notar que la recomendación se hace para pacientes que han recibido menos líneas de tratamiento a las de la población de interés del presente dictamen.

La GPC de NICE recomendó de manera general usar terapias secuenciales de quimioterapia combinada en vez de un solo agente para pacientes con cáncer de mama avanzado HR+ y HR- que progresan. Estas recomendaciones se sustentan en evidencia de baja calidad ya que proceden de comparaciones indirectas. El grupo de NICE realizará una ETS que evaluará la efectividad clínica de la combinación de palbociclib más fulvestrant con otras terapias endocrinas y con quimioterapia, en adultos con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado HR+, HER2- y que hayan recibido terapia endocrina previa.

Como se menciona previamente, las recomendaciones de las guías en relación al uso de palbociclib más fulvestrant recaen en los resultados publicados del ensayo PALOMA-3. El análisis principal de eficacia del ensayo PALOMA 3 mostró que el tratamiento con palbociclib más fulvestrant ofrecía una ganancia de aproximadamente cinco meses en la SLP en comparación con el uso de placebo más fulvestrant. Tras una media de nueve meses de seguimiento, la mediana de la SLP fue 9.5 meses (IC 95 %: 9.2–11.0) en el grupo de palbociclib más fulvestrant comparado con 4.6 meses (IC 95 %: 3.5–5.6) en el grupo de placebo más fulvestrant (HR 0.46, IC 95 % 0.36–0.59;  $p < 0.0001$ ) en la población por intención a tratar. Sin embargo, hasta el último artículo publicado por Cristofanilli et al., 2016 se desconocen los efectos comparativos en la supervivencia global debido a que al momento del análisis reportado por Cristofanilli et al., 2016 la información respecto a la SG no se consideraba madura ya que solo había ocurrido 57 fallecimientos en el grupo de palbociclib más fulvestrant y 21 en el grupo de placebo más fulvestrant, representando solo el 29 % de los eventos calculados para estimar la supervivencia global.

Respecto a la evaluación de la calidad de vida, aunque los resultados de tres subcomponentes de los catorce que contiene el cuestionario EORTC QLQ-C30, favorecieron a palbociclib, los estimados padecen de limitaciones que disminuyen su validez. La puntuación estimada en la sub-escala de QoL global fue de 66.1 (IC 95 % 64.5–67.7) en el grupo de palbociclib más fulvestrant, en comparación a 63.0 (IC 95 % 60.6–65.3;  $p = 0.0313$ ) en el grupo de placebo más fulvestrant (Harbeck 2016). De las cinco escalas funcionales del EORTC QLQ-C30, solamente la escala funcional emocional difirió entre ambos grupos, favoreciendo a palbociclib. También se observó una significativa mejora respecto al basal en el dolor (-3.3 [IC 95 % -5.1 – -1.5] comparado con 2.0 [IC 95 % -0.6–4.6;  $p = 0.0011$ ]), en el grupo de palbociclib más fulvestrant y de placebo más fulvestrant, respectivamente. La confianza en estos estimados se disminuye debido a varias limitaciones metodológicas, que incluyen el momento de la administración del cuestionario, la falta de ajustes por multiplicidad de comparaciones, para controlar la probabilidad de encontrar alguna diferencia solo por





azar; y porque existen incertidumbres sobre la significancia clínica de las diferencias observadas. Además, no se observaron diferencias en los dominios funcionales, o de síntomas del cuestionario de EORTC QLQ-BR23, específico del cáncer de mama.

Adicionalmente, el momento de la administración del cuestionario en relación al horario del tratamiento, no fue el ideal. Los cuestionarios se repartieron los días uno de cada ciclo de 28 días. Considerando que palbociclib se administraba durante los días uno hasta el 21, seguidos de siete días de descanso y que varias de las preguntas en los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23 eran respecto a cómo se había sentido el paciente la semana anterior; para muchos pacientes, esta semana podría corresponder a la semana en la que no recibieron palbociclib. Al preguntar sobre la afección con síntomas durante la semana de descanso, el efecto de los eventos adversos de palbociclib y fulvestrant en la calidad de vida, podrían haberse atenuado.

Por otro lado, en los análisis realizados sobre el tiempo hasta el deterioro, que favorecieron a palbociclib más fulvestrant, se han señalado también limitaciones importantes. Este análisis no fue incluido el valor de alfa. Había incertidumbre respecto a la significancia clínica de la definición para el deterioro del dolor (cambio  $\geq 10$  puntos), ya que no existía evidencia clara en la literatura que apoyara esta definición (Bedard 2014). Además, no se incluyó información respecto al uso de analgésicos para el análisis del tiempo hasta el deterioro del dolor.

Es decir, a la fecha solo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la SLP y la respuesta objetiva. Estas diferencias son insuficientes para determinar que exista evidencia de un beneficio clínico importante, tal como sí lo es la sobrevida global. Más aun cuando no queda del todo claro el beneficio en la calidad de vida, el cual debería correlacionarse con un retraso en la progresión de la enfermedad (sobrevida libre de progresión) para que esta última pueda considerarse como un efecto relevante en el paciente.

Los argumentos de que la sobrevida libre progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y el tiempo hasta progresión (THP) son desenlaces de eficacia clínica relevante no son convincentes. Mientras que un retraso en la ocurrencia de la progresión de la enfermedad puede proveer al paciente de un corto beneficio tangible de incremento de estado de bienestar del paciente, tal beneficio puede ser contrarrestado de manera importante por eventos adversos derivados del tratamiento que podrían disminuir la calidad de vida. Los resultados de la evaluación de la calidad de vida del estudio PALOMA 3 están rodeados de alto nivel de incertidumbre por sus limitaciones metodológicas, que incluyen el tiempo inadecuado de su medición, las múltiples comparaciones sin ajuste, que incrementan la probabilidad de obtener un resultado significativo falso; además de la falta de evidencia que apoye la definición del deterioro del dolor utilizada por los autores como clínicamente significativa. Adicionalmente, no hubo consistencia de los escasos resultados a favor de palbociclib más fulvestrant, con el resto de subescalas del cuestionario EORTC QLQ-C30, y no se observaron





diferencias en ninguno de los dominios del cuestionario específico de cáncer de mama EORTC QLQ-BR23.

La SLP no puede ser utilizada como reemplazo de un desenlace de eficacia clínica relevante como la SG. Así, es claro que un efecto transitorio en la carga tumoral en estadios avanzados de la enfermedad pueda predecir efectos en la SG. No existen estudios que hayan demostrado de manera fehaciente de que la SLP prediga de manera confiable los efectos de la intervención en relación a desenlaces clínicos relevantes como la SG. Los casos en los que se ha observado que la intervención ha modificado favorablemente la SLP y la SG tienen el soporte de que son derivados de la realización del estudio, es decir provienen de la observación directa y no de una predicción. Por tanto, las diferencias en la SLP no son suficientes para concluir que el tratamiento con palbociclib más fulvestrant sea más eficaz que placebo más fulvestrant en términos de desenlaces clínicos relevantes para el paciente, como la sobrevida global. En este contexto, hasta no contar con información respecto a la sobrevida, el efecto de palbociclib en desenlaces clínicamente relevantes permanece incierto.

Respecto al perfil de toxicidad de las intervenciones, la combinación de palbociclib con fulvestrant se asoció substancialmente con leucopenia de todos los grados. Se reportó que el 53 % de los pacientes sufrió de leucopenia en el grupo de palbociclib más fulvestrant, comparado con el 5 % del grupo de fulvestrant solo. La neutropenia de todos los grados de severidad fue substancialmente más frecuente en el grupo de palbociclib más fulvestrant respecto al grupo de placebo más fulvestrant (83 % vs 4 %). Aunque la neutropenia fue manejada con modificación de la dosis, un paciente murió por sepsis neutropénica. El embolismo pulmonar se reportó con una mayor tasa en el grupo de palbociclib más fulvestrant (1 %) comparado con ningún caso en el grupo de placebo más fulvestrant. La anemia y trombocitopenia se reportaron en el 30 % y 22 % de los pacientes respectivamente en el grupo de palbociclib más fulvestrant, versus el 13 % y 0 % de los pacientes en el grupo de placebo.

La importante mielosupresión de la combinación de palbociclib con fulvestrant obligó a los investigadores a realizar hemogramas cada dos semanas durante los primeros dos ciclos para identificar cuándo se necesitaba una reducción de la dosis y así, disminuir la toxicidad del medicamento. En el grupo del tratamiento combinado con palbociclib, 54 % de los pacientes tuvieron que interrumpir una dosis debido a un EA, 36 % tuvieron un retraso del ciclo, 34 % tuvieron una reducción de la dosis y 6 % descontinuaron la terapia debido a fatiga, infecciones y trombocitopenia. Por lo tanto, se requiere de mayor información a largo plazo de la toxicidad y cumplimiento del tratamiento con palbociclib. Esta información correlacionada con medidas de la calidad de vida, informarán mejor la toma de decisiones respecto a la tolerabilidad y la aceptabilidad del paciente a palbociclib.

A pesar de que la evidencia en relación al uso de palbociclib más fulvestrant no es directa para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, los resultados encontrados son extrapolables a la población de interés, ya que a la fecha sigue sin



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 046-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALBOCICLIB MÁS FULVESTRANT EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON  
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO Y QUE PROGRESAN AL MENOS A DOS LÍNEAS DE HORMONOTERAPIA Y  
DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA

existir evidencia de diferencia en desenlaces de relevancia para el paciente y porque por plausibilidad biológica no habría motivos para esperar un mejor resultado en pacientes que han recibido aún más líneas de tratamientos, como es el caso de los pacientes de la pregunta PICO de interés. Asimismo, en relación al comparador utilizado es de notar que este ha sido previamente evaluado por el equipo técnico de IETSI y no ha probado ser de mayor beneficio que exemestano, una hormonoterapia previamente recibida por la población de interés del presente dictamen.





## VI. CONCLUSIONES

- No se identificó algún estudio que, según la pregunta PICO planteada, haya comparado el uso de palbociclib más fulvestrant con terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+, HER2 negativo y que haya progresado a dos líneas de terapia hormonal y dos de quimioterapia.
- El ECA PALOMA 3 provee de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen debido a que este estudio comparó el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant con fulvestrant solo, en pacientes con progresión metastásica después de una primera línea con hormonoterapia y hasta una línea de quimioterapia. Además, el estudio incluyó en el grupo control el uso de fulvestrant, el cual no está disponible en EsSalud, por lo que no fue considerado como comparador en la pregunta de interés.
- El análisis principal de eficacia del estudio PALOMA 3 mostró que el tratamiento con palbociclib más fulvestrant ofrecía una ganancia de aproximadamente cinco meses en la SLP en comparación con el uso de placebo más fulvestrant. Sin embargo, en la actualidad, se desconoce cuál es el impacto de la combinación de palbociclib con fulvestrant en la supervivencia global y la calidad de vida. A la fecha, no se han reportado los resultados de SG debido a que al momento del análisis de la SLP la data de supervivencia no era madura, ya que solo habían ocurrido el 29 % de los eventos necesarios calculados para dicho análisis. Por otro lado, en relación a la calidad de vida existen varias limitaciones metodológicas en la evaluación y análisis de la información, las cuales disminuyen la confianza en sus resultados. Además, no se observaron diferencias significativas en ninguno de los componentes del módulo para cáncer de mama del cuestionario de calidad (EORTC QLQ-BR23) que apoyen los pocos resultados a favor obtenidos.
- La SLP tiene importantes propiedades, incluyendo una medición directa del efecto del tratamiento en el proceso de crecimiento del tumor, sin embargo, este desenlace tiene varios problemas para ser considerado un desenlace clínicamente relevante como sí lo es la mortalidad y la calidad de vida. Un retraso en la ocurrencia de la progresión de la enfermedad debe correlacionarse con mejoras en la calidad de vida para que pueda considerarse como un efecto relevante en el paciente. Este periodo transitorio del control de la carga tumoral puede ser contrarrestado de manera importante por efectos adversos del tratamiento. Además, no existen estudios que hayan demostrado de manera fehaciente que la SLP prediga, de manera confiable los efectos de tal intervención en el cáncer de mama, desenlaces clínicos relevantes como la SG. Los pocos casos en que se han visto efectos positivos en la SLP y la SG provienen de la observación directa.



- Con la información disponible, no se puede concluir que el uso de palbociclib más fulvestrant sea más eficaz que fulvestrant solo, en términos de desenlaces clínicos relevantes como la SG. Las diferencias en la SLP observada no se acompañaron de cambios robustos en la calidad de vida, que puedan reflejar un beneficio tangible en este periodo libre de progresión. Hasta no contar con información respecto a la sobrevida, el efecto de palbociclib en desenlaces clínicamente relevantes permanece incierto.
- A pesar de que la evidencia en relación al uso de palbociclib más fulvestrant no es directa, los resultados encontrados son extrapolables a la población de interés, ya que a la fecha sigue sin existir evidencia de diferencia en desenlaces de relevancia para el paciente y porque por plausibilidad biológica no habría motivos para esperar un mejor resultado en pacientes que han recibido aún más líneas de tratamientos, como es el caso de los pacientes de la pregunta PICO de interés. Asimismo, en relación al comparador utilizado es de notar que este ha sido previamente evaluado por el equipo técnico de IETSI y no ha probado ser de mayor beneficio que exemestano, una hormonoterapia previamente recibida por la población de interés del presente dictamen.
- Respecto al perfil de toxicidad, los pacientes que recibieron palbociclib sufrieron significativamente más de leucopenia en todos los grados de gravedad (53 % vs 5 %). El tratamiento con palbociclib también se asoció a mayor incidencia de anemia y trombocitopenia. Aunque la neutropenia fue manejada con modificación de la dosis, un paciente murió por sepsis neutropénica. El embolismo pulmonar se reportó con una mayor tasa en el grupo de palbociclib más fulvestrant (1 %) comparado con ningún caso en el grupo de placebo más fulvestrant. Por tanto, existe un alto grado de supresión medular asociada con palbociclib, con un riesgo, aunque pequeño, de eventos adversos serios.
- En el grupo del tratamiento combinado con palbociclib, 54 % de los pacientes tuvieron que interrumpir una dosis debido a un EA, 36 % tuvieron un retraso del ciclo, 34 % tuvieron una reducción de la dosis y 6 % discontinuaron la terapia debido a fatiga, infecciones y trombocitopenia. Se requiere de mayor información a largo plazo de la toxicidad y cumplimiento del tratamiento con palbociclib. En general, la magnitud de la toxicidad medular asociada con palbociclib es importante y significativa, dado que las tasas ineludibles de interrupción o retraso del tratamiento pueden variar ampliamente en la práctica clínica, significando la observación de efectos disimiles a los estimados en el estudio PALOMA 3.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y con progresión de enfermedad luego de al menos dos líneas de hormonoterapia y dos de quimioterapia de segunda línea.





## VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas pueden solicitar la reconsideración de esta evaluación cuando estén disponibles los resultados de la sobrevida del estudio PALOMA 3.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bedard G, Zeng, L, Zhang, L, Lauzon, N, Holden, L, Tsao, M, Danjoux, C, Barnes, E, Sahgal, A, Poon, M, Chow, E. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109-17.

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425-39.

Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017 Jan 1;28(1):16-33.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use Summary of opinion (initial authorisation) for Ibrance®. 2016 [Cited 2016-11-21]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003853/WC500212911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003853/WC500212911.pdf).

Francis PA, ReganMM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-446.

Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 1427-38.

Giordano SH, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19):2078-99.

GLOBOCAN 2012. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Disponible en <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.

Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):1047-54 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(2):69-90.





Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(8):1893–907.

Mackay J, JA. *The Cancer Atlas.* The American Cancer Society; Atlanta, GA: 2006.

McGahan L. Palbociclib (Ibrance®) in combination with fulvestrant for the treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology. 2017.

Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(9):631–643.

National Comprehensive Cancer Network 2017. National Comprehensive Cancer Network –NCCN version 2.2017- Breast Cancer.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Last updated: August 2017. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Palbociclib in combination with fulvestrant for treating metastatic, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy” – Proyecto de ETS September 2016.

Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011; 62:233–247.

Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107–118.

Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2013;45 (12):1446–1451.

Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, et al. Moderate immunohistochemically expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer. *Oncologist.* 2012;17(11):1418–1425.

Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: american society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–3103.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(1):11–30.

Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 2005; 48: 2388–406.

U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Ibrance®. Label information. 2016 [Cited 2016-10-25]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/207103s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207103s002lbl.pdf).



Visovsky C. Treatment considerations for the management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Adv Pract Oncol. 2014;5(5):321–330.

Wolff AC, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31(31):3997–4013.

Walker AJ, Wedam S, Amiri-Kordestani L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, et al. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2016 Oct 15;22(20):4968-4972.

Walker AJ, Wedam S, Amiri-Kordestani L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, et al. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(20):4968-72.

