



PERÚ

Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo



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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 067 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS EN COMBINACIÓN CON  
EXEMESTANO PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO,  
CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO, QUE HA  
PROGRESADO A INHIBIDORES DE AROMATASA NO ESTEROIDEOS Y A MÁS  
DE UNA LÍNEA 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, 2016*



IETSI

## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e) de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
3. Paula Alejandra Burela Prado- Equipo técnico evaluador – Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI-ESSALUD
4. Manuel Leiva Gálvez– Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Manuel Philco Salas Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud

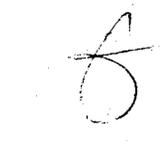
## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos y a más de una línea de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 067–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CT	computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E+E	Everolimus más exemestano
EMA	European Medicines Agency
E+P	Exemestano más placebo
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HER2	HER2/Neu - Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MA	Meta – Análisis
MID	minimal important difference
MRI	magnetic resonance imaging
mTOR	La proteína <i>target</i> de la rapamicina en mamíferos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival / Sobrevida global

PACE	Patient and Clinician Engagement
PAS	Patient access schemes
PFS	Progression-free Survival / Sobrevida libre de progresión
QALY	quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	9
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	11
III.	METODOLOGIA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	12
	B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
IV.	RESULTADOS.....	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
	i. GUÍAS CLÍNICAS.....	18
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	20
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	23
V.	DISCUSIÓN.....	30
VI.	CONCLUSIONES.....	34
VII.	RECOMENDACIONES.....	36
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres. En el Perú, en un análisis de la situación de cáncer del país entre los años 2006 y 2011, se estableció que, dentro de todos los tipos de cáncer reportados durante esos años, el cáncer de mama fue el segundo tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres. Por otro lado, más del 90% de pacientes con cáncer de mama mueren a causa de la metástasis.
- Alrededor del 70% de todos los casos de cáncer de mama son receptores hormonales positivos. Así, la presencia de dichos receptores supone uno de los principales indicadores para el uso de terapia endocrina. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes con receptores hormonales positivos presentan resistencia primaria a terapia endocrinas. Además, se ha descrito que la mayoría de mujeres, a pesar de presentar respuesta inicial a terapia endocrina, termina adquiriendo resistencia en algún momento del tratamiento
- Existe evidencia que apoya que uno de los mecanismos por el cual se daría esta resistencia es la vía de señalización fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K)/ proteína quinasa B (AKT)/ mTOR por la cual se activan los receptores de estrógeno de manera independiente al estrógeno. Everolimus es una terapia dirigida y clasificada como un inhibidor de mTOR, el cual se une al complejo de proteínas de unión llamado FKBP-12, la cual se une a mTOR evitando que se estimulen componentes ribosomales necesarios para la síntesis de proteínas y la progresión del ciclo celular.
- La población de la pregunta PICO de interés de la presente revisión incluye a pacientes que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos y a más de una línea de quimioterapia, en quienes el uso de exemestano, un inhibidor de aromatasa esteroideo, que en la actualidad se encuentra dentro del petitorio farmacológico de EsSalud, sería una alternativa de tratamiento. Sin embargo, debido a la alta proporción de pacientes que generan resistencia a terapia endocrina y al corto beneficio de una segunda línea de terapia endocrina, se genera la necesidad de evaluar si la adición de everolimus a exemestano, supone un beneficio en relación al uso de exemestano como monoterapia.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la mejor evidencia científica publicada hasta agosto 2016, con relación a la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideo y más de una línea de quimioterapia. Dentro de la evidencia considerada en el presente dictamen se incluyen tres guías de práctica



clínica realizada por NCCN (2016), ASCO (2016) y ESMO (2014), dos evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC (2016) y NICE (2013) y un ensayo clínico de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado (ensayo BOLERO-2), el cual ha presentado sus resultados en diversas publicaciones y cuyos resultados son utilizados como evidencia en todos los documentos mencionados previamente.

- En el ensayo BOLERO-2 se observó una mayor sobrevida libre de progresión en los pacientes que recibieron everolimus más exemestano en comparación a los que recibieron exemestano solo. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo a una ganancia en la sobrevida global, ni tampoco en una ganancia en la calidad de vida. Además, se observó que en el grupo de everolimus más exemestano, a comparación del grupo de exemestano como monoterapia, hubo una mayor proporción de pacientes con eventos adversos de grado 3-4, de muertes durante el tratamiento y de pacientes que discontinuaron tratamiento a causa de eventos adversos.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideo y más de una línea de quimioterapia.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de eficacia y seguridad del uso de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos y más de una línea de quimioterapia. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Hernán Morón Escobar médico oncólogo, a través del comité farmacoterapéutico local del Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo.

Así, la Red Asistencial Arequipa siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de everolimus más exemestano según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, sin crisis visceral, receptores hormonales positivos, recurrencia de enfermedad durante tratamiento con inhibidores de la aromatasa no esteroideos, segunda línea de hormonoterapia, recibió varias línea de quimioterapia
I	Everolimus 10mg al día por vía oral en combinación con exemestano 25mg al día
C	Exemestano solo No quedan líneas de quimioterapia en el petitorio farmacológico institucional
O	Mayor sobrevida libre de progresión, Mayor tasa de respuesta, beneficio clínico

Luego de la reunión técnica realizada con los médicos oncólogos listados dentro del equipo redactor del presente documento la Dra. Patricia Pimentel, el Dr. Manuel Leiva y el Dr. Manuel Philco, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo 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>	Paciente adulto postmenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, con enfermedad ósea, partes blandas y sin crisis visceral; con progresión de enfermedad a inhibidor de aromatasa no esteroideos* y más de una línea de quimioterapia
<b>I</b>	Everolimus en combinación con exemestano
<b>C</b>	Exemestano
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida Eventos Adversos

\*También se ha utilizado terapia con antiestrogénicos como tamoxifeno, por lo tanto se consideraría segunda línea de terapia endocrina.

## B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres(1). En Inglaterra y Wales se diagnostican aproximadamente 40500 nuevos casos cada año, de los cuales alrededor de 10900 casos llevan a la muerte del paciente(2). Por otro lado, en Estados Unidos, después del cáncer de piel, el cáncer de mama supone el tipo de cáncer más común entre mujeres(3); siendo una de las principales causas de muerte en mujeres que se encuentran entre los 40 y 49 años de edad(1). Asimismo, en Perú se realizó un análisis de la situación de cáncer del país entre los años 2006 y 2011 en el cual se estableció, que dentro de todos los tipos de cáncer reportados durante esos años, el cáncer de mama fue el segundo tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres(4). Por otro lado, el cáncer de mama metastásico supone la principal causa de muerte en pacientes con cáncer de mama, más del 90% de pacientes con cáncer de mama mueren a causa de la metástasis(5).

En relación al cáncer de mama con receptores hormonales positivos, estos representan alrededor del 70% de todos los casos de cáncer de mama(6). Así, la presencia de dichos receptores supone uno de los principales indicadores para el uso de terapia endocrina. Sin embargo, existen pacientes que presentan resistencia a dichas terapias endocrinas. Aproximadamente, el 50% de los pacientes positivos para receptores hormonales presentan resistencia primaria a terapia endocrina(7) y se ha descrito que la mayoría de

mujeres, a pesar de presentar respuesta inicial a terapia endocrina, termina adquiriendo resistencia en algún momento del tratamiento(8). En la actualidad, existe evidencia que apoya que uno de los mecanismos por el cual se daría esta resistencia es la vía de señalización fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/ proteína quinasa B (AKT)/ mTOR (9), la cual interacciona con la señal de los receptores de estrógeno mediante un sustrato del complejo mTOR (mTORC1), fosforilando el dominio de función de activación 1 de los receptores de estrógenos, lo que ocasiona una activación de los receptores de estrógeno que es independiente de estrógeno(10).

En la actualidad, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con distintas terapias endocrinas, las cuales incluyen anti-estrógenos como tamoxifeno, inhibidores de aromatasa no esteroideos como anastrozol, e inhibidores de aromatasa esteroideos como exemestano. Particularmente, el uso de inhibidores de aromatasa, tanto esteroideos como no esteroideos, se ha vuelto el tratamiento estándar para el cáncer de mama positivo a receptores hormonales(8). Asimismo, en las GPC revisadas en el dictamen preliminar N°050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se observó que el uso de terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos es una opción de tratamiento recomendada. Específicamente, en la guía realizada por ASCO para uso de terapia endocrina, también incluida en dicho dictamen preliminar, se recomienda el uso de terapia endocrina secuencial, sin mencionar un orden específico de los fármacos, pero tomando en consideración los tratamientos previamente recibidos y su respuesta a éstos. Adicionalmente, en esta GPC también se menciona que el uso de terapia endocrina puede reintroducirse luego de progresar a quimioterapia, siempre y cuando haya un aparente beneficio de la terapia endocrina y no haya evidencia de enfermedad visceral, o de progresión rápida, que ponga en riesgo la vida del paciente(11).

La población de la pregunta PICO de interés de la presente revisión incluye a pacientes, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos y a más de una línea de quimioterapia, en quienes el uso de exemestano, un inhibidor de aromatasa esteroideo, sería una alternativa de tratamiento. Sin embargo, debido a la alta proporción de pacientes que generan resistencia a terapia endocrina(7) y al corto beneficio de una segunda línea de terapia endocrina(12,13), se genera la necesidad de evaluar si la adición de everolimus (un inhibidor de la proteína mTOR, el cual es parte de la vía de señalización que supone uno de los mecanismos de resistencia a terapia endocrina) a exemestano (un inhibidor de aromatasa de tipo esteroideo), supone un beneficio adicional en relación al uso de exemestano solo. Es de notar que los pacientes de la pregunta PICO de interés, como se menciona líneas más arriba, también han progresado a más de una línea de quimioterapia. Sin embargo, según la guía de NCCN para cáncer de mama(14), el uso de quimioterapia se recomienda solo en pacientes con enfermedad visceral o luego de tres líneas de terapia endocrina sin obtención de beneficio clínico. Ambas condiciones (i.e., crisis visceral y progresión a tres líneas de terapia endocrina) no

son características de la población considerada en la pregunta PICO de interés, por lo tanto el uso de quimioterapia no estaría recomendando. A pesar de ello, es de notar que en dicha población se optó por usar varias líneas de quimioterapia, progresando a éstas.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Everolimus es considerado una terapia dirigida y clasificado como un inhibidor de mTOR(15). La proteína *target* de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) es una proteína serina/treonina quinasa clave en la vía de señalización fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K)/ proteína quinasa B (AKT)/ mTOR. Esta vía de señalización se encarga de diversos procesos celulares como crecimiento celular, proliferación celular, metabolismo celular, la autofagia y la angiogénesis. Everolimus se une al complejo de proteínas de unión llamado FKBP-12, la cual se une a mTOR ocasionando defosforilación e inactivando a la quinasa p70S6. La quinasa P70S6 se encarga de estimular componentes ribosomales necesario para la síntesis de proteínas y la progresión del ciclo celular(16).

El nombre comercial de everolimus es Afinitor y Votubia, ambas presentaciones desarrolladas por Novartis. El 30 de Marzo del 2009, la FDA aprueba everolimus (en su presentación Afinitor) en dosis de 2.5mg, 5mg, 7.5mg, y 10mg. Siendo el de 10mg el fármaco de referencia aprobado(17). De igual manera, la EMA el 03 de agosto del 2009 también aprueba el uso de everolimus como Afinitor en presentaciones de 2.5mg, 5mg, y 10mg(18). Ambas agencias, dentro de las condiciones aprobadas para su uso de Afinitor, incluyen (en combinación con exemestano) el tratamiento de cáncer de mama avanzado, positivo a receptores hormonales y negativo a HER2, en mujeres postmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática luego de recurrencia o progresión a un inhibidor de aromatasa no esteroideos. La dosis para dicha indicación según el *label* de la FDA es de 10mg diarios(19).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado everolimus como Afinitor en presentaciones de 2.5mg, 5mg, y 10mg, el proveedor es Novartis Biosciences PERU S.A. El registro sanitario para Afinitor 10mg es R.S.:E23211 con fecha de vencimiento 11 de abril del 2019. Según el sistema informático SAP R/3- EsSalud adquirió everolimus como Afinitor 10mg a agosto del 2016 a un precio por tableta de 636.53 nuevos soles. La dosis recomendada es de 10mg diarios, por lo tanto el costo mensual (i.e., 30 días) de everolimus, sin incluir el costo adicional de exemestano, sería de 19,095.90 nuevos soles.

### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideos y más de una línea de quimioterapia. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). 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), y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de américa y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda 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) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia.

### 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<sup>1</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Cáncer de mama:  
Breast cancer  
Breast Neoplasm (Mesh)
- Everolimus:  
everolimus  
everolimus(Mesh)  
Afinitor  
Votubia
- Exemestano:  
exemestane  
exemestane ( como concepto suplementario)
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):  
clinical trial (como tipo de publicación/filtro)  
systematic review (como tipo de publicación/filtro)  
meta-analysis (como tipo de publicación/filtro)

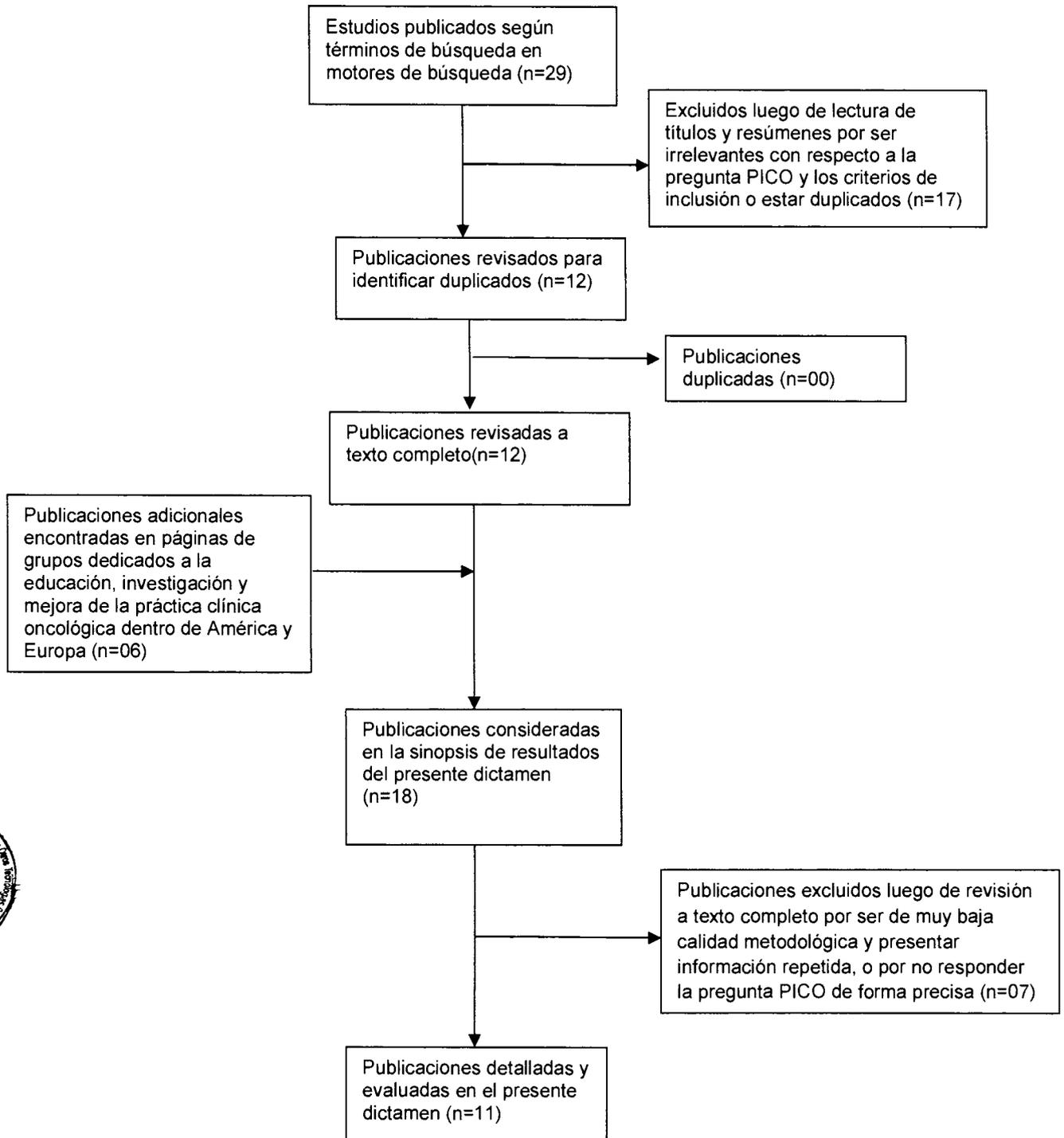


---

<sup>1</sup> Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta agosto 2016 para el sustento del uso de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideos y más de una línea de quimioterapia. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

### Guías Clínicas:

Se seleccionaron dos guías de práctica clínica que incluyen recomendaciones sobre cáncer de mama y una GPC que específicamente hace recomendaciones sobre el uso de terapia endocrina en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos. La evidencia en relación a las recomendaciones realizadas por dichas GPC, que incluyen el uso de everolimus más exemestano, se basan en el ensayo (BOLERO-2) de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado registrado como (NCT00863655) y publicado en varios artículos, los cuales se describen con mayor detalle en la sección de ensayos clínicos. Asimismo, este ensayo es descrito a detalle y evaluado más adelante en el presente documento.

### Evidencia incluida en la sección de descripción y evaluación:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – “Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline”, 2016
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer”, actualizada 2016
- European Society for Medical Oncology (ESMO) “ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)” , 2014

### Evaluación de tecnologías Sanitarias:

Se identificó una ETS realizada por *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en la cual se evalúa el uso de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama avanzando positivo a receptores hormonales y negativo a HER2 en pacientes que han progresado a terapia endocrina, sin especificar el tipo de terapia endocrina. Asimismo, *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) publicó un SMC advice<sup>2</sup> donde se evaluó el uso de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama avanzando positivo a receptores hormonales y negativo a

<sup>2</sup> Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

HER2 en pacientes que han recurrido o progresado a terapia con un inhibidor de aromatasa esteroideo. Adicionalmente, se encontró un documento informativo publicado por *Horizon Scanning Research Intelligence Centre (HSRIC)* del *National Institute for Health Research (NIHR)*, del *National Health Service (NHS)* del Reino Unido. Este documento no se incluye dentro del presente dictamen, ya que no presenta una evaluación o valoración de la evidencia. Sin embargo, se toma en consideración la evidencia incluida en dicho documento, la cual incluye resultados preliminares del ensayo BOLERO-2, el cual es descrito a detalle y evaluado más adelante en el presente documento.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “*Everolimus in combination with exemestano for treating advanced HER2 negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy*” – 2013
- The Scottish Medicines Consortium (SMC), SMC advice “*For the treatment of hormone receptor-positive, HER2/neu negative advanced breast cancer, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor*”- 2016 (re-evaluación)

Publicaciones excluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Horizon Scanning in Oncology “*Everolimus (Afinitor® or Votubia®) in combination with exemestane in postmenopausal women with oestrogen receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole*”- 2012

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

Se encontró una revisión sistemática general sobre el uso de inhibidores de mTOR (como everolimus) para el tratamiento de cáncer de mama. En dicha revisión se identificó que el único estudio incluido en relación a everolimus más exemestano para la condición de interés es el BOLERO-2, el cual como se menciona previamente será descrito y evaluado en el presente documento. Por lo tanto, esa revisión tampoco se incluye dentro de la descripción y evaluación de evidencia.

Publicaciones excluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Zagouri et al., 2012-“*mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review*”



## Ensayos clínicos:

Según la búsqueda realizada en los artículos publicados y en la base de registro de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov*, a la fecha existe un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado (BOLERO-2) el cual ha sido utilizado como principal evidencia en los demás documentos identificados en el presente dictamen (i.e., en GPCs, ETSs y en una revisión sistemática), en el cual se evalúa la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano en pacientes con cáncer de mama, con receptores hormonales positivos, refractarios a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Los resultados del ensayo BOLERO-2 han sido publicados en distintos artículos. El presente dictamen describe y evalúa solo aquellos artículos que ayudan a responder a la pregunta PICO de interés según la población y los desenlaces reportados.

### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Hortobagyi 2015- *“Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Sub analyses from BOLERO-*
- Piccart et al., 2014- *“Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-*
- Campone et al., 2013- *“Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy*
- Burris et al., 2013- *“Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial*
- Yardley et al., 2013- *“Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR+ Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis*
- Baselga et al., 2012- *“Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*

### Publicaciones excluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Noguchi et al., 2014 –*“Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2*
- Ito et al., 2015- *“[Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive advanced breast cancer - Japanese subgroup analysis of BOLERO -2]*

- Beaver., et al 2012- "The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer
- Diaby et al., 2014- "Using quality-adjusted progression-free survival as an outcome measure to assess the benefits of cancer drugs in randomized-controlled trials: case of the BOLERO-2 trial
- Rugo et al., 2014- "Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS CLÍNICAS

**American Society of Clinical Oncology (ASCO) – “Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline”, 2016 (20)**

Con respecto a la terapia endocrina de segunda línea, se recomienda el uso de terapia endocrina secuencial (sin mencionar un orden específico) en pacientes que presenten una enfermedad que responda al manejo hormonal. Asimismo, se recomienda que la selección del tratamiento se realice tomando en consideración los tratamientos previamente recibidos y su respuesta a estos. Dentro de las opciones de tratamiento recomendadas se menciona el uso de fulvestrant solo o en combinación con palbociclib, como se mencionó en la evidencia del dictamen preliminar N°050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, así como el uso de everolimus en combinación con exemestano. Se recomienda su uso solo en pacientes que no hayan recaído luego de más de un año de haber utilizado un terapia endocrina con inhibidores de aromataasa no esteroideos o que no hayan recibido previamente una terapia endocrina. Estas recomendaciones se basan en evidencia de alta calidad y la recomendación es fuerte.

Es importante notar que a pesar de que se menciona que la evidencia es de alta calidad y la recomendación es fuerte, la evidencia utilizada para la recomendación de everolimus con exemestano se basa en el ensayo BOLERO-2, en el cual no se probó una mejora significativa en términos de sobrevida global. En la sección de ensayos clínicos se describe y evalúa a mayor detalle dicho ensayo.

La metodología de realización de esta guía menciona en términos generales que sus recomendaciones se realizaron a raíz de una revisión sistemática realizada desde el 2008 hasta el 2015, cuyos desenlaces de interés incluyeron la secuencia de uso de terapias

hormonales, la comparación de terapias hormonales con quimioterapia, terapia biológica dirigida y el tratamiento de mujeres menopáusicas. Para evaluar la calidad de la guía mencionan que se realizó una revisión interna a través del comité de guías de práctica clínica de ASCO y luego una revisión por pares, al ser publicado en el *Journal of Clinical Oncology*. En el material suplementario metodológico se reporta la evaluación de riesgo de sesgo de todos los ensayos considerados dentro de la evidencia de esta GPC; así como los criterios para elegir el tipo de recomendación, su fuerza y la calidad de la evidencia. Por último, se menciona que se utilizó la metodología GLIDES con la finalidad de que las recomendaciones se pueden desarrollar sistemáticamente claras, transparentes y fáciles de implementar, basándose en la evidencia y en la evaluación de su calidad.

### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer”, actualizada 2016(14)**

Con respecto a pacientes que presentan enfermedad avanzada (IV), ya sea sistémica o *de novo*, se dan recomendaciones según si los pacientes presentan o no enfermedad ósea. En los pacientes que presentan enfermedad ósea, como en la población de la pregunta PICO de interés, primero se recomienda el uso de denosumab, ácido zoledrónico (bifosfonatos) o pamidronato. Luego, en los pacientes que presenten receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona) y HER2 negativo, al igual que en la población de la pregunta PICO de la presente revisión, se hace la división de las recomendaciones según si el paciente ha recibido o no terapia endocrina previa en el transcurso del último año.

Así, en el caso de los pacientes que sí han recibido terapia endocrina previa y no presentan crisis visceral, se recomienda, en mujeres postmenopáusicas, que continúen con terapia endocrina hasta progresión o toxicidad inaceptable; luego de progresión (es decir, donde no hay beneficio clínico luego de tres regímenes de terapia endocrina de forma secuencial o hay presencia de enfermedad visceral) se recomienda el uso de quimioterapia o de lo contrario una nueva línea de terapia endocrina, la cual incluye dentro de sus alternativas el uso de everolimus en combinación con exemestano. Se recomienda su uso según los criterios del ensayo BOLERO-2, los cuales incluyen que la paciente haya progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos dentro de los 12 meses luego de terapia adyuvante o dentro del mes luego de terapia para enfermedad avanzada, y que no haya recibido inhibidores de aromatasa esteroideos. Esta recomendación se considera por defecto 2A, ya que no se menciona lo contrario. Es decir, que la evidencia utilizada para esta recomendación se basa en un bajo nivel de evidencia, pero existe consenso uniforme, por parte del panel de elaboradores de la guía NCCN de que la intervención es apropiada. Como se menciona previamente, la evidencia utilizada para la recomendación de everolimus en combinación con exemestano se basa en el ensayo BOLERO-2, el cual se detalla más adelante del presente documento en la sección de ensayos clínicos.

Por último, en relación a la metodología de esta GPC, no se describe su realización de manera detallada, por lo tanto no se puede evaluar su rigurosidad. No obstante, de manera general se describe que se realizó una búsqueda de la evidencia utilizando el motor de

búsquedas PubMed. Una vez realizada la búsqueda, la selección de la evidencia fue realizada por el panel reviso de NCCN. En las versiones actualizadas de las guías, se incluyen artículos de ser apropiados y dicha inclusión de nueva evidencia se discute en la sección de discusión. Con respecto a las recomendaciones en las cuales se considera que no hay evidencia de alta calidad, estas se basan en la evidencia de baja calidad disponible y la opinión de los expertos del panel.

**European Society for Medical Oncology (ESMO) “ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)” -2014 (21)**

Para los pacientes con cáncer de mama avanzando, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, se recomienda el uso de terapia endocrina aun así haya enfermedad visceral a menos que se considere que existe resistencia a terapia endocrina o haya necesidad de conseguir una respuesta más rápida (IA). Esta recomendación tiene el nivel de evidencia de alta calidad y por lo tanto, sus recomendaciones son consideradas fuertes, esto se debe a que es claro que el beneficio supera al riesgo y carga de enfermedad, se basa en evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados sin limitaciones importantes o en un conjunto considerable de estudios observacionales; al ser una recomendación fuerte se entiende que esta se puede aplicar en la mayoría de pacientes y circunstancias.

En la actualización de esta guía se incluye everolimus en combinación con un inhibidor de aromatasa, como una opción para pacientes postmenopáusicas con cancer de mama avanzando, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, en pacientes que han progresado a inhibidores de aromatasa esteroideos (IB). Esta recomendación es fuerte y se basa en evidencia de calidad moderada, donde los beneficios claramente superan el riesgo y la carga de enfermedad, basándose en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con limitaciones importantes o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales. Se menciona que esta evidencia se basa en los resultados del ensayo BOLERO-2 en el cual se prueba que everolimus en combinación con exemestano aumenta de manera estadísticamente significativa la sobrevida libre de progresión en relación al uso de exemestano solo. Más adelante, en la sección de ensayos clínicos del presente documento se describe a detalle el ensayo BOLERO-2.

**ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2 negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy” – 2013(22)**

En esta ETS, al igual que en nuestra pregunta PICO de interés, se decide utilizar exemestano como comparador, concluyendo no recomendar everolimus más exemestano dentro de su autorización comercial, la cual incluye a pacientes postmenopáusicas con

cancer de mama avanzando positivo a receptores hormonales y HER2 negativo, que han recurrido o progresado a terapia endocrina con un inhibidor de aromatasas no esteroideo. Se decidió utilizar exemestano como comparador para esta ETS. En esta ETS se estima un ICER, que incluye el descuento del esquema de acceso a pacientes, de 68,000 libras esterlinas por QALY ganado y por lo tanto everolimus más exemestano no resulta una alternativa costo-efectiva para el servicio de salud de Reino Unido y Gales.

En relación a la evidencia de eficacia, se incluye el ensayo BOLERO-2, el mismo que es descrito y detallado en el presente documento en la sección de ensayos clínicos. Con relación a este ensayo NICE observa lo siguiente: 1) el desenlace primario según protocolo es la supervivencia libre de progresión medida localmente. Sin embargo, luego de cinco meses de evaluación se decide realizar una enmienda donde el desenlace principal pasa a ser la supervivencia libre de progresión medida de manera central<sup>3</sup>. Se observa que la supervivencia libre de progresión es mayor en la evaluación realizada de manera central a comparación de la evaluación local<sup>4</sup>, utilizando la supervivencia libre de progresión central para el modelo económico. NICE considera que pudo existir sesgo en la evaluación realizada de manera central. 2) Se observa que según protocolo una vez que el paciente progresa según evaluación local este deja de recibir el tratamiento (i.e., es censurado<sup>5</sup>), así el análisis de Kaplan-Meier basado en evaluación central incluye la información censurada<sup>5</sup> por progresión según la evaluación local y por lo tanto la censura en dicho análisis pudo ser informativa; es decir que no se puede asumir el supuesto de censura aleatoria. Asimismo, se realizó un tercer análisis donde los pacientes que progresaban en la evaluación local en vez de ser censurados en la evaluación central, su información era imputada<sup>6</sup>. En dicho análisis se estimó un HR que indicaba un efecto menor en el tratamiento de everolimus más exemestano a comparación del efecto encontrado en los análisis de supervivencia libre de progresión de la evaluación local y de la evaluación central asumiendo censurado los eventos de progresión según la evaluación local. Así, se decidió considerar la información de la evaluación local sin riesgo de censura no aleatoria en vez de la evaluación central con información imputada, concluyendo que, en términos de PFS, everolimus más exemestano es eficaz en aumentar la supervivencia libre de progresión en comparación a exemestano solo. 3) Al momento en que NICE realiza esta ETS, los resultados de supervivencia global eran inmaduros y por lo tanto había incertidumbre con respecto a un beneficio a largo plazo del uso de everolimus más exemestano. 4) en relación a la seguridad se observó que había una mayor proporción de eventos adversos en el grupo de everolimus más exemestano en comparación a exemestano solo, siendo estomatitis y anemia los de mayor frecuencia. Adicionalmente, se observa que dado que everolimus está asociado a neumonitis se considera necesario un monitoreo especial. Por otro lado, se menciona que los especialistas

<sup>3</sup> Evaluación realizada por un radiólogo independiente

<sup>4</sup> Evaluación realizada por los investigadores en la misma sede donde se está realizando el ensayo

<sup>5</sup> Pérdida de los pacientes en el seguimiento

<sup>6</sup> En estadística: se refiere a la sustitución de valores, de los cuales no se tiene información en un momento del seguimiento, por otros

clínicos opinaron que a pesar que efectivamente existe una mayor proporción de eventos adversos y distintos a los de exemestano, éstos eran bien tolerados.

Es de notar las consideraciones adicionales que incluye NICE en su decisión incluyen: 1) el acuerdo de esquema de acceso de pacientes al tratamiento, en dicho esquema la empresa desarrolladora del fármaco acuerda en dar el primer mes de tratamiento de manera gratuita incluyendo la presentación de 5mg de necesitarse reducción de dosis. 2) NICE considera que si bien existe incertidumbre en torno a la esperanza de vida de la condición de interés el a la media de sobrevida global estimada por la empresa desarrolladora del fármaco es de 28.9 meses usando exemestano solo y por lo tanto no se considera que a las pacientes que sean candidatas para el tratamiento con adición de everolimus (i.e., everolimus más exemestano) tendrían una esperanza de vida menor a 24 meses. Por ello no se considera que everolimus mas exemestano cumplan los criterios de tratamiento para *end-of-life*<sup>7</sup> 3) Por último, también se consideró si everolimus debía estar disponible para la población de pacientes masculinos con la condición de interés. Sin embargo, debido a que la autorización de comercialización (i.e., lo descrito en el *label*) solo indica este tratamiento para mujeres menopáusicas, no se evaluó esta posibilidad.

**The Scottish Medicines Consortium (SMC), SMC advice “Everolimus (Afinitor) For the treatment of hormone receptor-positive, HER2/neu negative advanced breast cancer, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor”- 2016(23)**

En octubre del 2015 SMC realiza el primer SMC advice en relación al uso de everolimus más exemestano en dentro de su autorización comercial para pacientes postmenopáusicas con cancer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, sin síntomas viscerales, que han recurrido o progresado a terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa no esteroideo; decidiendo no recomendar su uso dentro del servicio de salud de Escocia.

En dicho SMC *advice*, se observa que si bien existe una ganancia en términos de sobrevida libre de progresión, el análisis económico realizado por la empresa desarrolladora del fármaco no es lo suficientemente robusta. Sin embargo, en abril del 2016, la compañía desarrolladora del fármaco vuelve a emitir evidencia para una segunda evaluación pero ahora bajo la modalidad de tratamiento para *end-of-life*<sup>8</sup> (definición distinta a la utilizada por NICE). Una vez que el tratamiento es evaluado bajo esta modalidad uno de los cambios

<sup>7</sup> Tratamiento que extienda la vida en el contexto de enfermedad terminal o life-extending, end-of-life treatment, dentro del servicio de salud del Reino Unido y Gales, toma en consideración: 1) tener una expectativa de vida menor a 24 meses, 2) que el tratamiento ofrezca un ganancia de al menos 3 meses de sobrevida global, y que existan menos de 1000 pacientes que requieran dicho tratamiento

<sup>8</sup> “Medicina usada para tratar condiciones en un estado que usualmente llevaría a la muerte dentro de los tres años siguientes con el uso del tratamiento actualmente disponible”.

importantes que se da es la introducción de una nueva variable a la toma de decisión, el *Patient and Clinician Engagement*<sup>9</sup> (PACE). PACE permite que el paciente y los clínicos tengan una contribución más importante en la decisión final del SMC *advice*. Adicionalmente, esta nueva evaluación también incluyó una propuesta del fabricante respecto a un esquema de acceso de los pacientes (PAS, por sus siglas en inglés) el cual es evaluado de forma independiente a la evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC. Este esquema propuesto por la compañía farmacéutica es un acuerdo en relación al costo del tratamiento, el cual incluye un descuento en el costo con el objetivo de que los pacientes puedan acceder de forma costo-efectiva al tratamiento que estaba siendo evaluado. En este SMC *advice* se usó como evidencia de eficacia, al igual que en la evaluación de NICE, el ensayo BOLERO-2, el cual será descrito y evaluado en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. A diferencia de la ETS realizada por NICE, al momento de realizarse este SMC *advice* ya se tenían los resultados finales de sobrevida global del ensayo BOLERO-2. A pesar de ello, SMC nota que las diferencias observadas en relación a la sobrevida libre de progresión, a favor del uso de everolimus más exemestano, no llegan a traducirse en diferencias significativas en la sobrevida global. Asimismo, SMC también hace mención que en el grupo de everolimus más exemestano se observó un aumento en la proporción de eventos adversos de grado 3-4, un aumento en la proporción de pacientes discontinuadores a causa de eventos adversos, y un aumento en las tasas de incidencia anuales de las muertes durante el tratamiento.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS

#### **Baselga et al., 2012- "Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer"(24)**



Ensayo clínico de fase III internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado (BOLERO-2), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano en pacientes con cáncer de mama, con receptores hormonales positivos, refractarios a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Se incluyeron a pacientes mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y cuya enfermedad fuese refractaria (ya sea recurrente dentro de los 12 meses después de adyuvancia o progresivo dentro de un mes luego de tratamiento para enfermedad avanzada) a inhibidores de aromatasa no esteroides como letrozol o anastrozol. Se permitieron pacientes que hubieran recibido otras terapias endocrinas y hasta un solo régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada. Adicionalmente, los pacientes incluidos tenían que tener por lo menos una lesión medible o lesiones osteolíticas, tener un estado de funcionalidad ECOG 0-2, y funciones hematológicas y de órganos adecuadas. Finalmente, se excluyeron a

---

<sup>9</sup> Es una etapa del proceso de evaluación realizada por SMC, que tiene como acción principal una reunión con representantes de los pacientes y de los clínicos para sí poder obtener información que permita discutir los beneficios y el impacto que tendría el fármaco en los pacientes.

pacientes que tuvieran metástasis cerebral o hayan sido previamente tratados con everolimus u otros inhibidores mTOR.

Se enroló un total de 902 pacientes, llegándose a aleatorizar un total de 724 pacientes a razón de 2:1, 485 pacientes para el grupo de everolimus más exemestano (E+E) (10mg más 25 mg diarios, respectivamente) y 239 para el grupo de exemestano (25mg diarios) más placebo (10mg diarios), los cuales fueron la población por intención a tratar. Se estratificó por presencia de metástasis visceral y haber presentado sensibilidad a terapias endocrinas previas (i.e., haber recibido 24 meses de terapia endocrina previos a recurrencia en el contexto de adyuvancia, o haber respondido o presentado enfermedad estable al menos 24 semanas en el contexto de enfermedad avanzada). El tratamiento se dio hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (en el caso de toxicidad inaceptable se interrumpieron la dosis o se disminuyeron, se permitieron hasta dos reducciones de dosis 5 mg diarios o 5mg incendiarios). Del total de 485 pacientes aleatorizados al grupo de E+E, tres no recibieron tratamiento, por lo cual no fueron evaluados para seguridad; del grupo de exemestano más placebo (E+P) solo uno no recibió tratamiento y tampoco fue incluido en el análisis de seguridad. En el grupo de E+E, 181 pacientes discontinuaron por progresión de enfermedad, 33 pacientes retiraron consentimiento, 32 discontinuaron por eventos adversos o valores de laboratorio, 7 fallecieron y 5 recibieron nueva terapia o fueron derivados según protocolo. Por otro lado, en el grupo de E+P 157 pacientes discontinuaron por progresión de enfermedad, 5 retiraron consentimiento, 7 discontinuaron por eventos adversos o valores de laboratorio y 1 paciente falleció.



En relación a los desenlaces de eficacia el tumor se realizó a través de tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés) o resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) en la línea de base y luego cada seis semana hasta progresión de enfermedad. Todas las imágenes fueron evaluadas por los investigadores locales y por un comité radiológico central independiente y cegado. Con respecto a la seguridad, esta se evaluó de forma constante durante todo el transcurso del estudio utilizando el CTCAE V.3.0



### **Sobrevida libre de progresión**

Se calculó un total de 528 eventos para el cálculo de sobrevida libre de progresión para detectar un HR de 0.74 con un poder de 90. Se utilizó el método de Lan-Demets 2-looks para diseño secuencial utilizando los límites O'Brien-Fleming (con un nivel de significancia de 2.5% tomando en cuenta una sola cola) el cual considera el desgaste del alfa en relación a análisis interinos pre-planeados. Asumiendo una media de seguimiento de 3.7 meses para el grupo control, 18 meses de reclutamiento, una pérdida en el seguimiento del 10% de pacientes, y una aleatorización con una razón de 2:1, se estimó un total de 705 pacientes para ser aleatorizados. Se planeó un análisis interino luego del 60% de eventos de sobrevida libre de progresión ocurridos (aproximadamente 359 eventos). Para considerar que se hubiera alcanzado el desenlace principal de sobrevida libre de progresión, tanto la evaluación imagenológica local como la central tenían que pasar el umbral de significancia.

En relación al análisis interino, la mediana de sobrevida libre de progresión según evaluación local por los investigadores del estudio fue de 6.9 meses (IC95%: 6.4-8-1) para

E+E y de 2.8 meses (IC95%: 2.8-4.1) para E+P con un HR de 0.43 (IC95%: 0.35-0.54; valor  $p < 0.001$ ). Asimismo, para la evaluación central independiente la mediana de supervivencia libre de progresión para el grupo de E+E fue de 10.6 meses (IC95%: 9.5-no se alcanzó) y para el grupo de E+P la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.1 meses (IC95%: 2.8-5.8) con un HR de 0.36 (IC95%: 0.27-0.47; valor  $p < 0.001$ ).

**Yardley et al., 2013- "Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR<sup>+</sup> Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis"(25)**

Con un total de 510 eventos según evaluación local por investigadores del estudio y 320 eventos según evaluación central independiente, se calculó la supervivencia libre de progresión final. Con una mediana de seguimiento de 17.7 meses (10.9-28.6). Entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento (incluyendo progresión de enfermedad) el 81% de los pacientes del grupo de E+E y el 91% de los pacientes del grupo de E+P recibió otra terapia, siendo la más común quimioterapia u otra terapia hormonal. Con respecto a la evaluación de PFS local realizada por los investigadores del estudio, se observó una mediana de 7.8 meses (no se reporta IC95%) en el grupo de E+E en comparación a una mediana de 3.2 meses (no se reporta IC95%) en el grupo de E+P, con un riesgo instantáneo (HR) de 0.45 (IC95%: 0.38-0.54; valor  $p$  de long-rank  $< 0.0001$ ). Por otro lado, en la evaluación realizada de manera central e independiente se observó una mediana de 11 meses (no se reporta el IC95%) en el grupo de E+E, y una mediana de 4.1 meses (no se reporta IC95%) para el grupo de E+P (HR: 0.38; IC95%: 0.31-0.48; valor  $p$  de long-rank  $< 0.0001$ ). Asimismo, en los análisis por subgrupos se reportaron HR que guardaron concordancia con el HR estimado para la población total, siendo también estadísticamente significativos. Se menciona esto ya que dentro de los subgrupos considerados se evaluó a los pacientes que habían recibido quimioterapia para enfermedad avanzando, lo cual es una de las características de la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

**Hortobagyi 2015- "Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Sub analyses from BOLERO-2"(26)**

Se publicaron los resultados de los análisis por subgrupo, los cuales incluyeron a los pacientes que habían recibido quimioterapia previa (resultados presentados originalmente en un congreso). En relación a este subgrupo de interés se menciona que el 26% del total de pacientes incluidos en el ensayo BOLERO-2 ( $n=724$ ) había recibido por lo menos un régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada y 12% de dichos pacientes había recibido tres o más regímenes. Del 26% de pacientes que habían recibido por lo menos su régimen de quimioterapia para cáncer de mama avanzado, 48% fue en contexto de enfermedad avanzada y el 52% en el contexto de neoadyuvancia o adyuvancia. La mediana de PFS para los pacientes que habían recibido por lo menos un régimen de quimioterapia en enfermedad avanzada, fue de 6.1 meses en comparación a 2.7 meses, en aquellos que no habían recibido previamente quimioterapia (HR: 0.38; IC95%: 0.27-0.53, no se reporta el valor  $p$ ).

### **Respuesta tumoral objetiva**

**Yardley et al., 2013- “Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR<sup>+</sup> Breast Cancer: BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis”**(25)

En el artículo donde se publicaron los resultados finales de sobrevida libre de progresión (Yardley et al., 2013), también se publicó la tasa de respuesta objetiva (ORR), la cual incluye respuesta completa o parcial. Según la evaluación local, se observó una proporción de ORR de 12.6% (9.8-15.9%) en el grupo E+E y de 1.7% (0.5-4.2%) en el grupo E+P, esta diferencia se reporta estadísticamente significativa con un  $p < 0.0001$ . De manera similar en la evaluación realizada de manera central e independiente se observó una proporción de ORR de 12.6% (9.8-15.9%) para el grupo de E+E y de 2.1% (0.7-4.8%) para el grupo de E+P, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa.

### **Sobrevida global**

**Piccart et al., 2014- “Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2”**(27)

El poder estadístico se basó en una mediana de sobrevida global para el grupo placebo E+P de 24 meses y de 32.4 meses para el grupo con everolimus E+E para poder encontrar una HR de 0.74 con un poder acumulativo de 80%, necesiándose un máximo de 398 eventos. Se utilizó la prueba de long-rank utilizando el método de Lan Demets 4-look para un diseño secuencial, utilizando los límites O'Brien-Fleming (con un nivel de significancia de 2.5% tomando en cuenta una sola cola). El análisis se realizó cuando se tuvieron 410 eventos. La mediana de sobrevida global fue de 31 meses (IC95%: 28.0-34.6) para el grupo de E+E y de 26.6 meses (IC95%: 22.6-33.1) para el grupo de E+P, con cruce en los intervalos de confianza. Asimismo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la disminución del riesgo instantáneo (HR: 0.89; IC95%: 0.73-1.10; valor p de long-rank = 0.1426).

### **Calidad de vida**

Según los métodos descritos en el artículo de Baselga et al., 2012, la calidad de vida se midió utilizando el cuestionario básico de calidad de vida de la organización europea para investigación y tratamiento de cáncer (QLQ-C30, por sus siglas en inglés) y el módulo para cáncer de mama (QLQ-BR23, por sus siglas en inglés). En relación a los resultados obtenidos de calidad de vida, solo se menciona de manera general que la diferencia en el tiempo hasta la deterioro de la calidad de vida no fue

estadísticamente significativo entre los grupos (E+E vs E+P). Sin embargo, existen dos publicaciones realizadas posteriormente cuyo objetivo principal es evaluar la calidad de vida, cuyos resultados principales se describen a continuación.

**Campone et al., 2013- "Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy"**(28) y **Burris et al., 2013- "Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial"**(29)

Campone et al., 2013 menciona que se evaluó la calidad de vida con los instrumentos mencionados previamente en la línea de base y luego cada seis semanas hasta progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable u otro motivo que llevara a la discontinuación del tratamiento. Se evaluó la escala del estado global de salud, la escala de síntomas de mama y la de brazo. Tomando en cuenta el cambio de la calidad de vida en el tiempo, para ello se utilizó modelos lineales mixtos donde se evaluó las diferencias de la medias de los mínimos cuadrados y análisis de sensibilidad usando modelos de patrones mixtos. Los cuestionarios de calidad de vida fueron completados por el 93.8% de pacientes en el grupo de E+E y por el 93.7% de pacientes en el grupo de E+P. Se evaluó hasta la semana 48 para donde, debido a la discontinuidad del tratamiento por distintos motivos, como progresión de enfermedad, solo llegaron a completar las 48 semanas el 26.4% de pacientes del grupo E+E y el 10% de pacientes del grupo de E+P. Así, en relación al análisis y usando el modelo lineal mixto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a las medias de los mínimos cuadrados para la calidad de vida global, de mama o de brazo. Por otro lado, Burris et al., 2013, también evaluó la calidad de vida, definiendo un evento de deterioro en la calidad de vida de dos formas: 1) si es que habían una disminución del 5% o más en el puntaje de calidad de vida en relación a la línea basal y 2) si es que la diferencia mínima importante (MID, por sus siglas en inglés) según la perspectiva del paciente, donde se compara una disminución de 10 puntos en el MID en relación al estado de salud global basal. En este análisis se incluyeron los cuestionarios incompletos siempre y cuando permitieran evaluar la escala de estado global de salud. Se utilizó Kaplan Meier y long-rank test, y se calculó el riesgo instantáneo (i.e., HR) utilizando una regresión de COX para hazards proporcionales, ajustado por la estratificación del ensayo (i.e., pacientes con metástasis visceral y pacientes con sensibilidad a terapia hormonal), edad, sexo, raza, puntaje basal de ECOG, factores pronósticos e historia de tratamiento. Así, la mediana de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, según la definición de una disminución de por lo menos 5% en el puntaje, fue de 8.3 meses (IC95%:7.0-9.7) para el grupo de E+E y de 5.8 meses (IC95%: 4.2-7.2) para el grupo de E+P (HR: 0.74; IC95%: 0.58 -0.95; valor p de long-rank test 0.0084), y para la definición de MID-10puntos la mediana de tiempo hasta deterioro para el grupo de E+E fue de 11.7 meses (IC95%9.7-13.39 y para el grupo de E+P fue de 8.4 meses s(6.6-12.5), con un HR de 0.8 (IC95%0.61-1.06; valor p de long-rank =0.1017)



## Eventos adversos

En el artículo de Baselga et al., 2012 se reportó eventos adversos serios en 23% de los pacientes del grupo de E+E, de los cuales el 11% fue atribuible al tratamiento. Por otro lado, en el grupo de E+P se reportó eventos adversos serios en 12% de la población de los cuales solo el 1% fue atribuible al tratamiento. Asimismo, como se mencionó previamente, una proporción mayor de pacientes en el grupo de E+E discontinuaron tratamiento por eventos adversos. En el grupo de E+E el 19% discontinuó everolimus y el 7% exemestano, mientras que en el grupo de E+P el 4% discontinuó el uso de placebo y el 3% discontinuó exemestano. Adicionalmente, en el grupo de E+E se presentaron 7 muertes, todas atribuibles a los eventos adversos (2 muertes por sepsis, 1 muerte por neumonía, 1 por hemorragia tumoral, 1 accidente cerebrovascular, 1 falla renal y 1 suicidio) mientras que en el grupo de exemestano solo se presentó una muerte por neumonía. Por último, dentro de los eventos adversos más comunes (incidencia por lo menos del 10% en el grupo de E+E) se presentó estomatitis (56% vs 11%), rash (36% vs 6%), fatiga (33% vs 26%) y diarrea (30% vs 16%). El evento adverso de grado 3-4 más común fue también estomatitis con 8% para el grupo de E+E y 1% para el grupo de E+P. Los eventos adversos reportados en la publicación del análisis final de PFS (Yardley et al., 2013) fueron consistentes con lo reportados previamente en el análisis interino (que son los que están descrito en esta sección). Asimismo, en la publicación de Piccart et al., 2014 donde se publican los resultados finales de sobrevida se observa que las proporciones y perfiles de eventos adversos siguen guardando concordancia con los artículos previamente publicados. En dicha publicación se menciona que la proporción de pacientes que discontinuaron everolimus debido a eventos adversos fue de 29% para el grupo de E+E y de 5% para el grupo de exemestano más placebo. La proporción de pacientes con eventos adversos fue de 55% para el grupo de E+E y de 29% para el grupo de E+P, de igual manera la proporción de pacientes con eventos adversos serios también fue mayor para el grupo de E+E en comparación al grupo de E+P (33% vs 16%). Al momento del análisis final de sobrevida global se reportaron 26 muertes durante el tratamiento, de las cuales 22 se dieron en el grupo de E+E y solo 4 se dieron en el grupo de E+P. A pesar de que se reportan 22 muertes para el grupo que contiene everolimus, los investigadores solo asociaron 8 de estas muertes a eventos adversos ocasionados por el fármaco, no se menciona los criterios que permiten definir que muertes se asociación o no a los eventos adversos. Adicionalmente, en este artículo se calculó una razón de tasa de incidencia de aproximadamente 1.5 tomando cuenta el total de persona-año expuesta; ajustando por edad se observó que las diferencias en la incidencia de muertes se encontraban en los pacientes de 65 años a más. Por último, como se menciona al inicio de la descripción de este ensayo es de notar que la interrupción o reducción de dosis por eventos adversos fue considerada dentro del protocolo del estudio permitiéndose hasta dos reducciones, con dosis de 5mg diarios o 5mg interdiarios.



**Hortobagyi 2015- "Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Sub analyses from BOLERO-2"(26)**

En esta publicación también se reportan los eventos adversos entre el subgrupo de pacientes que había recibido por lo menos un régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada, los cuales fueron consistentes a los reportados para la población total.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión hasta agosto 2016 en relación a la mejor evidencia del uso de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideo y más de una línea de quimioterapia. Así, se identificaron tres guías de práctica clínica realizada por NCCN (2016), ASCO (2016) y ESMO (2014), dos evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC (2016) y NICE (2013) y un ensayo clínico de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado (ensayo BOLERO-2), el cual ha presentado sus resultados en diversas publicaciones y cuyos resultados son utilizados como evidencia en todos los documentos mencionados previamente ( i.e., las GPC y las ETS) y por lo tanto la presente discusión se centra principalmente en dicho ensayo.

Así, en relación a las tres GPC revisadas el uso de everolimus más exemestano es recomendando de forma homogénea como una alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzando con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, que han progresado a un inhibidor de aromatasa no esteroideo. La evidencia utilizada para esta recomendación recae en los resultados del ensayo BOLERO-2, el cual será discutido a mayor detalle más adelante.

Con respecto a las ETS, ambas también utilizan como evidencia de eficacia y seguridad los resultados del ensayo BOLERO-2. En ambas evaluaciones se concluye que el tratamiento de everolimus más exemestano no es una alternativa costo-efectiva a comparación de exemestano como monoterapia. Sin embargo, en la evaluación realizada por SMC, se cambia esta conclusión luego de una segunda evaluación donde se evalúa a everolimus más exemestano a través de la modalidad de tratamiento para *end-of life* y además se incluye el esquema de acceso del paciente (PAS), el cual es una propuesta de descuento del tratamiento realizada por la empresa desarrolladora del fármaco con la finalidad de que los pacientes tengan acceso a dicho tratamiento. Es de notar que NICE también recibe un esquema de acceso del paciente, a través del cual la empresa desarrolladora del fármaco propone un mes de tratamiento gratuito. A pesar de ello, NICE no encuentra que el tratamiento sea costo-efectivo para los recursos de su servicio nacional de salud, con un ICER estimado de 68,000 libras esterlinas por QALY ganado. Por otro lado, NICE menciona que el tratamiento de everolimus más exemestano no cumple los criterios de un tratamiento para *end-of life*, contrastando la opinión de SMC. Esta falta de consistencia entre ambas entidades se debe a la definición de *end-of-life* utilizada. Así, para SMC la definición es mucho más amplia y menos restrictiva, considerando un tratamiento para *end-of life* como un fármaco utilizado para tratar condiciones en un estado que usualmente llevaría a la muerte al paciente dentro de los tres siguientes años. Por su parte, NICE considera más requisitos, los cuales incluyen tener una expectativa de vida menor a 24 meses, que el tratamiento evaluado de una ganancia de al menos 3



meses de sobrevida global, y que existan menos de 1000 pacientes que requieran dicho tratamiento. Por último, si bien la evaluación realizada por SMC es posterior a la realizada por NICE (cuando ya se cuenta con los resultados finales de sobrevida global del ensayo BOLERO-2), SMC hace notar que everolimus más exemestano solo demuestra un beneficio en sobrevida libre de progresión, mas no en sobrevida global. Por lo tanto, la diferencia entre la desaprobación de NICE y la aprobación de SMC, recae en que la evaluación final de la SMC, a diferencia de su primera evaluación (en la cual no aprueba everolimus más exemestano), se hace bajo la modalidad de tratamiento para *end-of-life* la cual tiene una definición más permisiva que la utilizada por NICE y permite dar mayor relevancia a la opinión de los pacientes y clínicos en la toma de decisión. Adicionalmente, en esta evaluación SMC tomó en cuenta los beneficios obtenidos a través del PAS, el cual también es un esquema de acceso a pacientes en el que se obtiene un descuento del precio del fármaco por parte de la empresa desarrolladora, mejorando así su costo-efectividad. Por último, en ambas evaluaciones se menciona el aumento de los eventos adversos. NICE por su parte menciona que a pesar de que los clínicos expertos opinan que los eventos adversos atribuibles a everolimus son tolerables, efectivamente existe un aumento en dichos eventos adversos. Por otro lado, SMC no solo resalta el aumento de eventos adversos de grado 3-4 en el grupo de everolimus más exemestano, sino también, el aumento de la tasa de incidencia anual de muertes durante el tratamiento con everolimus más exemestano y el aumento de pacientes que discontinuaron tratamiento en el grupo de everolimus más exemestano a causa de eventos adversos.

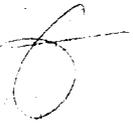
En relación al ensayo BOLERO-2, el cual es la evidencia principal utilizada tanto en las GPC revisadas como en la ETS del NICE y el SMC *advice*; se observó una diferencia estadísticamente significativa en la PFS final, la cual favoreció al grupo de everolimus más exemestano. El desenlace de PFS se analizó en la población por intención a tratar, tomando en cuenta el desgaste del alfa por análisis interino; estas diferencias significativas se observaron tanto en la PFS evaluada de manera local como en la central. Según la evaluación local, la mediana de PFS para el grupo de everolimus más exemestano fue de 7.8 meses (IC95% no se reporta), mientras que para el grupo de exemestano solo (más placebo) fue de 3.2 meses (IC95%: no se reporta) con un HR de 0.45 (IC95%: 0.38-0.54; valor p de log-rank <0.0001). Esta significancia se mantuvo en la evaluación central, con una mediana de sobrevida libre de progresión para el grupo de everolimus más exemestano de 11 meses (IC95% no se reporta) y de 4.1 meses (IC95%: no se reporta) para el grupo de exemestano solo; con un HR de 0.38 (IC95%: 0.31-0.48; valor p de long-rank <0.0001). Si bien se observa un mayor tiempo de sobrevida libre de progresión y una mayor disminución en el riesgo instantáneo para el grupo de everolimus más exemestano en la evaluación realizada de manera central a comparación de la evaluación local, NICE menciona que el análisis realizado de manera central tuvo ciertas limitaciones. Por ejemplo, los eventos de progresión según evaluación local se consideraron como censuras dentro del modelo de evaluación central, lo cual podría irrumpir con la asunción de censura aleatoria. A pesar de que se realiza un análisis de sensibilidad donde se imputan los

datos de progresión según evaluación local dentro del modelo de evaluación central, NICE considera que solo debería considerarse la evaluación local, no solo por las limitación de los datos censurados, sino porque la evaluación local había sido el desenlace principal considerado inicialmente en el protocolo. Adicionalmente, con respecto a la PFS, se realizó un análisis de subpoblación tomando en cuenta la quimioterapia como tratamiento previo, esta información se considera debido a la población de interés del presente dictamen, la cual incluye pacientes que han progresado a más de una línea de quimioterapia en enfermedad metastásica. En este análisis se observó que en los pacientes que habían recibido por lo menos un régimen de quimioterapia la mediana de PFS era de 6.1 meses en comparación a 2.7 meses en aquellos que no habían recibido quimioterapia previa (HR: 0.38; IC95%: 0.27-0.53, no se reporta el valor p) (no se menciona si es el PFS final). Sin embargo, esta información hay que tomarla con cautela ya que solo el 26% del total de la población había recibido quimioterapia, de los cuales 12% habían recibió tres o más regímenes y de todos los que recibieron por lo menos un régimen de quimioterapia (26% del total de la población) solo 48% lo hicieron en el contexto de enfermedad avanzando. Asimismo, no se reporta el valor p en relación a las diferencias encontradas.

Con respecto a los resultados finales de sobrevida global, tomando en consideración la corrección por análisis interino, no se encontró significancia estadística entre el grupo de everolimus más exemestano y el grupo en monoterapia con exemestano. Con respecto a la calidad de vida, se han publicado dos estudios que evalúan este desenlace. En el estudio de Campone et al., 2013 utilizando un modelo lineal mixto no se encontraron diferencias en las medias de mínimos cuadrados del estado de calidad de vida global, ni de la escala de mama, ni de la escala de brazo (las tres escalas evaluadas). Asimismo, Burris et al., 2013 realizó otro análisis donde se evaluó el tiempo hasta deterioro de calidad de vida utilizando dos definiciones distintas, para una de las definiciones utilizadas se encontró diferencias estadísticamente significativas (una disminución del 5 % o más en el puntaje de estado global de salud en relación al de línea de base). Sin embargo, en el desenlace que consideró una disminución de 10 puntos en la diferencia mínima importante, la cual toma en cuenta la perspectiva del paciente, no se encontraron diferencias estadísticamente significadas. En suma, el ensayo BOLERO-2 si bien encuentra una ganancia en un desenlace clínico intermedio, como la sobrevida libre de progresión, esta ganancia no llega a traducirse en beneficios netos en desenlace clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida del paciente. Más aun, la ganancia en un desenlace intermedio se presente a costa de mayores eventos adversos serios, ya que se ha encontrado que para el grupo de everolimus más exemestano, se reporta un incremento del 23% de eventos adversos serios, así como evidencia de un incremento en la tasa de incidencia anual de muertes en el tratamiento, y una elevada proporción de pacientes que discontinuaron a causa de eventos adversos (19% en el grupo de everolimus más exemestano en comparación a 7% en el grupo de exemestano).



En resumen, no se ha encontrado evidencia científica que sustente que el uso de everolimus en combinación con exemestano es de mayor beneficio neto que exemestano como monoterapia en lo que se refiere a desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida. La ganancia de esta combinación se daría en desenlaces clínicos intermedios, como la sobrevida libre de progresión, lo que resulta difícil de interpretar ya que ella no se traduce en mejor sobrevida global y calidad de vida, además de que ocurre a costa de un mayor riesgo de eventos adversos serios. Además, exemestano se encuentra en el Petitorio Farmacológico de Essalud disponible para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasas no esteroideos y más de una línea de quimioterapia.



## VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la mejor evidencia científica publicada hasta agosto 2016, con relación a la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideos y más de una línea de quimioterapia.
- Existen pacientes con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos y a más de una línea de quimioterapia; en quienes el uso de exemestano, un inhibidor de aromatasa esteroideo, sería una alternativa de tratamiento. Sin embargo, debido a la alta proporción de pacientes que generan resistencia a terapia endocrina y al corto beneficio de una segunda línea de terapia endocrina; se genera la necesidad de evaluar si la adición de everolimus a exemestano, supone un beneficio en relación al uso de exemestano como monoterapia.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la mejor evidencia científica publicada hasta agosto 2016, con relación a la eficacia y seguridad de everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideo y más de una línea de quimioterapia. Dentro de la evidencia considerada en el presente dictamen se incluyen tres guías de práctica clínica realizada por NCCN (2016), ASCO (2016) y ESMO (2014), dos evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC (2016) y NICE (2013) y un ensayo clínico de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado (ensayo BOLERO-2), el cual ha presentado sus resultados en diversas publicaciones y cuyos resultados son utilizados como evidencia en todos los documentos mencionados previamente.
- En el ensayo BOLERO-2 se observó una mayor supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron everolimus más exemestano en comparación a los que recibieron exemestano solo. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo a una ganancia en la supervivencia global, ni tampoco en una ganancia en la calidad de vida. Además, se observó que en el grupo de everolimus más exemestano, a comparación del grupo de exemestano como monoterapia, hubo una mayor proporción de pacientes con eventos adversos de grado 3-4, de muertes durante el tratamiento y de pacientes que discontinuaron tratamiento a causa de eventos adversos.

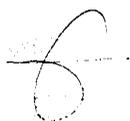
Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus para el tratamiento de

cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que ha progresado a inhibidor de aromatasa no esteroideo y más de una línea de quimioterapia.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar la alternativa de inhibidores de aromatasa esteroideos como exemestano, que se encuentra a disposición en el petitorio farmacológico de EsSalud y el cual es recomendando como una alternativa de tratamiento en las guías de práctica clínica internacionales.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. UPTODATE. Breast cancer-Introduction [Internet]. 2014. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=machineLearning&search=breast+cancer&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H528513260#H528513260>
2. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment | Early-and-locally-advanced-breast-cancer | Information for the public | NICE [Internet]. 2009 [cited 2015 Oct 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80/ifp/chapter/early-and-locally-advanced-breast-cancer>
3. CDC - Breast Cancer Statistics [Internet]. [cited 2016 Jun 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/>
4. Dirección General de Epidemiología (DGE)- Ministerio de salud (MINSA). Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 5]. Available from: [http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf)
5. Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. Breast Cancer Basic Clin Res. 2015 Sep 1;9(Suppl 1):23–34.
6. 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 randomised trials. Lancet Lond Engl. 2005 May 14;365(9472):1687–717.
7. Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. J Clin Invest. 2011 Oct 3;121(10):3797–803.
8. Gnant M. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in the treatment of advanced breast cancer. Curr Oncol Rep. 2013 Feb;15(1):14–23.
9. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2012 Dec;127(3):662–72.
10. Yamnik RL, Holz MK. mTOR/S6K1 and MAPK/RSK signaling pathways coordinately regulate estrogen receptor  $\alpha$  serine 167 phosphorylation. FEBS Lett. 2010 Jan 4;584(1):124–8.
11. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer:

American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3069–103.

12. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):989–98.
13. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1664–70.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer v1 [Internet]. 2016. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
15. Everolimus (Afinitor) Medicinas para Quimioterapia [Internet]. [cited 2016 Aug 30]. Available from: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/everolimus.aspx>
16. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Jun;4(6):807–19.
17. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2016 Jul 6]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#labelinfo](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo)
18. European Medicines Agency - Find medicine - Afinitor [Internet]. [cited 2016 Sep 5]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human\\_med\\_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
19. Food and Drug Administration. AFINITOR label [Internet]. 2009 [cited 2016 Sep 5]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022334s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s016lbl.pdf)
20. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer:



American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 May 23;

21. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014 Oct 1;25(10):1871–88.
22. Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2-negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Aug 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA295>
23. Scottish Medicines Consortium everolimus (Afinitor) [Internet]. [cited 2016 Sep 5]. Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/872\\_13\\_everolimus\\_Afinitor/everolimus\\_Afinitor\\_2nd\\_RESUBMISSION](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/872_13_everolimus_Afinitor/everolimus_Afinitor_2nd_RESUBMISSION)
24. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
25. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther. 2013 Oct;30(10):870–84.
26. Hortobagyi GN. Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Subanalyses from BOLERO-2. Neoplasia N Y N. 2015 Mar 23;17(3):279–88.
27. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2014 Dec;25(12):2357–62.
28. Campone M, Beck JT, Gnant M, Neven P, Pritchard KI, Bachelot T, et al. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. Curr Med Res Opin. 2013 Nov;29(11):1463–73.
29. Burris HA, Lebrun F, Rugo HS, Beck JT, Piccart M, Neven P, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3,

8



randomized, controlled, BOLERO-2 trial. Cancer. 2013 May 15;119(10):1908–15.

