



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.º 044-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALBOCICLIB MÁS LETROZOL EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO Y SIN TRATAMIENTO ENDOCRINO PREVIO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Noviembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

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

CONFLICTO DE INTERÉS

El médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez declaró haber recibido financiamiento por concepto de viajes, alojamiento o gastos y proyectos de investigación en el campo de la salud por parte de la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb. Los demás 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 letrozol en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin tratamiento endocrino previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

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	Data Monitoring Committee
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
IA	Inhibidores de aromatasa
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión Sistemática
RH	Receptores hormonales
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TE	Terapia endocrina

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	12
C. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>IV. RESULTADOS</u>	13
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	14
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	15
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	15
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	17
iii. <u>ESTUDIOS PRIMARIOS</u>	19
<u>V. DISCUSIÓN</u>	25
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	28
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	30
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	31

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama puede clasificarse según la expresión de receptores de las células tumorales: 1) receptores hormonales (RH); 2) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+, con o sin expresión de RH), y 3) ninguno de estos receptores (triple-negativo).
- Esta clasificación descrita es relevante porque determina el tratamiento sistémico. En el caso de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HR+/HER2- y sin crisis visceral, el tratamiento de preferencia de primera línea es la terapia endocrina (TE). Esta recomendación se basó en evidencia que mostró eficacia similar entre TE y quimioterapia, en términos de sobrevida global, aunque con menor toxicidad en el caso de la TE.
- La TE incluye a varios agentes que incluyen a 1) inhibidores de aromatasa (IA): anastrozol, letrozol y exemestano; 2) bloqueadores de los receptores de estrógenos: fulvestrant; y 3) un agente mixto: tamoxifeno. En la Institución se encuentran disponibles tamoxifeno y los IA: anastrozol y exemestano.
- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de palbociclib más letrozol, en comparación con anastrozol, en el tratamiento de pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, factores de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) y sin tratamiento endocrino previo.
- La búsqueda de la literatura incluyó tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase II (PALOMA 1) y un ECA fase III (PALOMA 2). También se incluyó el reporte exploratorio de la evaluación de la calidad de vida del estudio PALOMA 2, publicado en un documento aparte. Todas las GPC consultadas concurren en recomendar como tratamiento preferido la TE como primera línea en pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento endocrino previo.
- Aunque las ETS realizadas por agencias evaluadoras internacionales como la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, recomendaron el uso de la combinación de palbociclib más letrozol, tal recomendación estuvo condicionada a la aplicación de un descuento acordado confidencialmente, en el precio de palbociclib de suficiente magnitud para que su financiamiento resultase costo-efectivo. Asimismo, en ambas ETS se señaló

que, aunque la evidencia mostraba que palbociclib mejora la sobrevida libre de progresión (SLP), no había mejora en la sobrevida global (SG).

- El estudio PALOMA-2 evaluó los efectos de la adición de palbociclib a letrozol (un inhibidor de aromatasas) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento previo para su enfermedad. No hubo diferencias en la calidad de vida y los resultados de la SG aún están pendientes. Aunque se observó una ganancia absoluta de aproximadamente diez meses en la SLP a favor de la combinación sobre la monoterapia con letrozol, hasta la fecha no se ha demostrado ninguna diferencia en términos de sobrevida global. Un estudio preliminar de fase II (PALOMA-1) reportó que no hubo diferencias en la SG entre la combinación de palbociclib más letrozol con letrozol solo. Actualmente, el estudio PALOMA-2 mantiene el doble ciego para permitir el seguimiento y evaluar los efectos en la SG.
- Respecto a la evaluación de la calidad de vida, aunque se incluyeron dos cuestionarios, el FACT-B (específico del cáncer de mama) y el EQ-5D, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de palbociclib/letrozol y el de letrozol solo, en ninguno de ellos. Además, se debe resaltar que estos análisis fueron considerados exploratorios debido a la no inclusión de este análisis en el valor de p pre especificado (se implementó un análisis jerárquico), por lo que carecen de significado o interpretación.
- Respecto a los efectos de daño de la combinación de palbociclib + letrozol respecto a letrozol, se observó substancialmente mayor toxicidad hematológica en el grupo que contenía palbociclib, siendo la neutropenia la de mayor incidencia (79.5 % vs 6.3 %), seguido de leucopenia (39 % vs 2.3 %), anemia (24.1 % vs 9.0 %), y trombocitopenia (15.5 % vs 1.4 %). La toxicidad de palbociclib es diferente al de las terapias endocrinas y los pacientes que reciben palbociclib requerirán mayor frecuencia de visitas y mayores recursos de cuidados de la salud para monitorear y tratar los eventos adversos.
- Los argumentos de que la SLP represente un desenlace relevante como la sobrevida global o calidad de vida no son convincentes. En un dictamen metodológico desarrollado por el equipo del IETSI, que evaluó la evidencia científica respecto a la validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en cáncer de mama metastásico, se concluyó que la SLP no cumple con los criterios de validación como subrogado de la SG y que aún no se ha evaluado su validez para la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Debido a que no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes, se hace imperioso el conocimiento de los mismos para la toma de decisiones

- Existe una alternativa estándar recomendada en las GPC internacionales para los pacientes de interés de este dictamen, la cuál es la endocrinoterapia y está disponible en la institución (i.e. anastrozol). Si se propone una nueva alternativa terapéutica, esta debería ser más eficaz que el estándar, en términos de prolongar la sobrevida global y mejorar la calidad de vida, o ser menos tóxico o más accesible. Ninguna de estas condiciones ha sido demostrada para la combinación palbociclib más letrozol. La evidencia disponible a la fecha muestra que la combinación de palbociclib más letrozol no alarga la vida ni mejora la calidad de vida respecto a letrozol, y de hecho esta combinación está asociada a mayores costos adicionales, derivados de su mayor toxicidad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, Her2 negativo, sin terapia previa.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de palbociclib más letrozol para el tratamiento de pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, factores de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) y sin tratamiento endocrino previo. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Fanny Via y Rada Barreto, médica oncóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de palbociclib según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente post menopáusica con cáncer de mama avanzado/metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, que no ha recibido tratamiento endocrino previo para su enfermedad y que se encuentra con ECOG de 0-2
I	Palbociclib 125 mg V.O. en esquema 3/1 (3 semanas consecutivas seguidas por un periodo de 1 semana de descanso para completar un ciclo de 4 semanas) en combinación con letrozol (inhibidor de aromatasa)
C	Anastrozol (Inhibidor de aromatasa)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y 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 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:

P	Pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER-2 negativo y sin tratamiento
----------	--

	endocrino previo
I	Palbociclib más letrozol
C	Anastrozol
O	SG Calidad de vida TRO Tasa de beneficio clínico SLP

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo y el más frecuente entre las mujeres. En el Perú, el cáncer de mama también fue el segundo tipo de cáncer más reportado en las mujeres entre los años 2006 y 2011 (DGE 2013).

La clasificación del cáncer de mama se hace en función a la existencia de células que sobre expresan los receptores de factores de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y receptores hormonales (HR). El cáncer de mama HR+ representa el subtipo más común tanto en estadios tempranos como tardíos, con más del 70% de los casos reportados (Rugo 2016).

La sobrevivencia del paciente depende de si la enfermedad es localizada o metastásica, es decir en función de ser potencialmente curado mediante resección quirúrgica. Los pacientes en el primer grupo con estadios I y II en su mayoría, tendrán un tiempo prologado sin progresión de enfermedad, mientras que aquellos con enfermedad metastásica, estadio IV, tendrán una sobrevivencia relativa a los 5 años del 24 % (Siegel 2015). Las metástasis son la causa de muerte en más del 90 % de los casos de cáncer de mama metastásico (Jin 2015).

En el estadio III el cáncer de mama se ha extendido a los nódulos y tejidos adyacentes. Sin embargo, este estadio comprende un grupo muy heterogéneo de enfermedad y tiene diferentes estrategias de manejo y pronósticos. Un subgrupo de pacientes en estadio III son denominados como enfermedad localmente avanzada (LABC, por sus siglas en inglés). No existe una definición uniforme entre los centros internacionales para LABC, pero la reciente guía de NCCN la define como el cáncer estadio III y que cumple con alguno de los siguientes criterios en ausencia de metástasis a distancia: 1) tumores mayores de 5 cm con linfadenopatía regional (N1-3), 2) tumores de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o piel o ambas, o 3) presencia de linfadenopatía regional (ganglios linfáticos axilares clínicamente fijos o apelmazados, o cualquier linfadenopatía infraclavicular,

supraclavicular o mamaria interna, independientemente del tamaño de tumor (NCCN 2015).

El LABC junto con la enfermedad metastásica (estadio IV) han sido agrupados bajo el término de cáncer de mama avanzado (ABC, por sus siglas en inglés) (Cardoso 2014). Dentro del grupo de LABC, los casos pueden dividirse en “operable” o “inoperable” en base a la probabilidad de lograr márgenes negativos después de la cirugía que pueda disminuir la recurrencia loco-regional. Aunque son tratables, el estadio IV permanece virtualmente incurable con una mediana de SG de 3 años y una supervivencia del 25 % a los 5 años (Howlader 2016).

El objetivo del tratamiento del cáncer de mama avanzado es mejorar la calidad de vida y la supervivencia global. La estrategia terapéutica depende esencialmente de las características histológicas del tumor, los tratamientos recibidos anteriormente y su tolerancia, el sitio de las metástasis, el tiempo antes de la recaída y los factores que predicen la respuesta a los tratamientos (expresión del receptor de hormonas (HR) y/o receptores HER2).

El tratamiento estándar de primera línea para las mujeres menopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2- avanzado, es la terapia hormonal. En caso de existir compromiso visceral sintomático y potencialmente mortal a corto plazo, la estrategia terapéutica se basa en la quimioterapia. En la actualidad, existen varias terapias endocrinas disponibles en el peticionario farmacológico de EsSalud. Dentro de ellas se incluyen los anti-estrógenos como tamoxifeno, los inhibidores de aromatasa no esteroideos como anastrozol, y los inhibidores de aromatasa esteroideos como exemestano.

Los especialistas han considerado que existe la necesidad de contar con otras opciones de tratamiento en pacientes menopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y sin tratamiento previo. Por ello, se ha solicitado evaluar cuáles es la eficacia clínica y los efectos de daño de la terapia combinada de palbociclib más letrozol (un inhibidor de aromatasa no-esteroideo), comparado con anastrozol, en el tratamiento de primera línea en estas pacientes.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB

Palbociclib (Ibrance, Pfizer) es una pequeña molécula que inhibe selectivamente a las quinasas 4 y 6, dependientes de ciclina, previniendo así la síntesis de ADN por medio de la interrupción de la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (Fry 2004 y Toogood 2005), y por lo tanto la división celular y la formación de nuevas células cancerosas.

La FDA aprobó de manera acelerada en febrero 2015 el uso de palbociclib en combinación con letrozol como tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+, HER2-. La aprobación se basó en los resultados del estudio PALOMA 2, el cual será detallado en la sección de estudios primarios de este dictamen.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado de severidad reportados en ECA fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 de severidad más frecuentes con palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

La dosis recomendada de palbociclib es de 125 mg vía oral una vez al día por 21 días consecutivos seguidos de 7 días de descanso (esquema 3/1) que corresponde a un ciclo de 28 días.

Según la página web del observatorio de precios de DIGEMID, se dispone de palbociclib en capsulas de 125 mg a un precio de S/ 713.56 por cápsula. Considerando el régimen recomendado, se requerirían de 21 capsulas por un ciclo de 28 días y 252 capsulas para el tratamiento de un año, el costo total asciende a S/ 179,817.12 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol para el tratamiento de pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, HER-2 negativo (RH+/HER2-) y sin tratamiento endocrino previo. 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, 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 Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

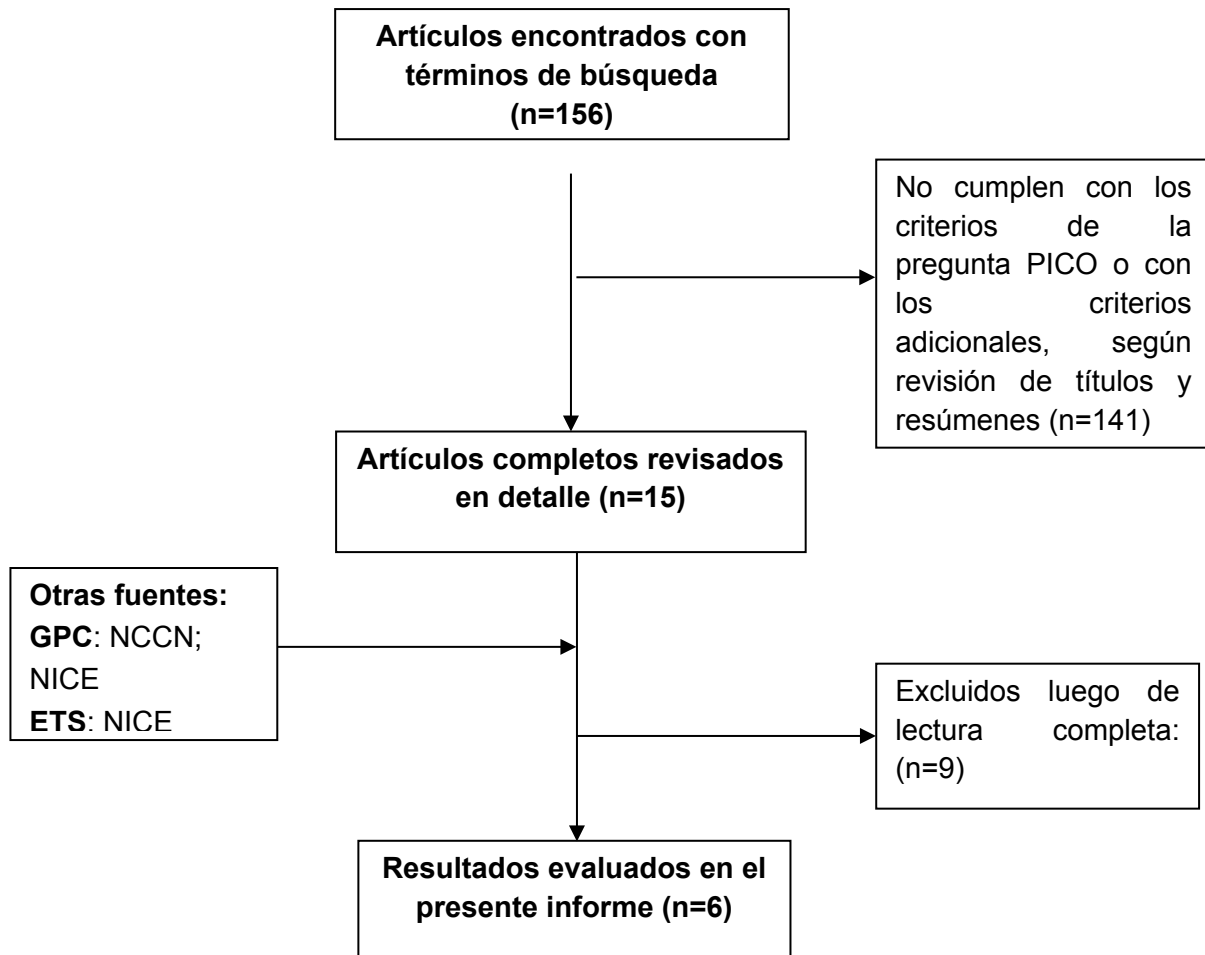
- **Palbociclib:** Palbociclib, Ibrance.
- **Breast cancer:** Tumors, Breast, Neoplasms, Breast, Breast Neoplasm, Breast Cancer, Mammary Cancer, Malignant Neoplasm of Breast, Breast Malignant

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

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 palbociclib + letrozol para el tratamiento de pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, factores de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) y sin tratamiento endocrino previo.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence (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.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE – “Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer”.
- Pan-Canadian Oncology Drugs Review (PCODR) - 2016 - Expert review Final recommendation.

Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Finn et al., 2016 – Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. Estudio PALOMA 2.
- Rugo et al., 2018 - Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

NICE-2017 Advanced breast cancer: diagnosis and treatment

En esta guía se recomienda ofrecer un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol) a las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+ y sin historia de tratamiento endocrino previo, o mujeres con cáncer de mama HR+ tratadas con tamoxifeno. Estas recomendaciones están basadas en evidencia de alta calidad de efectividad clínica y económica. No hay evidencia sobre comparaciones directas entre los diferentes inhibidores de aromatasa y por ello no es posible hacer una recomendación específica entre estos agentes. Todos los inhibidores de aromatasa parecen tener eficacia equivalente en términos del desenlace primario de sobrevida global.

La pregunta PICO detrás de las recomendaciones fue la siguiente: ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea para los pacientes con cáncer de mama metastásico, la terapia endocrina o la quimioterapia?

Se identificó una RS Cochrane de alta calidad (Wilcken et al., 2006) que evaluó diez ECA que compararon quimioterapia con terapia endocrina. La quimioterapia y la terapia endocrina fueron equivalentes en términos de sobrevida global, pero la respuesta tumoral era variable entre estudios (alta heterogeneidad). No se presentaron datos sobre la calidad de vida y los eventos adversos, pero los revisores describieron narrativamente que en la mayoría de los estudios la quimioterapia resultaba en mayores niveles de toxicidad (predominantemente náuseas, vómitos y alopecia), aunque no era claro en qué dirección la calidad de vida había sido afectada por estos efectos adversos ya que los resultados eran contradictorios.

En base a evidencia de alta calidad, la recomendación general es ofrecer endocrinoterapia a las mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico, HER2-, HR+ y sin tratamiento previo. La evidencia mostró eficacia similar entre quimioterapia y endocrinoterapia en términos de sobrevida global, aunque con menor toxicidad.

ESMO-2017 – “3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)”

Esta guía recomienda la TE como una opción preferida en cáncer de mama avanzado RH+, HER2-, aun en presencia de enfermedad visceral, a menos que exista preocupación de crisis visceral o resistencia a la TE. Esta recomendación fue

graduada con el mayor grado de evidencia (1A). Dentro de la TE se incluye a los inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, alternativa disponible en el Petitorio), tamoxifeno o fulvestrant.

En vista de los resultados del estudio PALOMA 2, las recomendaciones se modificaron y los miembros del panel de ESMO votaron otra vez por correo electrónico reconsiderando la adición de palbociclib a un inhibidor de aromatasa, como primera línea de tratamiento para las pacientes postmenopáusicas (excepto las pacientes que recaen en menos de 12 meses desde la finalización de la adyuvancia con un inhibidor de aromatasa). Se argumentó que a pesar de que los datos de sobrevida global están pendientes, esta opción ofrece una mejora en la SLP de 10 meses con un perfil de toxicidad aceptable.

Debido a la ausencia de datos maduros de la SG, y de la calidad de vida, el beneficio observado en la SLP está asociado con una puntuación 3 en la escala de ESMO sobre la magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS) que es un beneficio moderado no curativo.

Para el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento previo, esta guía recomienda preferentemente la TE como tratamiento de primera línea. Otra opción es el tratamiento con palbociclib + un inhibidor de aromatasa, aunque resalta que existe un beneficio moderado derivado de la SLP, pero sin datos en la SG y calidad de vida.

ASCO-2016 Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline

En esta guía se propuso la siguiente pregunta PICO: ¿existe un régimen de TE de primera línea óptimo para las pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama HR+ y metastásico?. Se definió como óptimo a los tratamientos que demostraran beneficio reflejado en desenlaces relacionados con el tratamiento y con la calidad de vida.

El panel desarrollador de esta guía recomienda de manera fuerte, el uso de la terapia endocrina, sobre la quimioterapia, como tratamiento de primera línea en pacientes. La recomendación se basó en evidencia que mostró que no había diferencias en los beneficios, aunque existía mayor toxicidad con quimioterapia. Esta información procede de la RS Cochrane de Wilcken et al., 2003, la misma que se describió en la GPC de NICE.

Pero respecto a la pregunta planteada sobre cual tratamiento endocrino era el óptimo, no existe evidencia para dilucidar cuál de ellas es. Así, la información disponible y revisada en el documento de esta guía, señala que no hay diferencias de efectividad clínica y tolerancia entre los inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos.

También se recomienda el uso de la combinación del inhibidor CDK 4/6 palbociclib a un inhibidor de aromatasa (letrozol), en base a los resultados del estudio PALOMA 2 que evaluó la adición de palbociclib a letrozol (un IA) mostraba una mejora significativa en la SLP, pero sin mejoras en la SG. se hace y tiene pendiente los resultados del ensayo aun en progreso; pero se debe tener en cuenta la toxicidad de palbociclib que requiere el conteo mensual del hemograma para tomar la decisión de usarlo.

En esta GPC, al igual que la recomendación de NICE se hace una recomendación fuerte del uso de la endocrino terapia como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HR+, HER2-, sin preferencia de algún tratamiento endocrino específicamente.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – “Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer”

En esta ETS se recomienda el uso de palbociclib con un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, letrozol) como una opción para tratar a adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, como una endocrinoterapia de inicio, pero solo si la compañía provee palbociclib con un descuento acordado, de manera confidencial, dentro del esquema de acceso al paciente.

Los evaluadores de NICE señalaron que existe incertidumbre generada por la evidencia presentada para palbociclib. Aunque los datos de los ensayos PALOMA 1 y PALOMA 2 mostraron que palbociclib mejoraba la SLP, no mostraron un aumento en la SG. Los evaluadores de NICE, como un acto de fe, propusieron que se espera que una mejora en la SLP tenga algún beneficio en la sobrevida global. Pero, esta suposición carece de evidencia que lo apoye, solo corresponden a presunciones o conjeturas del grupo evaluador sin información que lo valide.

Respecto al análisis económico, luego de incluir las suposiciones o ajustes a los valores asumidos de la SG, la utilidad de la SLP y los costos después de la progresión, los resultados solo fueron considerados costo-efectivo cuando se aplicó un descuento al precio del medicamento, cuyo monto fue determinado de manera confidencial. Este descuento es parte de los recursos con los que cuenta el Reino Unido para negociar con el fabricante del medicamento, y es denominado el esquema de acceso del paciente (*patient access scheme*). Con este descuento, los ICER cayeron dentro del rango considerado como un uso costo-efectivo de los recursos del sistema de salud del Reino Unido (NHS).

PCODR-2016- Pan-Canadian Oncology Drugs Review. Expert review Final recommendation

El comité evaluador de Canadá (pERC) hizo una recomendación condicional a favor del reembolso de palbociclib. Esta condición se refiere a la inclusión de arreglos en el precio de palbociclib para que los resultados del estudio de costo-efectividad mejoraran hasta un nivel aceptable.

El comité pERC hizo esta recomendación debido a que estaba conforme con los resultados que mostraban que la combinación de palbociclib con letrozol ofrecía una mejora significativa en la SLP y un perfil de toxicidad significativo pero manejable. Sin embargo, la evaluación del beneficio clínico neto que hizo el comité de pERC disminuyó por la falta de mejora en la calidad de vida y ausencia de evidencia, en el momento de la evaluación, de beneficio en la sobrevida global.

Debido a que el pERC consideró que el beneficio clínico de la combinación era moderado, se señaló que se requería de una reducción substancial en el precio de palbociclib para que resultase costo-efectiva hasta niveles aceptables y para reducir el impacto presupuestario de manera importante. El pERC concluyó que el precio con el que se registró la combinación de palbociclib mas letrozol no era costo-efectivo comparado con la monoterapia con letrozol. También resalto que el estudio del impacto presupuestario enviado por el fabricante muy probablemente estaba subestimado de manera substancial.

Se consideró que los objetivos del tratamiento de los pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico son primariamente paliativos, específicamente, la prolongación de la vida mientras se mantiene o mejora su calidad. Para el tratamiento de primera línea de las pacientes con cáncer de mama HR+/HER2-, metastásico o avanzado, existen varias alternativas de terapia endocrina que incluyen anastrozol, letrozol, exemestano y tamoxifeno. Estas terapias son los tratamientos estándar de primera línea, recomendadas en las GPC.

En ausencia de datos de sobrevida global del estudio PALOMA 2, se discutió la significancia de la SLP en el cáncer de mama avanzado o metastásico. Aunque se expresaron múltiples opiniones, la mayoría acordó en que el retraso en la progresión de la enfermedad era importante y por ello se acordó que el beneficio en la SLP observado en el estudio PALOMA 2 era clínicamente importante. Basaron la importancia clínica en base a opiniones únicamente, y no en estudios de validación de la SLP como desenlaces subrogado de la SG. También se discutieron los datos de calidad de vida del estudio PALOMA 2 y se notó que la adición de palbociclib no mejoraba la calidad de vida respecto al uso de letrozol solo, y que debido a pérdida de

los pacientes que respondían los cuestionarios, se incrementaba la incertidumbre de los resultados.

El comité evaluador de Canadá también evaluó la toxicidad de palbociclib y notó que había mayor toxicidad con el tratamiento combinado con palbociclib respecto a la monoterapia con letrozol, incluyendo efectos adversos como neutropenia, fatiga, anemia, náuseas, alopecia. El comité evaluador notó que la neutropenia ocurría en mayor proporción en el brazo que contenía palbociclib respecto a la monoterapia con letrozol y que una pequeña proporción de pacientes que recibieron palbociclib/letrozol sufrieron fiebre neutropénica. Con estos datos el comité reconoció que el perfil de toxicidad de palbociclib es diferente al de las terapias endocrinas y que los pacientes que reciben palbociclib requieren mayor frecuencia de visitas y mayores recursos de cuidados de la salud para monitorear y tratar los eventos adversos; aunque algunos eventos adversos se podían manejar con modificación de la dosis.

Se concluyó que la combinación de palbociclib con letrozol no era costo-efectiva comparado con la monoterapia de letrozol en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-, metastásico y como primera línea de tratamiento. La falta de datos maduros en la SG aumentaba la incertidumbre del análisis económico. El comité entendió bien que los factores claves del análisis de costo efectividad eran el costo de palbociclib y los costos de los tratamientos del estado de post-progresión. Ante estas consideraciones se hicieron arreglos en el precio para mejorar la costo-efectividad y disminuir el impacto presupuestario y necesidad de un monitoreo apropiado debido a preocupaciones de la toxicidad de palbociclib. Con estas modificaciones la recomendación se hizo a favor del uso de palbociclib.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Finn et al 2016 – Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. Estudio PALOMA 2

El estudio PALOMA-2 fue un ECA multicéntrico de fase III, doble ciego, que evaluó los efectos de agregar palbociclib al tratamiento con letrozol, en comparación con monoterapia con letrozol, en 666 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento previo.

Los criterios de elegibilidad incluyeron ser mujer adulta (edad ≥ 18 años) y menopáusica, tener diagnóstico documentado de adenocarcinoma de mama localmente avanzado o metastásico, no ser elegible para cirugía o radioterapia curativa y para quien la quimioterapia no estaba indicada, ser RH+, tener puntaje ECOG 0-2; y los siguientes parámetros bioquímicos hematológicos: neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$ y Hb ≥ 9 g/dl. Las pacientes podían haber recibido terapia adyuvante o neoadyuvante con un inhibidor de aromatasas no

esteroideo, sin recurrencia durante el tratamiento o dentro de los 12 meses después de completar la terapia.

Los criterios de exclusión fueron tener un tumor HER2+, compromiso visceral sintomático y potencialmente mortal a corto plazo, tener metástasis cerebrales activas o sintomáticas o haber recaído durante la terapia adyuvante o neoadyuvante con un inhibidor de la aromatasas, o dentro de los 12 meses posteriores a su finalización.

El objetivo primario fue la SLP determinado por el investigador. La sobrevida global se evaluó como un objetivo secundario jerarquizado. Esto significa que su análisis se llevaría a cabo si el de la SLP resultaba significativo. Otros objetivos secundarios fueron la SLP evaluado por un comité de revisión independiente, la TRG, el beneficio clínico (respuesta completa o parcial o enfermedad estable ≥ 24 semanas), la duración media de la respuesta y la calidad de vida (cuestionarios FACT-B y EQ-5D). Todos los otros puntos finales secundarios, excepto el de la SG se analizaron sin ajuste de riesgo alfa en el corte unilateral de 0.025.

La aleatorización se realizó con una razón 2:1 (444 en el grupo de palbociclib y 222 en el de placebo), y fue estratificada por tres variables (compromiso visceral, el intervalo libre de enfermedad entre el final del tratamiento neoadyuvante y la recaída, y el tratamiento hormonal adyuvante o neoadyuvante previo). Los grupos de tratamiento fueron:

1. Palbociclib + letrozol: palbociclib 125 mg/día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento, diagrama 3/1 y letrozol 2.5 mg/día.
2. Placebo + letrozol: placebo equivalente y letrozol 2.5 mg/día.

Según protocolo, no se permitió el cruce de pacientes con progresión de enfermedad del brazo placebo al de palbociclib.

Se requería de 347 eventos de progresión o muerte para detectar un HR de SLP de 0.69 entre palbociclib y placebo, con una potencia del 90 % y un error alfa unilateral de 0.025. Esta HR corresponde a una mediana de SLP estimada de 9 meses en el grupo placebo y 13 meses en el grupo palbociclib (44% de mejoría). Considerando los tiempos necesarios para el reclutamiento de pacientes, el seguimiento del último paciente reclutado y las pérdidas, se requería incluir a 650 pacientes (433 en el grupo de palbociclib y 217 en el grupo de placebo). Este número de sujetos necesarios también se calculó para comparar la SG entre los dos grupos. El principal análisis de SG tendría lugar después de la observación de 390 eventos de muertes, para detectar un HR de 0.74 con una potencia del 80% y un error alfa unilateral de 0.025. Esta HR corresponde a un aumento medio de la sobrevida global de 34 meses a 46 meses (+35%).

El análisis del objetivo primario, la SLP, se realizó mediante la prueba de logrank ajustada por la afectación visceral. Se usó un modelo de Cox para estimar el HR y se usó un modelo de Kaplan-Meier para estimar la mediana de la SLP. Según protocolo

se planeó un análisis interino después de la ocurrencia de 226 eventos de SLP (65 % del número total de eventos planificados). Se utilizó el método de Haybittle-Peto para controlar la inflación del riesgo alfa relacionada con los análisis múltiples ($\alpha=0.000013$ para el análisis intermedio).

De acuerdo con el protocolo, el análisis de la supervivencia global se realizaría solo en el caso de resultar significativo el análisis interino o final de la SLP (criterio jerárquico). Se planificó un análisis interino de la SG en el momento del análisis final del SLP (después de la observación de aproximadamente 131 muertes, 33% de los eventos necesarios). Para limitar la inflación, el riesgo alfa se ajustó mediante el método de Lan-Demets O'Brien-Flemming.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue 61 años. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad metastásica (97.5 %) con recurrencia metastásica de enfermedad en el 66.2 % y enfermedad metastásica recientemente diagnosticada en el 31.3 %. Todas las pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, un poco menos de la mitad (48 %) con quimioterapia y un poco más de la mitad (56 %) con hormonoterapia. La enfermedad progresó dentro del primer año de haber suspendido el tratamiento neoadyuvante en el 20% de los casos, y en más de un año en el 40 %.

El análisis final presentado en este estudio se realizó en febrero 2016, para cuando se observaron 331 eventos de SLP (95 % del número calculado) y 133 eventos de muerte (34 % del número necesario calculado).

Sobrevida global

Solo están disponibles los resultados del análisis interino previsto en el protocolo y realizados en el momento del análisis final de la SLP (febrero del 2016). Este análisis se realizó después de la observación de 133 muertes (es decir, el 34 % de la cantidad de eventos esperados para el análisis final).

No se encontraron diferencias en la SG entre los dos grupos de tratamiento: ocurrieron 95 muertes (21 %) en el grupo de palbociclib y 38 muertes (17 %) en el grupo de placebo.

En el reporte de este estudio los autores manifestaron que el análisis final de la SG se realizará cuando se observen 390 eventos de muerte, mientras tanto se mantiene el doble ciego para permitir el seguimiento y evaluar los efectos en la SG. Los resultados de la SG aún están pendientes.

Este estudio fue publicado en 2016 y hasta la fecha, casi dos años después de esta publicación, no existen disponibles los resultados del análisis de la SG. Aunque se identificó un estudio reciente describiendo los resultados de la calidad de vida

publicada por Rugo et al 2018 (estudio descrito en la sección de estudios primarios), no se han publicado ningún resultado sobre la SG.

Para este dictamen se revisó la página de clinicaltrials.gov cuya última actualización fue en julio del 2018. Hasta esa fecha no se había reportado ningún resultado de la SG. Se describe que el seguimiento de los pacientes continua y el análisis final de la SG será realizado cuando ocurran 390 muertes.

Sobrevida libre de progresión

Después de una mediana de seguimiento de alrededor de 22 meses, la mediana de la SLP estimada por el investigador fue de 24.8 meses (IC95 %: 22.1 – no estimable) en el grupo de palbociclib y 14.5 meses (IC95 %: 12.9 - 17.1) en el grupo placebo, traducándose en una ganancia absoluta de 10.3 meses a favor de agregar palbociclib a letrozol (HR: 0.576; IC95 %: 0.463 – 0.718, $p < 0.000001$ (esto es, menor al umbral pre-especificado de 0,00135).

El análisis realizado por un comité independiente obtuvo también una SLP más prolongada con palbociclib que con letrozol solo. La mediana de la SLP fue de 30.5 meses versus 19.3 meses (HR: 0.653; IC95 %: 0.505 - 0.844, $p = 0.0005$). Sin embargo, la SLP no cumple con los criterios de validación como subrogado de la SG.

Otros desenlaces

Los resultados en términos de porcentaje de la TRG, beneficio clínico y duración media de la respuesta, no mostraron diferencias significativas entre el grupo de palbociclib y el de letrozol solo. En ausencia de un método para controlar la inflación del riesgo alfa relacionado con análisis múltiples, todos estos resultados se consideran descriptivos.

EA serios

La tasa de EA serios reportada en el brazo que contenía palbociclib fue ligeramente superior (15.6 %) que el de letrozol solo (12.6 %), aunque no se realizaron comparaciones formales para determinar significancia estadística. Se reportó neutropenia febril como un EA serio en siete pacientes (1.6 %) en el grupo de palbociclib–letrozol, y ninguno en el grupo de letrozol y dos casos de anemia severa en el brazo de palbociclib versus ninguno en el de letrozol. Ocurrió un caso de embolismo pulmonar en el 0.9 % de los pacientes del grupo de palbociclib–letrozol y en el 1.4 % del grupo de letrozol.

Eventos adversos

Se observó una mayor incidencia de EA hematológicos en el grupo de palbociclib-letrozol, comparado con el de letrozol: neutropenia (79.5 % vs 6.3 %), leucopenia (39 % vs 2.3 %), anemia (24.1 % vs 9.0 %), y trombocitopenia (15.5 % vs 1.4 %). Asimismo, los EA hematológicos de grado 3 o 4 de gravedad fueron más frecuentes en el grupo de palbociclib-letrozol comparados con el grupo de letrozol: neutropenia (66.4 % vs 1.4 %), leucopenia (24.8 % vs 0 %), anemia (5.4 % vs 1.8 %), y trombocitopenia (1.6 % vs 0 %). La neutropenia febril de grado 3 o 4 ocurrió en 8 pacientes (1.8 %) en el grupo de palbociclib-letrozol y en ninguno del grupo de letrozol.

Los EA no hematológicos más comunes con palbociclib-letrozol fueron fatiga (37.4 % vs 27.5 %) y náuseas (35.1 % vs 26.1 %); se reportó una mayor incidencia de alopecia entre los pacientes el grupo de palbociclib-letrozol, respecto al de letrozol (alopecia de grado 1 ocurrió en el 30.2 % y de grado 2 en el 2.7 %).

Otros eventos adversos para los cuales la incidencia fue mayor en el grupo de palbociclib-letrozol que en el de letrozol fueron diarrea (26.1 % vs 19.4 %), tos (25.0 % vs 18.9 %) y estomatitis (15.3 % vs 5.9 %).

La incidencia de cefaleas fue menor en el grupo de palbociclib-letrozol que en el de letrozol (21.4 % vs 26.1 %), y hot flush (20.9 % vs 30.6 %).

Descontinuaciones, interrupciones o disminución de dosis

Los eventos adversos observados en el brazo de palbociclib obligaron a los investigadores a interrumpir o disminuir las dosis o ciclos de palbociclib, en mayor frecuencia comparado con el grupo control (monoterapia con letrozol), y en algunos casos obligaron a los pacientes a discontinuar el estudio. En el estudio PALOMA 2 se observó que, respecto al control, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de palbociclib tuvieron que: 1) interrumpir temporalmente (no proporcionan el número de dosis o ciclos interrumpidos) debido a un EA (74.8 % vs 15.8 %), 2) reducir las dosis de palbociclib debido a un EA (36 % vs 1.4%) y 3) discontinuar permanentemente el uso de palbociclib debido a un EA (9.2 % vs 5.4 %). Asimismo, la proporción de pacientes que discontinuaron el estudio debido a un EA fue mayor en el grupo de palbociclib respecto a placebo (2.5 % vs 1.8 %).

Rugo et al., 2018 - Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial

La calidad de vida de estos pacientes se comparó en un análisis exploratorio con el cuestionario específico de cáncer de mama FACT-B (puntaje de 0 a 164 puntos) y el

puntaje genérico EQ-5D (puntaje índice máximo=1). No se encontraron diferencias en la calidad de vida entre los dos grupos:

Resultados

Cuestionario FACT-B: el puntaje final en el grupo de palbociclib fue 103.4 (IC95%: 102.1- 104.7) versus 103.7 (IC95 %: 101.9 - 105.6) en el grupo de placebo, mostrando una diferencia no significativa de 0.325 puntos (IC95 %: -2.63 a 1.98).

Cuestionario EQ-5D: la puntuación final del índice en el grupo de palbociclib fue de 0.74 (IC95 %: 0.72 – 0.75) vs 0.71 (IC95 %: 0.69 – 0.73) en el grupo placebo, traduciéndose en una diferencia no significativa de 0.023 en la puntuación del índice (IC95 %: -0.004 a 0.051).

Los autores señalaron que había una diferencia significativa en las puntuaciones de dolor a favor del grupo de palbociclib mas letrozol (-0.256 versus -0.098; P=0.018). Sin embargo, este resultado aislado carece de valor ya que procede de análisis exploratorios, sin ajustes por múltiples comparaciones. Además, no hay información del uso de medicación analgésica entre los grupos.

Debido a la naturaleza exploratoria de estos análisis, la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible según la pregunta PICO de este dictamen, sobre la eficacia y perfil de seguridad de la combinación de palbociclib + letrozol, en comparación con anastrozol, en el tratamiento de pacientes post menopáusicas, con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, factores de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) y sin tratamiento endocrino previo.

No se identificaron estudios que hayan comparado la combinación de palbociclib + letrozol con anastrozol, el comparador de la pregunta PICO. En su lugar se identificó un ECA (PALOMA 2) que evaluó los efectos de agregar palbociclib a la monoterapia con letrozol; este último es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo al igual que anastrozol, por lo que puede considerarse evidencia indirecta relevante para la pregunta PICO de este dictamen. Además, se incluyeron en la evaluación de este dictamen tres GPC y dos ETS.

Todas las GPC consultadas concurren en recomendar a la terapia hormonal que incluye a los inhibidores de la aromatasa no esteroideos (anastrozol o letrozol), como tratamiento de primera línea en mujeres menopáusicas, a menos que se hayan administrado previamente como parte del tratamiento adyuvante terminado hasta antes de 12 meses. En el caso de una afectación sintomática y potencialmente mortal en el corto plazo, la estrategia terapéutica se basa en la quimioterapia. En mujeres posmenopáusicas, el tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos (letrozol, anastrozol) se recomienda en la primera línea. En la institución EsSalud se encuentra disponible anastrozol, recomendado en las guías clínicas consultadas.

El estudio PALOMA-2 fue un ECA de fase III y doble ciego, que comparó la combinación de palbociclib más letrozol con letrozol solo, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento previo para su enfermedad. Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 22 meses, se observó una ganancia de 10 meses en la SLP en el grupo que recibió el tratamiento combinado, respecto a la monoterapia con letrozol. Para cuando se realizó el análisis de la SLP, habían ocurrido el 21 % de eventos de muerte necesarios calculados, por ello el estudio, después de su publicación en el 2016, aun continua con el seguimiento de los pacientes hasta completar el número de eventos requeridos.

En mayo del 2017 se reportaron de los resultados la SG del primer ECA (PALOMA-1) (Finn 2015) que comparó el uso de letrozol combinado más palbociclib con letrozol solo, en pacientes postmenopáusicas RH+/HER2-. Este estudio no ha sido descrito por tratarse de un estudio de fase II preliminar. Los resultados presentados mediante un resumen de conferencia mostraron que no había diferencias en la SG entre ambos tratamientos; es decir, no se observó que agregar palbociclib a la monoterapia con

letrozol prolongase la sobrevida global en estas pacientes (Finn 2017). La mediana de SG fue de 37.5 meses (IC95 %: 31.4 - 47.8) con la terapia combinada de palbociclib + letrozol, y de 34.5 meses (IC95 %: 27.4- 42.6) para letrozol solo; (HR=0.897 [IC95 %: 0.623 - 1.294]; P= 0.281). Los autores concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas en la SG en el estudio PALOMA-1.

Por otro lado, el análisis exploratorio de la calidad de vida sugiere la ausencia de diferencia entre los dos grupos en este criterio (cuestionarios FACT-B y EQ-5D). Los autores del estudio resaltaron que la combinación de palbociclib más letrozol mostró una diferencia estadísticamente significativa en el dolor corporal, pero esta constituye una pregunta de una sub-escala de siete preguntas (el cual no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento), y se puntúa según una escala de 0 a 4 puntos, por lo que una diferencia absoluta de 0.2 de magnitud no puede considerarse clínicamente significativa. Además, no se brindó información del uso de analgésicos entre ambos grupos. La multiplicidad de comparaciones sin ajuste, y el carácter exploratorio sin control del error alfa, incrementan la incertidumbre de este resultado. Los análisis exploratorios de la calidad de vida sugieren que agregar palbociclib a letrozol no ofrece ninguna ventaja en este desenlace relevante desde el punto de vista del paciente.

Así, en la actualidad, no existe evidencia de que la combinación de palbociclib con letrozol tenga algún efecto beneficioso en relación a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva de paciente, es decir que incremente la sobrevida global o la calidad de vida. Debido a la falta de evidencia respecto a un beneficio clínico real en los pacientes como lo son la extensión de la vida y mejora de su calidad, las evaluaciones de ETS identificadas consideraron que la combinación de palbociclib más letrozol no era costo-efectiva. Esta situación promovió que los fabricantes ofrecieran acuerdos comerciales confidenciales en el precio del medicamento. Así, las ETS de NICE y CADTH hicieron recomendaciones condicionadas al cumplimiento de un descuento en el precio del medicamento, acordado de manera confidencial, pero cuya magnitud era suficiente para que los cálculos de ICER se sitúen debajo del umbral aceptado como costo-efectivo.

Respecto al perfil de toxicidad de la combinación de palbociclib más letrozol respecto a letrozol, se observó substancialmente mayor toxicidad hematológica en el grupo que contenía palbociclib, siendo a neutropenia la de mayor incidencia (79.5 % vs 6.3 %), seguido de leucopenia (39 % vs 2.3 %), anemia (24.1 % vs 9.0 %), y trombocitopenia (15.5 % vs 1.4 %). Asimismo, los EA hematológicos de grado 3 o 4 de gravedad fueron más frecuentes en el grupo de palbociclib más letrozol comparados con el grupo de letrozol. Aunque sin aplicación de pruebas estadísticas, la tasa de EA serios fue ligeramente superior en el brazo que contenía palbociclib comparado con letrozol (15.6% vs 12.6%). La toxicidad hematológica fue seria en nueve pacientes versus ninguno en el grupo de letrozol (siete casos de neutropenia febril serian y dos casos de anemia severa).

Que una intervención tenga diferencias estadísticamente significativas en la SLP respecto a un tratamiento estándar, es insuficiente para determinar que exista evidencia de un beneficio clínico importante, tal como si lo es la mortalidad; y más aún, es insuficiente para justificar la conclusión de que la intervención en estudio (palbociclib) tenga probabilidad razonable de proveer un beneficio clínico posterior.

Los argumentos de que la sobrevida libre progresión represente un desenlace de eficacia clínica relevante no son convincentes. El dictamen “Validez de sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico”, desarrollado por el equipo del IETSI, que evaluó la evidencia científica respecto a la validación de la SLP como desenlace subrogado de la SG o la calidad de vida en cáncer de mama metastásico, mostró que la SLP no cumple con los criterios de validación como subrogado de la SG y que aún no se ha evaluado su validez para la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. En consecuencia, no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida en estos pacientes (Dictamen N° 005-2017).

El manejo del tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico debe tener como objetivo mejorar la calidad de vida y la sobrevida global. Hasta la fecha, la evidencia no ha mostrado que la adición de palbociclib a letrozol alargue la sobrevida global o mejore la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento endocrino previo. Existe una alternativa estándar recomendada en las GPC internacionales para los pacientes de interés de este dictamen, el cuál es la endocrino terapia y está disponible en la institución. Si se propone una nueva alternativa terapéutica, esta debería ser más eficaz que el estándar, en términos de prolongar la sobrevida global y mejorar su calidad, o ser menos tóxico o más accesible. Ninguna de estas condiciones se cumple para palbociclib. La evidencia disponible muestra que la combinación de palbociclib/letrozol respecto a letrozol, no alarga la vida, no mejora la calidad de vida y está asociado a costos asociados.

En conclusión, el balance riesgo/beneficio de la combinación de palbociclib más letrozol es incierto, ya que no ofrece una mejora en la sobrevida global o en la calidad de vida y tiene alto riesgo de toxicidad hematológica bajo la evidencia científica actualmente disponible. Además, al momento se cuenta con una alternativa recomendada por todas las guías internacionales y disponible en la institución. Para considerar cambiar el tratamiento estándar de la terapia endocrino por una alternativa, esta debe mostrar que es más eficaz o al menos que es menos tóxica. Ninguna de estas condiciones ha mostrado tener la combinación de palbociclib/letrozol por lo que no se recomienda su aprobación en la institución.

VI. CONCLUSIONES

- La búsqueda de la evidencia científica identifico dos estudios que evaluaron los efectos de agregar palbociclib a la monoterapia con letrozol (PALOMA 1 y PALOMA 2). Además, se incluyeron tres GPC de manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado y dos ETS.
- Todas las GPC consultadas concurren en recomendar como tratamiento preferido la endocrinoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH+, HER2-. Esta recomendación se basó en evidencia que mostró eficacia similar entre endocrinoterapia y quimioterapia, en términos de sobrevida global, aunque con menor toxicidad
- El estudio PALOMA-2 evaluó los efectos de la agregar palbociclib a un inhibidor de aromatasas, como letrozol, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH+/HER2- y sin tratamiento previo para su enfermedad. Se observó una ganancia absoluta de aproximadamente 10 meses en la SLP a favor de la combinación sobre el tratamiento solo.
- Para la SG, solo están disponibles los resultados del análisis intermedio. Este análisis se realizó después de la observación de 131 muertes (es decir, el 33 % de la cantidad de eventos esperados para el análisis final). En esta fecha, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento con este criterio: 95 muertes (21 %) habían ocurrido en el grupo de palbociclib y 38 muertes (17 %) habían ocurrido en el grupo de placebo. De acuerdo con el protocolo, el análisis final de la supervivencia global se realizará después de la observación de 390 eventos.
- Las GPC de ESMO y ASCO hacen mención de la combinación de palbociclib + letrozol como una opción más de tratamiento, lo hacen señalando que aún están pendientes los datos de SG del estudio pivotal (PALOMA 2) y asumiendo un beneficio potencial la SLP en desenlaces clínicamente relevantes, aunque esta misma carece de evidencia que lo sustente.
- Existe mayor toxicidad con el tratamiento combinado con palbociclib respecto a la monoterapia con letrozol, incluyendo efectos adversos como neutropenia, fatiga, anemia, náuseas, alopecia. La neutropenia ocurría en mayor proporción en el brazo que contenía palbociclib respecto a la monoterapia con letrozol y que una pequeña proporción de pacientes que recibieron palbociclib + letrozol sufrieron fiebre neutropénica.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, Her2 negativo y con progresión de enfermedad luego de hormonoterapia y quimioterapia de segunda línea.

VII. RECOMENDACIONES

Las GPC internacionales recomiendan como primera línea de tratamiento para cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos terapia endocrina, siendo anastrozol una alternativa que actualmente se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Adicionalmente se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando estén disponibles los resultados finales de la sobrevida global del estudio PALOMA-2.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008; 17:198-204.
- Wilcken N., Hornbuckle J and Gherzi D (2006) Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*.
- National Comprehensive Cancer Network (nccn) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Fort Washington PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- Cardoso F, Costa A, Norton L. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2). Simultaneous publication in: *Breast* 2014; 23(5): 489–502 and *Ann Oncol* 2014; 25(10): 1871–1888.
- Finn RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25-35
- 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
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5-29, 2015
- Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2015 Sep 1;9(Suppl 1):23-34
- 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.
- 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 Sep 1;34(25):3069-103.
- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):888-894.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936

Finn RS, Crown J, Lang I et al., Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 1001-1001.

NICE- National Institute for Health and Care excellence. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance. Published: 20 December 2017. nice.org.uk/guidance/ta495

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.

PCODR- Pan-Canadian Oncology Drug Review. Palbociclib (Ibrance). Expert Review Consultee. Final Recommendation. November 2016.

IETSI-EsSalud. Validez de sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005— SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.