DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA MATASTÁSICO.

Recomendaciones basadas en evidencia

INC Instituto Nacional del Cáncer

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: recomendaciones basadas en evidencia / Maria Celeste Díaz... [et al.]. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
Libro digital, Otros

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-54-0

1. Cáncer. 2. Enfermedades de la Mama. 3. Medicamentos . I. Díaz, Maria Celeste
CDD 616.994

ISBN 978-987-3945-54-0

Autoridades

Presidente de la Nación
Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social
Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud
Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer
Dra. Julia Ismael

Coordinadora administrativa
Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora
Dra. Celeste Díaz

Equipo
Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

La presente guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente la familia o cuidadores.

Fecha última revisión del documento: Mayo 2018

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Respecto del revisor externo, por su tiempo y dedicación para evaluar el presente documento.

Se agradece al soporte documental de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina y al panel de expertos por su participación durante el proceso de acuerdo.

INDICE

Resumen de recomendaciones y algoritmos 7
Alcance y objetivos 13
Introducción: Cáncer de mama metastásico 14
Incidencia 14
Definición del Problema 14
Metodología 20
Cáncer de Mama Her2 Negativo 22
Palbociclib 23
Ribociclib 35
Everolimus 41
Bevacizumab 45
Ixabepilona 51
Nab-Paclitaxel 54
Cáncer de Mama Her2 Positivo 57
Pertuzumab 58
Trastuzumab-Emtansine (Tdm-1) 65
Lapatinib 68
Reunión de consenso cáncer de mama 2018 73
GLOSARIO 86
ANEXOS 89
1. Búsqueda Bibliográfica 89
2. Estudios Incluidos 91
3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad 121

Resumen de Recomendaciones y Algoritmos

Cáncer De Mama Her2 Negativo

Inhibidores Cdk4/6 en Primera Línea

Se sugiere el uso de iCDK4/6 como tratamiento de primera línea asociado a un IA en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable que no han recibido una terapia sistémica previa o no han recibido tratamiento neo/adyuvante dentro de los 12 meses (incluyendo un IA) sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.

Exemestano Everolimus

Se sugiere el uso de Everolimus en combinación con Exemestano en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable sin compromiso visceral sintomático, recaídas (durante o dentro de los 12 meses de finalizada la terapia hormonal adyuvante) o progresadas (en enfermedad metastásica) a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.

Palbociclib Fulvestrant en Segunda Línea

Se sugiere el uso de Palbociclib en combinación con Fulvestrant como tratamiento de segunda línea en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable que han recibido una terapia sistémica previa con IA sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Alta.

Bevacizumab

No se sugiere el uso rutinario de Bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: sin comorbilidades significativas ni contraindicaciones para recibir antiangiogenicos, sin metástasis cerebrales, que requieran una tasa de respuesta significativa y rápida, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.

COMENTARIOS DE EXPERTOS

- No está recomendada la asociación de Bevacizumab y Docetaxel dada la menor magnitud del beneficio clínico observado en los ensayos analizados y mayor toxicidad.
- En pacientes candidatas a recibir terapia combinada, con contraindicaciones para antraciclinas o taxanos, o con mayor riesgo de toxicidad medular, la combinación de Capecitabina + Bevacizumab podría considerarse una opción terapéutica (aunque no se pudo comprobar la no inferioridad frente a la combinación Paclitaxel + Bevacizumab).
- Por acuerdo de expertos, no existe al momento evidencia suficiente para recomendar el mantenimiento con Bevacizumab luego de tratamiento de primera línea, en el caso de optar por dicha opción terapéutica.

NAB PACLITAXEL

Se sugiere el uso de Nab-Paclitaxel en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable candidatas a recibir quimioterapia, como alternativa de tratamiento en el caso de presentar antecedente de hipersensibilidad a Paclitaxel o contraindicación para recibir esteroides.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.

IXABEPILONA

No se sugiere el uso rutinario de Ixabepilona como tratamiento en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: resistentes a antraciclinas/taxanos[1] sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

PERTUZUMAB

Se sugiere el uso de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), sin metástasis cerebrales (a), enfermedad visceral (b), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad

[1]Definida como la progresión de enfermedad durante el tratamiento con antraciclinas para la enfermedad MTS o dentro de los 3 meses (4 meses para taxanos) de finalizado el mismo ó recurrencia dentro de los 6 meses con antraciclinas (12 para taxanos) en neo-adyuvancia.

ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con Trastuzumab con intervalo mayor o igual a 12 meses.

Acuerdo de expertos:

a. El panel de expertos acuerda incluir pacientes con enfermedad en SNC controlada, luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis).
b. Pueden ser candidatas a la triple combinación pacientes con criterios para recibir quimioterapia por ejemplo enfermedad extensa sintomática o rápidamente progresiva en territorios óseo, ganglionar o de partes blandas

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

TRASTUZUMAB

Se recomienda el uso de Trastuzumab asociado a QT u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), sin metástasis cerebrales (a), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con intervalo mayor o igual a 12 meses.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta.

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM1)

Se sugiere el uso de TDM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Alta.

LAPATINIB+QT PRIMERA LÍNEA

No se recomienda el uso de la combinación Lapatinib+QT como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable.

Fuerza de recomendación: Fuerte.

Calidad de evidencia: Alta.

LAPATINIB+QT SEGUNDA LÍNEA O ULTERIORES

Se sugiere el uso de Lapatinib+QT en pacientes con CMM HER2 positivas, con enfermedad evaluable, metástasis cerebrales estables luego del tratamiento local, buen estado funcional (PS <2) y adecuada función cardiaca que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional.

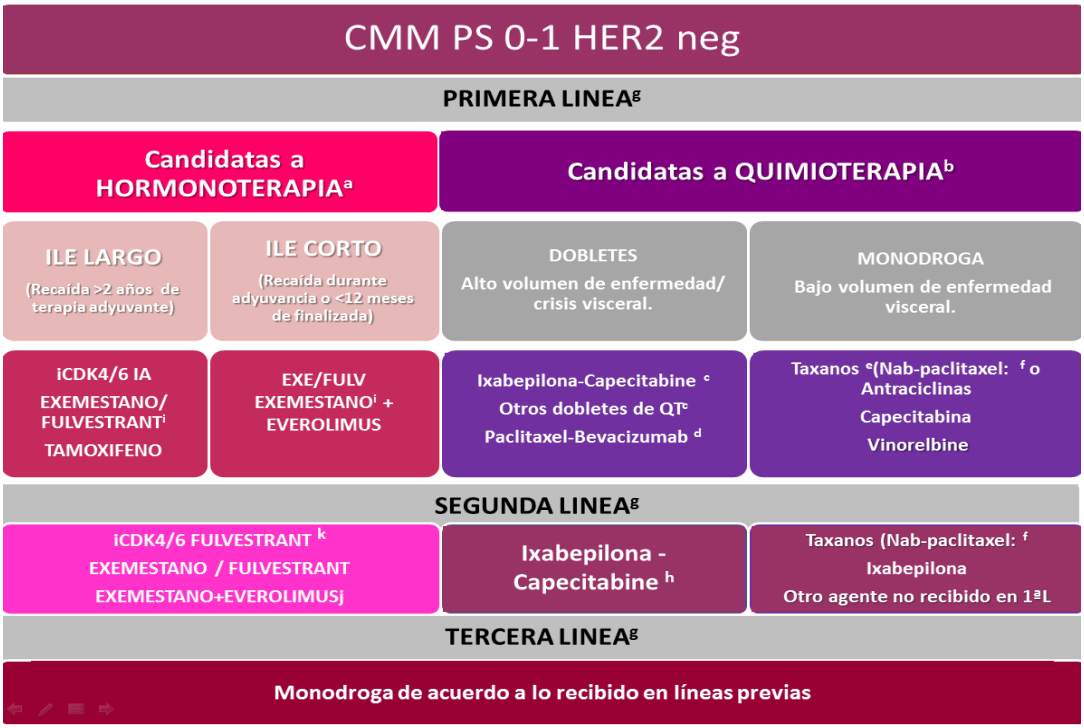
Calidad de evidencia: Moderada.

LAPATINIB+HORMONOTERAPIA

Se sugiere el uso de Lapatinib en combinación con Letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HER2 positivo y receptores hormonales positivos, con un intervalo ≥ 1 año en caso de tratamiento hormonal con o sin trastuzumab, PS 0-1, con FEVI normal y ausencia de enfermedad visceral extensa sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Moderada.



La selección de tratamientos de alto costo deberá ser individualizada de acuerdo a la disponibilidad de los mismos, teniendo en cuenta el agente financiador

a. Son candidatas a HT las pacientes con RH positivos, que no presentan compromiso visceral sintomático.
Se recomienda en pacientes con CMM y MTS óseas el uso de un agente modificador óseo y suplementación con calcio (+ 500mg día) y vitamina D (+400U día). **Recomendación: Fuerte**

b. Candidatas a QT son pacientes con RH positivos o subtipo triple negativo, enfermedad visceral medible, sin metástasis cerebrales; o pacientes refractarias a HT. La QT en combinación provee una mayor tasa de respuesta y una SLP más prolongada en comparación con agente único, aunque está asociada con incremento en la toxicidad con poco beneficio en SVG. No hay evidencia suficiente para determinar que la QT en combinación es superior al uso de agente único secuencial, a menos que se requiera rápida respuesta.

c. Por consenso de expertos se acordó que la selección para QT combinada incluye además a pacientes con ILE corto (recaída <12 meses de la adyuvancia).

d. Por acuerdo de expertos, no existe al momento evidencia suficiente para recomendar el mantenimiento con Bevacizumab luego de tratamiento de primera línea.

e. Puede re-exponerse a taxanos si el intervalo desde la adyuvancia es mayor a un año

f. En pacientes con riesgo de hipersensibilidad a paclitaxel o con contraindicaciones para recibir esteroides.

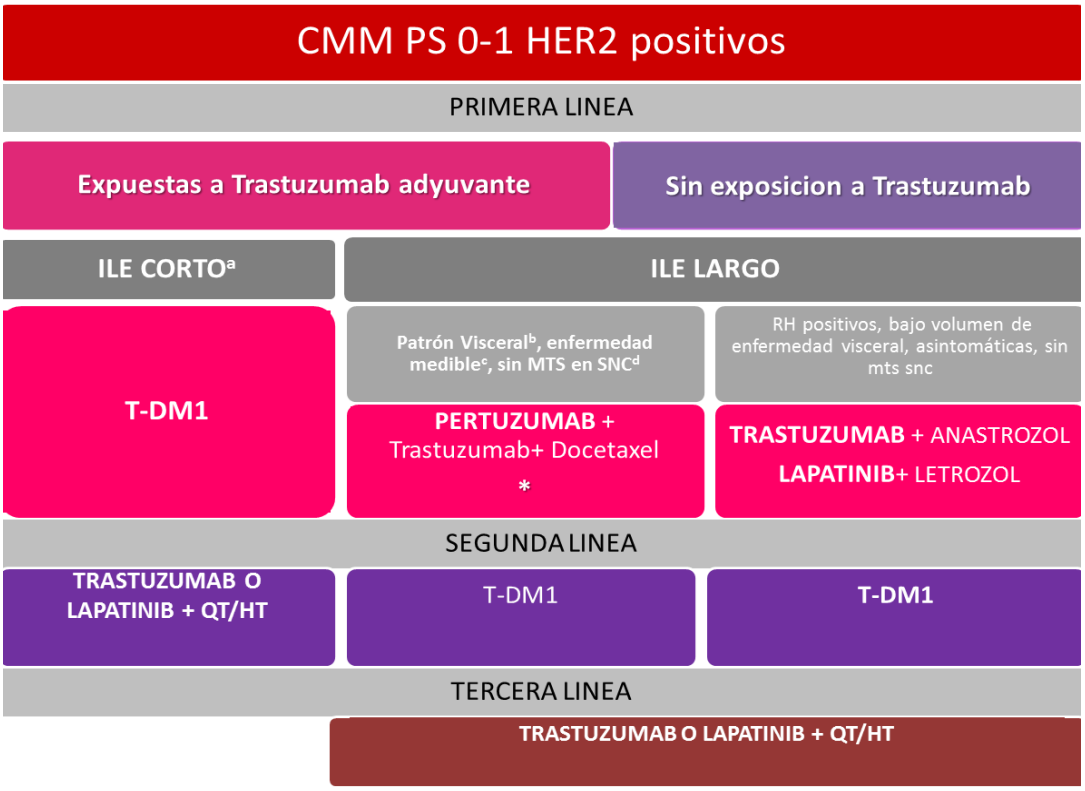
g. Ante progresión de enfermedad luego de 1ª línea terapéutica y ulteriores, la indicación se realizara en función de: Performance status, sitios MTS y volumen de enfermedad luego de re-estadificación (escenario clínico: candidatas a hormonoterapia vs quimioterapia).

h. En pacientes sin neuropatía residual significativo o con resistencia a taxanos y/o antraciclinas (progresión de enfermedad intra-tratamiento para enfermedad metastásica o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo)

i. La elección del tratamiento después de una primera terapia hormonal debe ser individualizada, considerando (además del patrón de enfermedad metastásica, la hormonoterapia previa utilizada y el ILE/ELP) el perfil de seguridad del Everolimus, las co-morbilidades del paciente y sus preferencias.

j. De acuerdo a lo recibido en 1ªL

k. La combinacion Palbociclib + Fulvestrant no debe ser utilizada mas alla de una segunda linea



*** Pacientes no candidatas a triple combinación o contraindicación para Pertuzumab, podrán recibir Trastuzumab + taxano.**

[a] ILE corto: por definición del estudio EMILIA fue aquellas pacientes con recaída dentro de los 6 meses desde finalizada la adyuvancia.

Se discutió por parte del panel de expertos como definir las recaídas ocurridas entre los meses 7 al 11 inclusive, sin llegar a acuerdo. Se mencionaron los puntos de acuerdo de expertos de guías de práctica clínica como NCCN y ASCO: intervalo corto al menor de 12 meses.

[b] Además de patrón visceral, serán candidatas a la triple combinación pacientes con enfermedad extensa ósea, ganglionar o de partes blandas, independientemente del estatus de receptores hormonales.

[c] También incluir enfermedad evaluable en lugar de enfermedad medible.

[d] El panel de expertos acuerda incluir pacientes con enfermedad en SNC controlada, luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis); cuyas lesiones se encuentren estables y asintomáticas, sin requerimiento de corticoides por al menos 3 meses.

[e] La combinación de capecitabina- trastuzumab más allá de primera línea tienen una fuerza de recomendación condicional

Las opciones de tratamiento de segunda línea y ulteriores deben ser consideradas en relación a la terapia recibida en primera línea.

ALCANCE Y OBJETIVO

En la Argentina no existía al momento una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En el caso del Instituto Nacional del Cáncer, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas Oncológicas.

El propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático de análisis de los resultados. El procedimiento de cómo se arriba a las conclusiones es claro para los usuarios[2]. Esta guía es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, en consonancia con las actuales recomendaciones de las sociedades médicas.

PÚBLICO DESTINATARIO: médicos oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, clínicos y farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

[2] Guia metodológica del INC disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/guia-para-la-realizacion-de-guias-de-practica-clinica/

INTRODUCCIÓN: CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

INCIDENCIA

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial. De los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2008 en todo el mundo, 36 millones –casi las dos terceras partes- se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas. El cáncer, como segunda causa de estas defunciones, fue responsable de 7.6 millones de muertes - más de las dos terceras partes de las cuales ocurrieron en países de ingresos bajos y medios.

En Argentina, las ENT son responsables de más del 60% del total de las defunciones que se producen anualmente en el país, 20% de las cuales corresponden a tumores. Esto representa aproximadamente 60.000 muertes por año, de las cuales más del 90% se produce en personas mayores de 44 años de edad.

En el año 2012 murieron por cáncer casi 62000 hombres y mujeres en Argentina. La región Centro, al ser la más poblada, registró más del 70% de estas defunciones. El cáncer de pulmón se observa en primer lugar de importancia en todas las regiones menos en Cuyo en la que encontramos el cáncer de mama. Le siguen en orden de frecuencia el cáncer colorrectal y el de mama.

En mujeres, la mayor mortalidad por cáncer se debe al cáncer de mama con una TEM de 18.0 por 100000 mujeres, constituyendo la primera causa de mortalidad por cáncer para el sexo femenino.

La mortalidad por cáncer de mama en la Argentina ha disminuido en forma sostenida y estadísticamente significativa desde el año 1996.El Porcentaje Estimado de Cambio Anual (PECA) o velocidad de cambio fue de -0.1% para el periodo 1996-2011 (-1.2; -0.6).Si bien la mortalidad por este cáncer disminuyó a nivel nacional, aún persisten jurisdicciones con tendencias en aumento, aunque en la mayoría no han sido estadísticamente significativas. En las provincias con mayor concentración de mujeres, Córdoba, Buenos Aires y Santa Fe se registraron descensos estadísticamente significativos.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La denominación cáncer de mama avanzado incluye a la enfermedad localmente avanzada y metastásica. Progresivamente se detectan cánceres en estadíos más precoces, no obstante cerca de un 5% de ellos serán metastásicos desde el inicio. Adicionalmente cerca de un 30% de las pacientes con estadios localizados, desarrollarán metástasis en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Aproximadamente entre 10 a 30% de todos los cánceres de mama tienen amplificación génica o sobreexpresión (o ambos) del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), perteneciente a una familia de receptores transmembrana. La sobreexpresión o amplificación

resulta en un fenotipo tumoral más agresivo con peor pronóstico[3]. A la vez que constituye un factor predictivo de respuesta a la terapia dirigida contra este receptor.

Sólo son elegibles para tratamiento con terapia anti Her2 aquellas pacientes con tumores Her2 (+) 3+ por inmunohistoquímica o con Her2 amplificado por FISH o CISH.

Tanto la enfermedad metastásica de inicio, como la primer recurrencia como enfermedad a distancia, es recomendable realizar biopsia para obtener adecuada caracterización del estado de receptores y Her2neu. Especialmente en los casos en que en el tumor primario éstos fueran desconocidos o negativos, dada la posibilidad de discordancia entre ambas muestras de tejido[4],[5]. Esto debido a falsos positivos, falsos negativos, cambios en la biología de la enfermedad, selección de clones debido al tratamiento, heterogeneidad tumoral, imperfección en la exactitud y reproducibilidad de los métodos. La tasa de discordancia reportada de 3.4% a 60% para RE negativos a RE positivos; 7.2% a 31% para RE positivo a RE negativo; y 0.7% a 11% para HER2[6],[7],[8],[9],[10].

El cáncer de mama metastásico constituye una enfermedad incurable, el objetivo del tratamiento es prolongar la sobrevida (SVG) y la calidad de vida. La mediana de sobrevida ronda los 18 meses, aunque puede tener amplias variaciones en concordancia con el subtipo tumoral, sitios comprometidos y volumen de enfermedad, entre los más destacados.

El tratamiento estándar para estos estadios consiste en terapia hormonal, terapias target (dirigidas para blancos terapéuticos conocidos) y quimioterapia. La elección de cada una de ellas, su

---

[3] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist. 2009 Apr;14(4):320-68. PMID: 19346299

[4] Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. Expert OpinTher Targets. 2011 Jan;15(1):21-30. PMID: 21105765

[5] Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis.Oncologist. 2010;15(11):1164-8. PMID: 21041379

[6] Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. Virchows Arch. 2011 Jul;459(1):1-10. PMID: 21643691

[7] Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, Perracchio L, Nisticò C, Di Filippo F, Ercolani C, Ferretti G, Melucci E, Buglioni S, Sperduti I, Papaldo P, Cognetti F, Mottolese M. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res. 2011 Apr 1;17(7):2055-64. PMID: 21307144

[8]Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, Skoog L, Johansson U, Bergh J;. 2010 ASCO Annual Meeting J ClinOncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 1009)

[9]Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, Bergh J. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression.J ClinOncol. 2012 Jul 20;30(21):2601-8. PMID: 22711854

[10] Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, Conte PF, Guarneri V. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):101-8. PMID: 23002281

combinación, esquemas, duración o secuencia depende de las características patológicas del tumor, especialmente si sobre-expresan la proteína HER2neu (tumores HER2 positivos) y estatus de receptor hormonal; de las características clínicas del tumor, especialmente la extensión de enfermedad, patrón de enfermedad metastásico y tasa de crecimiento; exposición a terapias previas, intervalo libre de enfermedad (ILE) o intervalo libre de progresión (ILP); co-morbilidades; consideraciones sobre calidad de vida (especialmente relacionados a efectos no deseados de la quimioterapia); las preferencias de la paciente; edad y estado funcional de la misma.

La presente revisión se enfoca a terapias sistémicas de enfermedad avanzada, que cuentan con aprobación por ANMAT para su uso:

CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO

	ANMAT[1]	Dosis[2]	Indicación[3]
BEVACIZUMAB (*Avastin*) Roche	4814/13	100mg/400mg Concentrado para solución para infusión. (25mg/ml) Administración: Infusión IV c/2 semanas: 10mg/Kg. Infusión IV c/3 semanas: 15mg/Kg.	Bevacizumab está indicado en combinación con Paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Bevacizumab está indicado, en combinación con Capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avastin en combinación con capecitabina.
EVEROLIMUS (*Afinitor*) Novartis	4815/13	2,5/5/10mg Comprimidos. Administración: 10mg/día	Afinitor comprimidos está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con inhibidor de la aromatasa, después de una terapia endócrina previa.
IXABEPILONA (*Ixempra*) Bristol Myers Squibb	2223/12	15mg/45mg Polvo liofilizado. Administración: Infusión IV c/3 semanas: 40mg/m² de sup. corporal.	IXEMPRA está indicado, en combinación con Capecitabina, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente al tratamiento con una antraciclinas y un taxanos, o para pacientes cuyo cáncer sea resistente a taxanos y se encuentre contraindicada la terapia con antraciclinas. IXEMPRA está indicado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes cuyos tumores sean resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina.
NAB-PACLITAXEL (*Abraxane*)	7820/13	100mgPolvo liofilizado para suspensión inyectable. Administración: Infusión IVc/3 semanas: 260mg/m² corporal.	ABRAXANE está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclinas, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.
PALBOCICLIB *(Ibrance)* Pfizer	9253/16	Capsulas 75, 100 y 125 mg Administración: 125 mg/dia por 21 dias consecutivos, 7 dias de descanso a completar ciclo de 28 dias.	IBRANCE esta indicado para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo avanzado o metastásico en combinación con: Letrozol como terapia endócrina inicial en mujeres postmenopáusicas Fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad luego de terapia endócrina
RIBOCICLIB *(Kisqali)* Novartis	6728/17	Comprimido 200 mg Administración: 600 mg/dia por 21 dias consecutivos, 7 dias de descanso a completar ciclo de 28 dias.	KISQALI esta indicado en combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de mujeres postmenopausicas con cancer de mama metastásico o avanzado con positividad de RH y negatividad de HER2 como terapia endocrina inicial.

[1]Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.
[2]Dosis recomendada para la indicación aprobada.
[3]Indicacion aprobada en prospecto vigente

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

	ANMAT[1]	Dosis[2]	Indicación[3]
PERTUZUMAB *(Perjeta)* Roche	2473/13	420mg/14ml Concentrado para solución para infusión (30mg/ml) Administración: Infusiones c/21 días: 1ª Dosis: 840mg. Siguientes: 420mg	Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.
TRASTUZUMAB *(Herceptin)* Roche	4508/12	150mg/440mg Polvo liofilizado inyectable Administración: Esquema c/21 días: 1ª Dosis: 8mg/Kg. Siguientes Dosis: 6mg/Kg Esquema c/7 días: 1ª Dosis: 4mg/Kg. Siguientes Dosis: 2mg/Kg	Herceptin está indicado para el tratamiento de CMM HER2 positivo. Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos 2 regímenes QT para enfermedad MTS. La QT previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados. Los pacientes con RH + también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, excepto que éste no esté indicado. En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido QT para su enfermedad MTS y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas. En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido QT para su enfermedad MTS. En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y RH +, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.
TRASTUZUMAB EMTAMSINE *(Kadcyla)* Roche	7250/13	100mg/160mg Polvo liofilizado Administración: Infusiones c/21 días: 3,6mg/Kg de peso corporal.	Kadcyla, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable, o metastásico HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.
LAPATINIB *(TYKERB)* Glaxo	7134/11	250mg Comprimidos Administración: *Receptor Hormonal* - 1250mg/día *Receptor Hormonal* + 1500mg/día	TYKERB está indicado en combinación con: Capecitabina para el tratamiento de CMM o en estado MTS cuyos tumores sobreexpresan ErbB2 y quienes hayan recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y trastuzumab. Letrozol para el tratamiento de mujeres post-menopáusicas con CMM, RH positivo que sobreexpresa el receptor ErbB2 para las cuales el tratamiento hormonal está indicado. TYKERB en combinación con un inhibidor de la aromatasa no ha sido comparado de manera directa con un régimen de QT conteniendo trastuzumab para el tratamiento del CMM
	6375/13	Lapatinib 1000 mg/dia + Trastuzumab 4 mg/kg dosis de carga seguido de 2 mg/kg semanal	Se recomienda Lapatinib en combinación con Trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptores hormonales negativos que han progresado a terapia(s) previa(s) con Trastuzumab en combinación con quimioterapia.

[1]Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.
[2]Dosis recomendada para la indicación aprobada.
[3]Indicacion aprobada en prospecto vigente.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre 2014 hasta 2018 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Epistemonikos, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2014-2018;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión
- otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: cáncer mama metastásico)
- otra patología (diferente a cáncer de mama)

Desenlaces: SVG, SLP; seguridad.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en el anexo 1.

Se utilizó para la valoración de inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. Certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- **Calidad alta** Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- **Calidad moderada** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
- **Calidad baja** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Calidad muy baja** cualquier estimación del efecto es muy incierta

En los casos necesarios, se realizó metaanálisis de datos con RevMan 5®[11], utilizando además el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®.

Luego de finalizar este proceso, se llevó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en cáncer de mama metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

METODOLOGÍA: para la actualización de contenidos de la guía de Cáncer de mama metastásico publicada en 2014, en donde se había alcanzado acuerdo uniforme en las cuestiones planteadas, se decidió trabajar con la técnica de motodologia Delphi para lograr consenso a través de la opinión del grupo de expertos seleccionados.

Luego de la discusión de la evidencia científica, se ha llegado a acuerdo en la formulación de las recomendaciones en su totalidad. Los comentarios pertinentes fueron volcados en cada una de ellas como comentario de expertos (ver apartado Reunion de consenso).

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE[12] son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas (ver Tabla 1).

[11] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

[12] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE[13].

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.

PANEL DE EXPERTOS: La selección de expertos fue de acuerdo a los siguientes criterios: representantes del ámbito público y privado; especialidad Oncología clínica, representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Se convocó a representantes de pacientes oncológicos para participar en la reunión de consenso del panel experto. Se menciona a continuación los participantes de la metodolgia Delphi (tanto en el cuestionario electrónico a distancia o en la reunión presencial o ambas instancias).

PARTICIPANTES: Adriana Tomadoni (Htal. Posadas), Maria Viniegra (Programa control cáncer Pcia. Bs. As.), Silvia Agusto (Banco Nacional de drogas oncológicas), Leslie Reuter (Banco de drogas Pcia. De Bs. As.), Ricardo Kirchuk (Inst. Angel Roffo – INC), Ernesto Korbenfeld (Htal. Britanico), Guillermo Lerzo (Htal Maria Curie), Luis Balbiani (Sociedad Argentina Cancerología), Maria Alejandra Bartoli (Pcia. Sta. Fe), Adriana Borello (Asoc. Oncologos clínicos de Córdoba), Luis Fein (Pcia. Sta. Fe), Carlos Gallina (Chubut), Aida Karam (La Rioja), Mauricio Lirussi (San Juan), Eduardo Ortiz (La Pampa), Juan Lacava (Asoc. Argentina de Oncologia clínica), Ignacio Zerviño (Asociacion de pacientes ACIAPO).

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS: el equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses. Con respecto a los miembros del panel, en la valoración de sus declaraciones sus vínculos vigentes no influenciaban su participación. Los formularios de declaración se encuentran disponibles en el INC.

INDEPENDENCIA EDITORIAL: Se declara que el equipo elaborador gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones.

REVISION EXTERNA: estuvo a cargo del Dr. Dr Gabriel Hortobagyi (Department of Breast Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, MD Anderson Cancer Center, Houston), según el sistema AGREE II.

[13] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.

CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Debería usarse Palbociblib en combinación con letrozol comparado con letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2 - que no recibieron terapia sistémica previa?

2. ¿Debería usarse Palbociclib en combinación con fulvestrant comparado con fulvestrant en mujeres con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- que recayeron o progresaron luego de terapia endócrina?

3. ¿Debería usarse Ribociclib en combinación con letrozol comparado con letrozol en en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- que no recibieron terapia sistémica previa?

4. ¿Debería usarse Everolimus en combinación con exemestano comparado con exemestano en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- recaídas o progresadas a un inhibidor de aromatasa no esteroideo?

5. ¿Debería usarse Bevacizumab + QT comparado con quimioterapia para Cáncer de mama metastásico en primera línea?

6. ¿Debería usarse Bevacizumab comparado con quimioterapia para Cáncer de mama metastásico en segunda línea?

7. ¿Debería usarse Ixabepilona comparado con QT en cáncer de mama metastásico?

8. ¿Debería usarse Nab-paclitaxel comparado con QT para cáncer de mama avanzado/metastásico?

PALBOCICLIB

TECNOLOGÍA

La ciclina D1 y las ciclinas dependendientes de quinasas (CDKs) 4 y 6 forman parte de múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDKs 4/6, Palbociclib, de administración oral, reduce la proliferación celular bloqueando la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular al inhibir la fosforilación de la proteína del retinoblastoma.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 1)

Palbociclib fue evaluado en combinación con letrozol como tratamiento en primera línea de cáncer de mama avanzado RH positivo Her2 negativo en mujeres postmenopáusicas en los ensayos aleatorizados de fase II y fase III, PALOMA-1 y PALOMA-2, respectivamente.

El ensayo PALOMA-1[14] fue un ensayo abierto que comparó palbociclib más letrozol con letrozol sólo en pacientes postmenopáusicas. El punto final primario fue la SLP que fue de 20,2 meses en la rama palbociclib más letrozol y de 10,2 meses para letrozol sólo (HR= 0,488 [0,319-0,748]; p < 0,0004). Con una mediana de tiempo de seguimiento de 29,6 meses para el grupo palbociclib y 27,9 meses para el grupo letrozol, los datos de SVG al momento del análisis eran inmaduros (37,5 meses y 33,3 meses, palbociclib más letrozol y letrozol sólo, respectivamente (HR=0,813 [0,492-1,345,], p=0.42)). Los eventos adversos (EAs) más comunes reportados para la rama palbociclib más letrozol fueron: neutropenia, leucopenia y fatiga. Los resultados en relación al punto final primario, fueron confirmados en el ensayo de fase III PALOMA-2[15], esta vez con un diseño doble ciego. Los resultados de SLP fueron de 24,8 meses y 14,5 meses en las ramas mencionadas favoreciendo significativamente a palbociclib (HR= 0,58 [0,46-0,72]; p < 0,001). Los resultados de SVG no pudieron establecerse debido a que los datos son inmaduros y se espera una cantidad mayor de eventos para poder determinarlo. En ambos estudios el perfil de EAs fue similar. Los EAs de grados 3 y 4 reportados en el ensayo PALOMA-2 de mayor incidencia en la rama palbociclib fueron neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia. Se reportaron 8 casos de neutropenia febril en el grupo palbociclib (1,8%) y ninguno en la rama de letrozol sólo.

Finn y colaboradores presentaron[16] ,en la reunión de ASCO 2017, los resultados del análisis de subgrupos en cuanto a eficacia y seguridad de los pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ Her2- enrolados en el ensayo PALOMA-2, en el que palbociclib más letrozol incrementó la SLP de los pacientes respecto a letrozol más placebo. Los subgrupos analizados fueron: según sitio del

[14] Finn, R.S. et al., 2015. The cyclin-dependent kinase 4 / 6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as fi rst-line treatment of oestrogen receptor-positive , HER2-negative , advanced breast cancer (PALOMA-1 / TRIO-18): a randomised phase 2 stud. Lancet Oncology, 16(1), pp.25–35. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3.

[15] Finn, R.S. et al., 2016. Palbociclib and Letrozol in Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine, pp.1925–1936.

[16] Finn y col (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1039)).

tumor: enfermedad visceral, hígado, pulmón, visceral y ECOG 0/1 ó 2, enfermedad no visceral, sólo hueso; intervalo libre de enfermedad mayor a 12 meses y menor o igual a 12 meses, terapia hormonal previa sí o no, quimioterapia previa sí o no. En todos los subgrupos analizados palbociclib más letrozol incrementó la SLP comparada con placebo más letrozol. Se observó una tendencia mayor en el efecto de palbociclib en los pacientes con patrón metastásico óseo exclusivo (mediana de SLP en meses: No estimable (24,8-No estimable) vs 11,2 (8,2-22,0; HR=0,36 (0,22-0,59); p<0,0001). Los EAs fueron consistentes en todos los subgrupos con los de la población global.

Por último, el grupo de Finn también presentó los resultados finales de SVG del ensayo de fase II y abierto PALOMA 1[17], en el que se evaluó la combinación de palbociclib más letrozol vs placebo más letrozol como 1ra línea en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ Her2-. Al momento del análisis final de SLP, los datos de SVG eran inmaduros. En diciembre de 2016, ocurrieron 116 eventos y se analizó la SVG final del ensayo: en la rama palbociclib más letrozol la mediana de SVG fue de 37,5 meses (95% IC: 31,4-47,8) vs 34,5 meses en la rama placebo más letrozol (95% IC: 27,4-42,6): HR=0,897 (0,623-1,294; p=0,281). Palbociclib mostró una tendencia hacia un aumento de la SVG pero la misma no es estadísticamente significativa.

TABLA DE RESUMEN DE HALLAZGOS 1

Pregunta: ¿Deberia usarse Palbociblib en combinación con letrozol comparado con letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2 - que no recibieron terapia sistémica previa? [a]

Bilbiografía: 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 Finn, Richard S et al. The Lancet Oncology, Volume 16 , Issue 1 , 25 - 35 paloma2

[17] Finn y col (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1001))

Calidad de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	palbociclib en combinación con letrozol	letrozol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	no es serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	235/528 (44.5%)	196/303 (64.7%)	no estimable [c]		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida global												
1	ensayos aleatorios	no es serio [d]	no es serio	no es serio	serio [e]	ninguno	[f]	[f]	**HR 0.897** (0.623 a 1.294)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	399/528 (75.6%)	70/303 (23.1%)	**RR 3.27** (2.65 a 4.00)	**524 más por 1.000** (de 381 más a 693 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neutropenia grado 3-4 [g]												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	340/528 (64.4%)	4/303 (1.3%)	**RR 30.70** (11.53 a 81.70)	**392 más por 1.000** (de 139 más a 1.000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. Las participantes podían haber estado expuestas a un inhibidor de aromatasa, con fines neo o adyuvantes hasta 12 meses previo a la aleatorización.

b. Uno de los ensayos es abierto y no tiene evaluador independiente.

c. HR de ensayos considerados favorecen la SLP para la intervención palbociclib .

d. Ensayo abierto sin revisor central independiente.

e. El resultado incluye de acuerdo al intervalo de confianza , beneficio y perjuicio con la intervención.

f. No está reportado número de eventos (presentado a modo de resumen en reunión de ASCO 2017)

g. La incidencia de neutropenia febril para la intervención palbociclib en uno de los ensayos, fue de 1,8% y en el otro ensayo de 0%.

El resumen presentado en la reunión de ASCO 2017 de Mao y col[18] es una revisión sistemática y metaanálisis que evalúa la incidencia y riesgo de neutropenia con palbociclib en pacientes con cáncer. La incidencia de neutropenia fue significativamente mayor en pacientes con cáncer de mama metastásico vs pacientes con otros tipos de cáncer (RR todos los grados=1,26; p=0,041; RR grado alto= 1,57; p=0,000) que recibieron palbociclib. Asimismo, palbociclib se asoció a un incremento en el riesgo de neutropenia en todos los grados en pacientes con cáncer con un RR de 15,03 (10,17-22,21, p<0,001) comparado al control. Como conclusión se sugiere monitorear a los pacientes que reciben palbociclib, ajustar las dosis, intervalos de tratamiento, y evitar infecciones.

Tun y colaboradores[19], en la misma reunión, presentaron los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis en el que evalúan el riesgo de toxicidad gastrointestinal y hepática en pacientes con cáncer de mama RH+ Her2- que recibieron palbociclib. Como resultado, se observó que el uso de palbociclib incrementa el riesgo de aumento de las enzimas ALT y AST en todos los grados [AST: RR=2,6; p=0,02; ALT: RR=2,82; p=0,01] y grado alto [AST: RR=3,08; p=0,004; ALT: RR=7,2; p<0,0001]. Asimismo, palbociclib se asocia, a un incremento en todos los grados de estomatitis (RR=3,32; p<0,0001), náuseas (RR=1,79; p=0,02) y diarrea (RR=1,59; p<0,0001).

Una publicación[20] derivada del ensayo PALOMA-2, estudió si palbociclib afectaba el intervalo QTc en 125 pacientes del total de la cohorte reclutada, este subestudio no hallo cambios en el intervalo asociado al empleo de palbociclib.

Se hallaron en la búsqueda metanálisis que valoraron la seguridad del uso de inhibidores de CDKs 4/6 con una calidad SIGN adecuada. Uno de ellos evaluó el riesgo de fatiga, alopecia y estomatitis [21] en este grupo de fármacos. En la revisión se seleccionaron finalmente 4 estudios con un total de 2007 pacientes, concluyendo que el riesgo relativo de fatiga fue de 1,34 (IC95% 1,17–1,54, p = 0,0001), de alopecia 2,14 (IC95% 1,23–3,73, p = 0,007) y de estomatitis de 4,87 (IC 95% 2,11–11,24, p = 0,0002).El riesgo relativo para fatiga severa (grado 3-4) también fue estadísticamente significativo para el uso de inhibidores de CDKs 4/6.

En la revisión realizada también se encontró un metaanálisis que valoró los eventos adversos hematológicos [22] . Los autores seleccionaron 6 ensayos y calcularon que el riesgo relativo fue de 11,31 (IC95% 8,06–15,87; p < 0,0001) para todos los grados de leucopenia, de 14,86 (IC95% 11,37–

[18] Mao y col (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e12530))

[19] Tun y colaboradores (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e18284))

[20] Chandrasekar Durairaja, Ana Ruiz-Garcia, Eric R. Gauthierb, Xin Huanga,Dongrui R. Lua, Justin T. Hoffmana, Richard S. Finnd, Anil A. Joye,Johannes Ettlf,Hope S. Rugo, Jenny Zhenga, Keith D. Wilnera and Diane D. Wanga. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cáncer. Anti-Cancer Drugs 2018, 00:000–000. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000589

[21] Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependentkinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Sep;17(9):851-856. doi: 10.1080/14737140.2017.1355242. Epub 2017 Jul 20.

[22] Loay Kassem, Kyrillus S. Shohdy,Shaimaa Lasheen,Omar Abdel-Rahman,Thomas Bachelot. Hematological adverse efects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer https://doi.org/10.1007/s12282-017-0818-4 (2017)

19,41, p < 0,0001) para todos los grado de neutropenia, de 9,04 (IC95% 3,78–21,63; p < 0,0001) para todos los grados de trombocitopenia y de 3,57 (IC95% CI 2,65–4,81; p < 0,0001) para todos los grados de anemia. Los riesgos relativos de grado 3-4 respectivamente fueron: 33,86 (IC95% 14,59–78,57;p < 0,0001), 44 (IC95% 24,72–78,33; p < 0,0001), 5,70 (IC95% 2,03–16,01; p = 0,001 y 2,80 (IC95% 1,45–5,41; p = 0,002). No hubo diferencias significativas en el riesgo de neutropenia febril (3,29; IC95% 0,93–11,57; p = 0,06) en la comparación con el tratamiento endócrino.

Por último un metaanálisis evaluó los eventos adversos gastrointestinales en esta clase de fármacos [23] teniendo en cuenta 4 ensayos con un total de 2007 pacientes. De dicho análisis se concluyó que el riesgo relativo del evento náuseas de todos los grados fue de 1,48 (IC95% 1,12–1,93, p = 0,005), de vómitos 1,74 (IC95% 1,09–2,76, p = 0,02), de pérdida de apetito 1,42 (IC95% 1,07–1,88, p = 0,02) y de diarrea 1,44 (IC95% 1,19-1,74, p = 0,0002). La diferencia del riesgo relativo no fue significativa para estos eventos con severidad grado 3-4.

VALORES Y PREFERENCIAS

Este año se publica otro artículo derivado del ensayo PALOMA-2[24] que registró los resultados reportados por pacientes. Los mismos fueron medidos a nivel basal así como en el día 1 del ciclo 2, del ciclo 3 y luego el día 1 del ciclo 5 en adelante usando los cuestionarios: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)–Breast y Euro-QOL- 5 Dimension (EQ-5D) hasta el 26 de febrero del 2016 con una mediana de seguimiento de 23 meses. Los puntajes basales fueron comprables entre las dos ramas. Una diferencia significativa en cuanto a la mejoría del dolor fue observada en el brazo que utilizó palbociclib. En ambos brazos el deterioro del cuestionario FACT–Breast Total fue significativamente retrasado en aquellos pacientes sin progresión de enfermedad y/o aquellos participantes con respuesta parcial o completa. No se hallaron diferencias en los scores FACT–Breast y EQ-5D index en participantes con o sin neutropenia.

USO DE RECURSOS

NICE [25] publica en diciembre del año 2017, la evaluación de palbociclib en combinación con un inhibidor de aromatasa como primera línea en cáncer de mama metastásico RH positivo Her2 negativo. Concluye que recomienda el uso de la misma dentro de su autorización siempre que la compañía provea un acuerdo confidencial de descuento. Toma en cuenta los ensayos PALOMA-1 y PALOMA-2. No hace referencia en su recomendación si es sobre pacientes pre o postmenopáusicas así como tampoco al tiempo previo desde el tratamiento adyuvante endócrino.

---

[23] Kyrillus S. Shohdy, Shaimaa Lasheen, Loay Kassem and Omar Abdel-Rahman. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Drug Saf 2017, Vol. 8(11) 337–347DOI: 10.1177/2042098617722516

[24] H. S. Rugo, V. Diéras,K. A. Gelmon,R. S. Finn,D. J. Slamon,M. Martin,P. Neven,Y. Shparyk,A. Mori,D. R. Lu,H. Bhattacharyya, C. Huang Bartlett, S. Iyer, S.Johnston, J. Ettl, MD, N. Harbeck. Impact of Palbociclib Plus Letrozole on Patient Reported Health-Related Quality of Life: Results From the PALOMA-2 tral.ann oncol 2018

[25] Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta495

El informe de pCODR [26], recomienda el reintegro de palbociclib con la condición de que la costo-efectividad sea mejorada a un nivel aceptable, ya que al precio presentado, palbociclib combinado con letrozol no es costo-efectivo comparado con letrozol monoterapia en la población considerada. Consideran la evidencia aportada por los ensayos clínicos PALOMA-1 y PALOMA-2, donde se demostró un beneficio significativo de la combinación palbociclib-letrozol en comparación con letrozol monoterapia, en la SLP y las tasas de respuesta objetiva. La toxicidad fue manejable aunque no insignificante con requerimiento de un monitoreo más frecuente.

En la revisión se hallaron evaluaciones económicas con puntos de vista de distintos sistemas de salud. Una es una evaluación de costo efectividad con perspectiva del sistema de salud de U.S.A.[27] teniendo en cuenta el uso palbociblib en combinación con letrozol vs letrozol y su uso en primera línea, así como también el uso del inhibidor de CDKs 4/6 asociado a fulvestrant en pacientes con terapia endócrina previa. Los autores concluyen que el agregado de palbociclib tiene un costo estimado de $768 498 por QALY adicional ganado en el caso de la primera línea y un costo estimado de $918 166 por QALY ganado .El análisis demuestra que el uso de palbociclib tiene un 0% de probabilidad de ser costo efectivo ya sea en primera o segunda línea para un umbral de intención de pago de $100 000 por QALY.

Otra evaluación económica que contempla el agregado de palbociclib a letrozol en la primera línea desde la perspectiva del sistema de salud suizo [28] con un umbral de voluntad de pago de CHF 100.000 por QALY ganado , calculo que la probabilidad de esta combinación sea costo efectiva es de un 19%.

Finalmente se encontró un análisis de costo utilidad canadiense[29] que desarrollo un modelo de simulación con datos de los ensayos PALOMA-1 y PALOMA-2. Comparado con letrozol el agregado de palbociclib provee un adicional de 14,7 QALM con un incremento de costo de $161.508. Con la presunción de voluntad de pago de $4167/QALM, la probabilidad de que palbociclib en este caso sea costo efectivo es 0%.

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN [30] (4.2017) recomienda, con categoría 1, el uso de palbociclib como primera línea, asociado a un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama

[26] pCODR Expert Review Committee, 2016. Palbociclib - Pan Canadian Oncology Drug Review.

[27] H. Mamiya R. K. Tahara S. M. Tolaney N. K. Choudhry M. Najafzadeh. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer.Annals of Oncology, Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages1825–1831,https://doi.org/10.1093/annonc/mdx201

[28] K. Matter-Walstra , M. Schwenkglenks, K. J. Dedes. Cost-effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole alone as a first-line treatment in women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Revised results for the Swiss health care setting. Breast Cancer Res Treat (2017) 163:635 DOI 10.1007/s10549-017-4209-5

[29] J. Raphael , J. Helou , K.I. Pritchard , D.M. Naimark. Palbociclib in hormone receptor positive advanced breast cancer: A cost-utility analysis. European Journal of Cancer 85 (2017) 146e154

[30] Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

metastásico que no recibieron terapia endócrina dentro del año y sin crisis visceral. En pacientes con terapia endócrina dentro del año sugiere considerar el agregado de inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas 4/6 a la terapia endócrina y agregar ablación ovárica en las mujeres premenopáusicas. En aquellas pacientes premenopáusicas que no han recibido terapia endócrina dentro del año sugiere considerar el agregado de inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas 4/6 asociados a terapia endócrina con ablación ovárica.

La guía de ESMO [31] para cáncer de mama avanzado, ubica a la combinación de palbociclib con un inhibidor de aromatasa en primera línea para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo Her2 negativo, exceptuando aquellas pacientes con finalización menor a 12 meses de un inhibidor de aromatasa adyuvante, como una de las opciones de tratamiento preferidas en la actualidad, cuando esté disponible. El nivel de evidencia es de categoría 1A y considera los resultados del ensayo PALOMA 1, confirmados posteriormente en el ensayo de fase III, PALOMA 2, en donde la combinación proporcionó una mejora significativa en la SLP (10 meses) con un perfil de toxicidad aceptable. Sin embargo, su aprobación/reintegro en los distintos países depende de su costo, lo cual es de crucial importancia para su implementación en la práctica clínica.

En la guía de American Society of Clinical Oncology[32] el panel realizó recomendaciones para el tratamiento de cáncer de mama metastásico RH positivo, basándose en una revisión sistemática de la bibliografía. Para mujeres postmenopáusicas, palbociclib puede sumarse a primera línea con un IA.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 2)

Palbociclib fue evaluado en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama avanzado RH positivo Her2 negativo que recayeron o progresaron durante terapia endócrina previa en comparación con fulvestrant y placebo en el ensayo de fase III aleatorizado PALOMA-3 [33].

El punto final primario fue SLP, cuyos resultados luego del análisis final fueron: 9,5 meses vs. 4,6 meses, palbociclib vs. control (HR= 0,46 (0,36-0,59), p < 0,0001). En el análisis de subgrupos, los

[31] F. Cardoso, A. Costa , E. Senkus , M. Aapro , F. Andre´ , C. H. Barrios , J. Bergh , G. Bhattacharyya , L. Biganzoli , M. J. Cardoso, L. Carey,y col. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)Annals of Oncology 28: 16–33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016. E-update : **3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines For Advanced Breast Cancer (ABC 3)**. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. Ann Oncol 2017; 28: 16-33.

[32] Rugo, H.S. et al., 2016. Endocrine Therapy for Hormone Receptor – Positive Metastatic Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology Guideline. Journal of Clinical Oncology, 34(25).

[33] Cristofanilli, M. et al., 2016. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive , HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): fi nal analysis of the multicentre , double-blind . Lancet Oncology, 17(4), pp.425–439. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Turner, N. et al., 2015. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. new england journal of medicine, pp.209–219.

resultaron fueron consistentes con la población total y en particular, no se hallaron diferencias significativas en la respuesta de los distintos subgrupos definidos por los factores de estratificación (presencia o ausencia de metástasis visceral, estadio menopáusico al entrar al estudio - postmenopáusia vs pre- y perimenopáusica, y sensibilidad a terapia endócrina previa). Al momento del análisis final, y con una mediana de seguimiento de 8,9 meses, los datos de SVG (punto final secundario) eran inmaduros para extraer conclusiones. La respuesta objetiva y la tasa de beneficio clínico mejoraron significativamente en el grupo que recibió palbociclib respecto a placebo.

En relación a los EAs, fueron más frecuentes los EAs hematológicos en la rama palbociclib en todos los grados (neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia) y en grados 3 y 4 (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia). Los casos de neutropenia febril fueron poco frecuentes en ambas ramas (3 vs 1 pacientes, palbociclib vs placebo). La incidencia de infecciones (mayoritariamente grados 1 y 2), fatiga, nausea, alopecia, rash y estomatitis fueron más comunes en la rama palbociclib. Por otra parte, la incidencia de EA serios fue de 13% y 17%, en las ramas palbociclib y placebo, respectivamente.

En el análisis de seguridad de este ensayo publicado por Verma S. y colaboradores[34], se reporta una incidencia de EAs de todos los grados de 99% vs 90% para las ramas palbociclib vs placebo, y de un 73% vs 22% de EAs grados 3/4, respectivamente. La diferencia de riesgos en toxicidad, fue mayor para los EAs hematológicos que para los no hematológicos, siendo significativa la diferencia en la incidencia de los EAs (todos los grados) en la rama palbociclib respecto a placebo para: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, alopecia, rash, incidencia de infecciones (mayormente grados 1 y 2) y fatiga. Por otra parte, la interrupción del tratamiento debido a AEs fue de 4% vs 2%, palbociclib vs placebo. Según este análisis, no hubo diferencia en la eficacia del tratamiento en los pacientes tratados con palbociclib a pesar de las reducciones o interrupciones de dosis en comparación con aquellos en los que no hubo modificación de la dosis.

El resumen presentado en la reunión de ASCO 2017 de Mao y col[35] es una revisión sistemática y metaanálisis que evalúa la incidencia y riesgo de neutropenia con palbociclib en pacientes con cáncer. La incidencia de neutropenia fue significativamente mayor en pacientes con cáncer de mama metastásico vs. pacientes con otros tipos de cáncer (RR todos los grados=1,26; p=0,041; RR grado alto= 1,57; p=0,000) que recibieron palbociclib. Asimismo, palbociclib se asoció a un incremento en el riesgo de neutropenia en todos los grados en pacientes con cáncer con un RR de 15,03 (10,17-22,21, p<0,001) comparado al control. Como conclusión se sugiere monitorear a los pacientes que reciben palbociclib, ajustar las dosis, intervalos de tratamiento, y evitar infecciones.

[34]Verma, S., Bartlett, C. & Schenell, P., 2016. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive / HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer : Detailed Safety Analysis From a Multicenter , Randomized , Placebo-Controlled , Phase III Study (PALOMA-3). The Oncologist, pp.1165–1175.

[35] Mao y col (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e12530))

TABLA DE RESUMEN DE HALLAZGOS 2

Pregunta: ¿Deberia usarse Palbociclib en combinación con fulvestrant comparado con fulvestrant en mujeres con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- que recayeron o progresaron luego de terapia endócrina?

Bilbiografía: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial Cristofanilli, Massimo et al. The Lancet Oncology , Volume 17 , Issue 4 , 425 - 439

Calidad de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	palbociclib en combinación con fulvestrant	fulvestrant	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 5.6 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	145/347 (41.8%)	114/174 (65.5%)	**HR 0.42** (0.32 a 0.56)	**295 menos por 1.000** (de 206 menos a 366 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida Global - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	239/345 (69.3%)	31/172 (18.0%)	**RR 3.844** (2.770 a 5.330)	**513 más por 1.000** (de 319 más a 780 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neutropenia grado 3-4 [a]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	214/345 (62.0%)	1/172 (0.6%)	**RR 107.0** (15.0 a 754.4)	**616 más por 1.000** (de 81 más a 1.000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. Neutropenia febril sucedió en 3 participantes de la rama experimental y en uno de la rama control.

Tun y colaboradores[36] , en la misma reunión, presentaron los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis en el que evalúan el riesgo de toxicidad gastrointestinal y hepática en pacientes con cáncer de mama RH+ Her2- que recibieron palbociclib. Como resultado, se observó que el uso de palbociclib incrementa el riesgo de aumento de las enzimas ALT y AST en todos los grados [AST: RR=2,6; p=0,02; ALT: RR=2,82; p=0,01] y grado alto [AST: RR=3,08; p=0,004; ALT: RR=7,2; p<0,0001]. Asimismo, palbociclib se asocia, a un incremento en todos los grados de estomatitis (RR=3,32; p<0,0001), nausea (RR=1,79; p=0,02) y diarrea (RR=1,59; p<0,0001).

Se hallaron en la búsqueda metanálisis que valoraron la seguridad del uso de inhibidores de CDKs 4/6 con una calidad SIGN adecuada. Uno de ellos evaluó el riesgo de fatiga, alopecia y estomatitis [37] en este grupo de fármacos. En la revisión se seleccionaron finalmente 4 estudios con un total de 2007 pacientes, concluyendo que el riesgo relativo de fatiga fue de 1,34 (IC95% 1,17–1,54, p = 0,0001), de alopecia 2,14 (IC95% 1,23–3,73, p = 0,007) y de estomatitis de 4,87 (IC 95% 2,11–11,24, p = 0,0002).El riesgo relativo para fatiga severa (grado 3-4) también fue estadísticamente significativo para el uso de inhibidores de CDKs 4/6.

En la revisión realizada también se encontró un metaanálisis que valoró los eventos adversos hematológicos [38] . Los autores seleccionaron 6 ensayos y calcularon que el riesgo relativo fue de 11,31 (IC95% 8,06–15,87; p < 0,0001) para todos los grados de leucopenia, de 14,86 (IC95% 11,37–19,41, p < 0,0001) para todos los grado de neutropenia, de 9,04 (IC95% 3,78–21,63; p < 0,0001) para todos los grados de trombocitopenia y de 3,57 (IC95% CI 2,65–4,81; p < 0,0001) para todos los grados de anemia. Los riesgos relativos de grado 3-4 respectivamente fueron: 33,86 (IC95% 14,59–78,57;p < 0,0001), 44 (IC95% 24,72–78,33; p < 0,0001), 5,70 (IC95% 2,03–16,01; p = 0,001 y 2,80 (IC95% 1,45–5,41; p = 0,002). No hubo diferencias significativas en el riesgo de neutropenia febril (3, 29 ; IC95% 0,93–11,57; p = 0,06) en la comparación con el tratamiento endócrino.

[36] Tun y colaboradores (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e18284))

[37] Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependentkinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Sep;17(9):851-856. doi: 10.1080/14737140.2017.1355242. Epub 2017 Jul 20.

[38] Loay Kassem, Kyrillus S. Shohdy,Shaimaa Lasheen,Omar Abdel-Rahman,Thomas Bachelot. Hematological adverse efects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer https://doi.org/10.1007/s12282-017-0818-4 (2017)

Por último un metaanálisis evaluó los eventos adversos gastrointestinales en esta clase de fármacos [39] teniendo en cuenta 4 ensayos con un total de 2007 pacientes. De dicho análisis se concluyó que el riesgo relativo del evento náuseas de todos los grados fue de 1,48 (IC95% 1,12–1,93, p = 0,005), de vómitos 1,74 (IC95% 1,09–2,76, p = 0,02), de pérdida de apetito 1,42 (IC95% 1,07–1,88, p = 0,02) y de diarrea 1,44 (IC95% 1,19-1,74, p = 0,0002). La diferencia del riesgo relativo no fue significativa para estos eventos con severidad grado 3-4.

VALORES Y PREFERENCIAS

En relación a los resultados de este ensayo clínico, Harbeck N. y colaboradores[40] analizaron los reportes de pacientes respecto a la calidad de vida. Los pacientes completaron cuestionarios sobre calidad de vida global, actividad y síntomas. Hubo una diferencia significativa en el cambio global en calidad de vida respecto a la condición inicial en ambas ramas que favoreció a palbociclib (66,1 [95% IC: 64,5-67,7] vs. 63,0 [95% IC: 60,0-65,3]; p=0,0313). En la rama palbociclib, se registró una demora significativa en el deterioro de la calidad de vida respecto a la rama placebo (HR=0,641; 95%IC: 0,451-0,910, p=0,0065). En relación a los síntomas, se observó una disminución significativa en el dolor respecto de la condición inicial en el grupo de pacientes que recibió palbociclib (-3,3 [95% IC: -5,1 a -5,5] vs. 2,0 [95% IC: -0,6 a 4,6]; p=0,0011), así como un deterioro significativamente menor respecto al inicio para los síntomas náusea/vómitos (1,7 [95% IC: 0,4-3,0] vs. 4,2[95% IC: 2,3- 6,1]; p=0,0369). Por otra parte, la mediana estimada de tiempo al deterioro (TAD) en dolor fue de 8 meses (5,6-NE) para palbociclib y 2,8 meses (2,3-5,4) para la rama placebo. El tratamiento de palbociclib con fulvestrant demoró significativamente el TAD en síntomas de dolor vs placebo con fulvestrant [HR: 0,642 (0,487-0,846); p< 0.001].

USO DE RECURSOS

NICE no hace referencia a la combinación con fulvestrant ya que fue suspendida la valoración por la compañía.

En la revisión se hallaron evaluaciones económicas con puntos de vista de distintos sistemas de salud. Una es una evaluación de costo efectividad con perspectiva del sistema de salud de U.S.A.[41] teniendo en cuenta el uso palbociblib en combinación con letrozol vs letrozol y su uso en primera línea, así como también el uso del inhibidor de CDKs 4/6 asociado a fulvestrant en pacientes con terapia endócrina previa. Los autores concluyen que el agregado de palbociclib tiene un costo

[39] Kyrillus S. Shohdy, Shaimaa Lasheen, Loay Kassem and Omar Abdel-Rahman. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Drug Saf 2017, Vol. 8(11) 337–347DOI: 10.1177/2042098617722516

[40] Harbeck, N. et al., 2016. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive , HER2- negative metastatic breast cancer : patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Annals of Oncology, pp.2353–2360.

[41] H. Mamiya R. K. Tahara S. M. Tolaney N. K. Choudhry M. Najafzadeh. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer.Annals of Oncology, Volume 28, Issue 8, 1 August 2017, Pages1825–1831,https://doi.org/10.1093/annonc/mdx201

estimado de $768 498 por QALY adicional ganado en el caso de la primera línea y un costo estimado de $918 166 por QALY ganado .El análisis demuestra que el uso de palbociclib tiene un 0% de probabilidad de ser costo efectivo ya sea en primera o segunda línea para un umbral de intención de pago de $100 000 por QALY.

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN [42] (4.2017) ,en cuanto a pacientes con cáncer de mama metastásico que han progresado a una terapia endócrina recomienda palbociclib en combinación con fulvestrant con categoría 1 en mujeres pre o postmenopáusicas.

En la guía de ESMO [43] , la combinación de palbociclib y fulvestrant luego de la primera línea en mujeres pre, peri- y postmenopáusicas, es considerada una opción de tratamiento cuando esté disponible. El nivel de evidencia es de categoría 1A, y considera los resultados del ensayo PALOMA-3 en el que la combinación proporcionó una mejora significativa en la SLP (~5 meses) así como una mejora en la calidad de vida. Para las pacientes pre/peri-menopáusicas, debe usarse también un agonista de LHRH.

En la guía de American Society of Clinical Oncology[44] el panel realizó recomendaciones para el tratamiento de cáncer de mama metastásico RH positivo, basándose en una revisión sistemática de la bibliografía. Como segunda línea, el panel recomienda o bien palbociclib con fulvestrant, o exemestane con everolimus, o puede también ser considerada como opción terapia hormonal con un único agente.

[42] Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

[43] F. Cardoso, A. Costa , E. Senkus , M. Aapro , F. Andre´ , C. H. Barrios , J. Bergh , G. Bhattacharyya , L. Biganzoli , M. J. Cardoso, L. Carey y col. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)Annals of Oncology 28: 16–33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016. E-update : 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines For Advanced Breast Cancer (ABC 3). Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. Ann Oncol 2017; 28: 16-33.

[44] Rugo, H.S. et al., 2016. Endocrine Therapy for Hormone Receptor – Positive Metastatic Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 34(25).

RIBOCICLIB

TECNOLOGÍA

La ciclina D1 y las ciclinas dependendientes de quinasas (CDKs) 4 y 6 forman parte de múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDKs 4/6, Ribociclib, de administración oral, reduce la proliferación celular bloqueando la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular al inhibir la fosforilación de la proteína del retinoblastoma.

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla Resumen de hallazgos 3)

Ribociclib fue evaluado en combinación con letrozol en mujeres post menopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivos y HER2 negativo sin tratamiento previo y ECOG hasta 1 [45]. Este ensayo multicéntrico, de fase 3, doble ciego y controlado con placebo, aleatorizó 334 pacientes a recibir la combinación con ribociclib y a otras 344 a recibir letrozol con placebo, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable, sin aceptar entrecruzamiento. Se excluyeron pacientes con metástasis en SNC y cáncer de mama inflamatorio.

La terapia con inhibidores de aromatasa con fines de neo o adyuvancia fue permitida si la sobrevida libre de enfermedad fue mayor a 12 meses desde el reclutamiento.

El punto final primario fue SLP y los secundarios fueron SVG, TRO, tasa de beneficio clínico, seguridad y calidad de vida.

La publicación reporta datos de SLP interinos, preespecificados, con una mediana de seguimiento de 15,3 meses. La mediana de SLP fue de 14,7 meses para la rama control mientras que no fue alcanzada para la rama experimental, con un HR de 0,56 (IC95% 0,43-0,72; p = 3,29×10−6).La tasa de SLP a 12 y 18 meses fue de60,9 % y 42,2% enrama control vs 72,8% y 63% en rama experimental respectivamente. El beneficio se observó para todos los subgrupos analizados siendo respaldados por el análisis del comité revisor independiente. La TRO fue mayor en la rama que empleó ribocilib (40,7% vs 27,5%; p<0,001). También fue favorecido el beneficio clínico en el grupo que recibió ribociclib (79,6% vs 72,8%; p=0,02). La SVG no está madura al momento del cierre de datos para esta publicación.

[45] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. Epub 2016 Oct 7. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709 . PMID:27717303

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 3

Pregunta: ¿Debería usarse Ribociclib en combinación con letrozol comparado con letrozol en en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- que no recibieron terapia sistémica previa?

Bilbiografía: Gabriel N. Hortobagyi, M.D., Salomon M. Stemmer, M.D., Howard A. Burris, M.D., Yoon-Sim Yap, M.D., Gabe S. Sonke, M.D., Ph.D., Shani Paluch-Shimon, M.D., Mario Campone, M.D., Ph.D., Kimberly L. Blackwell, M.D., Fabrice André, M.D., Ph.D., Eric P. Winer, M.D., Wolfgang Janni, M.D., Ph.D., Sunil Verma, M.D., Pierfranco Conte, M.D., Ph.D., Carlos L. Arteaga, M.D., David A. Cameron, M.D., Katarina Petrakova, M.D., Ph.D., Lowell L. Hart, M.D., Cristian Villanueva, M.D., Arlene Chan, M.D., Erik Jakobsen, M.D., M.P.H., et al.Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast CancerNovember 3, 2016 N Engl J Med 2016; 375:1738-1748 DOI: 10.1056/NEJMoa1609709

Calidad de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ribociclib en combinación con letrozol	letrozol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 15.3 meses)[a]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	89/334 (26.6%)	146/334 (43.7%)	**HR 0.56** (0.43 a 0.72)	**162 menos por 1.000** (de 98 menos a 218 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida global - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	271/334 (81.1%)	108/330 (32.7%)	**RR 2.50** (2.10 a 2.92)	**491 más por 1.000** (de 360 más a 628 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Nuetropenia grado 3-4 [bc]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	198/334 (59.3%)	3/330 (0.9%)	**RR 65.2** (21.0 a 202.0)	**584 más por 1.000** (de 182 más a 1.000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. análisis interino planificado a los 211 eventos.

b. Neutropenia fue el evento adverso mas frecuente que generó la discontinuación de ribociclib (n:104) .

c. Cinco pacientes de la rama ribociclib presentaron neutropenia febril vs ningún paciente de la rama control .

En cuanto a la seguridad los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (59,3% ribociclib y 0, 9% placebo), leucopenia (21% y 0,6%), hipertensión (9,9% y 10,9%), incremento de alanina aminotransferasa (9,3% and 1,2%), linfopenia (6,9% y 0,9%) e incremento de aspartato aminotransferasa (5,7% y1,2%). Neutropenia febril sucedió en 5 pacientes de la rama ribociclib (1,5%) y en ningún participante de la rama placebo.

Se registraron eventos adversos serios en 71 pacientes (21,3%) del grupo ribociclib y en 39 (11,8%) del grupo placebo. De estos 25 (7,5%) en la rama ribociclib y 5 (1,5%) de la rama placebo fueron relacionados con las drogas empleadas.

Hubo 4 muertes (0,9%) en el grupo ribociclib y 1 (0.3%) en el grupo placebo durante el tratamiento. Un paciente en cada grupo falleció debido a progresión de enfermedad. Los 2 restantes del grupo ribociclib fueron debido a muerte súbita y a causa desconocida. El motivo de la muerte súbita fue considerada asociada a ribociclib y sucedió en día 11 del ciclo 2 en asociación con hipokalemia grado 3 con prolongación grado 2 del intervalo QT , el participante ingirió medicación concomitante no permitida (metadona). La muerte de causa desconocida no fue relacionada al uso de ribociclib.

En la reunión de ASCO del año 2017, se reportaron datos con 11 meses más de seguimiento [46]con una mediana de seguimiento de 26,4 meses. La tasa de SLP a 24 meses fue de 35,9% para el grupo control y de 54,75 para el grupo experimental. Los datos para SVG aún se encontraban inmaduros al momento del reporte (HR 0, 746; IC95% 0,517–1,078; p= 0,059).

Una publicación derivada de este ensayo [47] valoró el resultado en pacientes mayores de 65 años. Este fue un análisis preespecificado en el plan estadístico inicial. En este subgrupo persistió el beneficio en SLP (HR 0,608, IC 95% 0,394–0,937) y TRO sin cambios en el perfil de seguridad en comparación con la población total del estudio. No hubo diferencia en efecto del tratamiento entre jovenes y mayores de 65 años (test de interacción p = 0,589).

[46] Gabriel N. Hortobagyi, Salomon M. Stemmer, Howard A. Burris, Yoon Sim Yap, Gabe S. Sonke, Shani Paluch-Shimon, Mario Campone, Katarina Petrakova, Kimberly L. Blackwell, Eric P. Winer, Wolfgang Janni, Sunil Verma, Pier Franco Conte, Carlos L. Arteaga, David A. Cameron, Fengjuan Xuan, Michelle Kristine Miller, Caroline Germa, Samit Hirawat, Joyce O'Shaughnessy.u pdated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–), advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1038)

[47] Sonke GS, Hart LL Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, Villanueva C, Jakobsen E, Alba E, Wist E, Favret AM, Bachelot T, Hegg R, Wheatley-Price P, Souami F, Sutradhar S, Miller M, Germa C, Burris HA. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial.

Breast Cancer Res Treat. 2017 Oct 22. doi: 10.1007/s10549-017-4523-y. [Epub ahead of print]

Otro subanálisis [48]de este ensayo observó el subgrupo con cáncer de mama metastásico de novo (preespecficado) que correspondía a 227 (34%) pacientes de la cohorte total (n= 114 ribociclib + letrozol vs n=113 letrozol+placebo) .La mediana de SLP no fue alcanzada en la rama experimental y fue de 16,4 meses en la rama control con un HR de 0,45 (IC95% 0,27-0,75) sin diferencias en la frecuencia y patrón de eventos adversos que la cohorte total del estudio.

Se hallaron en la búsqueda metanálisis que valoraron la seguridad del uso de inhibidores de CDKs 4/6 con una calidad SIGN adecuada. Uno de ellos evaluó el riesgo de fatiga, alopecia y estomatitis [49] en este grupo de fármacos. En la revisión se seleccionaron finalmente 4 estudios con un total de 2007 pacientes, concluyendo que el riesgo relativo de fatiga fue de 1,34 (IC95% 1,17–1,54, p = 0,0001), de alopecia 2,14 (IC95% 1,23–3,73, p = 0,007) y de estomatitis de 4,87 (IC 95% 2,11–11,24, p = 0,0002).El riesgo relativo para fatiga severa (grado 3-4) también fue estadísticamente significativo para el uso de inhibidores de CDKs 4/6.

En la revisión realizada también se encontró un metaanálisis que valoró los eventos adversos hematológicos [50] . Los autores seleccionaron 6 ensayos y calcularon que el riesgo relativo fue de 11,31 (IC95% 8,06–15,87; p < 0,0001) para todos los grados de leucopenia, de 14,86 (IC95% 11,37–19,41, p < 0,0001) para todos los grado de neutropenia, de 9,04 (IC95% 3,78–21,63; p < 0,0001) para todos los grados de trombocitopenia y de 3,57 (IC95% CI 2,65–4,81; p < 0,0001) para todos los grados de anemia. Los riesgos relativos de grado 3-4 respectivamente fueron: 33,86 (IC95% 14,59–78,57;p < 0,0001), 44 (IC95% 24,72–78,33; p < 0,0001), 5,70 (IC95% 2,03–16,01; p = 0,001 y 2,80 (IC95% 1,45–5,41; p = 0,002). No hubo diferencias significativas en el riesgo de neutropenia febril (3,29 ; IC95% 0,93–11,57; p = 0,06) en la comparación con el tratamiento endócrino.

Por último un metaanálisis evaluó los eventos adversos gastrointestinales en esta clase de fármacos [51] teniendo en cuenta 4 ensayos con un total de 2007 pacientes. De dicho análisis se concluyó que el riesgo relativo del evento náuseas de todos los grados fue de 1,48 (IC95% 1,12–1,93, p = 0,005), de vómitos 1,74 (IC95% 1,09–2,76, p = 0,02), de pérdida de apetito 1,42 (IC95% 1,07–1,88, p = 0,02) y de diarrea 1,44 (IC95% 1,19-1,74, p = 0,0002). La diferencia del riesgo relativo no fue significativa para estos eventos con severidad grado 3-4.

---

[48] O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Hart LL, Villanueva C, Jakobsen E, Beck JT, Lindquist D, Souami F, Mondal S, Germa C, Hortobagyi GN. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov 21. doi:10.1007/s10549-017-4518-8. [Epub ahead of print]

[49] Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependentkinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Sep;17(9):851-856. doi: 10.1080/14737140.2017.1355242. Epub 2017 Jul 20.

[50] Loay Kassem, Kyrillus S. Shohdy,Shaimaa Lasheen,Omar Abdel-Rahman,Thomas Bachelot. Hematological adverse efects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer https://doi.org/10.1007/s12282-017-0818-4 (2017)

[51] Kyrillus S. Shohdy, Shaimaa Lasheen, Loay Kassem and Omar Abdel-Rahman. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Drug Saf 2017, Vol. 8(11) 337–347DOI: 10.1177/2042098617722516

VALORES Y PREFERENCIAS

Verna S. y col [52] reportan el análisis de calidad de vida de este ensayo. Los autores no hallan diferencias estadísticas o clínicamente significativas para síntomas claves usando el cuestionario EORTC QLQ-C30, incluyendo fatiga, náuseas y vómitos. Concluyen que hubo una relevancia clínica en la mejoría del dolor en el grupo que utilizó ribociclib.

USO DE RECURSOS

NICE [53] publica, en diciembre del 2017, la evaluación de ribociclib en combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ y Her2- como terapia inicial. En su análisis toma en cuenta el ensayo de Hortobagyi G y col (2016) para finalmente recomendar el uso de ribociclib para esta indicación siempre que la compañía provea un descuento confidencial.

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN [54] (v 4.2017)recomienda, con categoría 1, el uso de ribociclib asociado a un inhibidor de aromatasa en mujeres postmenopáusicas que no recibieron terapia endócrina dentro del año y sin crisis visceral. En pacientes con terapia endócrina dentro del año sugiere considerar el agregado de inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas 4/6 a la terapia endócrina y agregar ablación ovárica en las mujeres premenopáusicas. En aquellas pacientes premenopáusicas que no han recibido terapia endócrina dentro del año sugiere considerar el agregado de inhibidores de ciclinas dependientes de quinasas 4/6 asociados a terapia endócrina con ablación ovárica.

La guía de ESMO [55] , en su actualización correspondiente a noviembre del 2017, propone un algoritmo terapéutico con la combinación de un inhibidor de aromatasa con inhibidores de ciclinas dependiente de quinasas 4/6 en pacientes postmenopáusicas como primera línea en aquellos casos donde hayan pasado más de 12 meses desde el uso de un inhibidor de aromatasa. No aclara la fuerza y el grado de esta recomendación y en el algoritmo no la distingue por sobre otras opciones.

---

[52] Sunil Verma, Joyce O'Shaughnessy, Howard A. Burris, Mario Campone, Emilio Alba, David Chandiwana, Stephanie Manson, Santosh C. Sutradhar, Mauricio Monaco, Wolfgang Janni; Tom Baker. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + letrozole: Results from MONALEESA-2. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1020)

[53] Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta496

[54] Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

[55] F. Cardoso, A. Costa , E. Senkus , M. Aapro , F. Andre´ , C. H. Barrios , J. Bergh , G. Bhattacharyya , L. Biganzoli , M. J. Cardoso, L. Carey,y col. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)Annals of Oncology 28: 16–33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016. E-update : 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 3), Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. Ann Oncol 2017; 28: 16-33.

Recomendación Inhibidores CDK4/6 en Primera Línea

Se sugiere el uso de iCDK4/6 como tratamiento de primera línea asociado a un IA en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable que no han recibido una terapia sistémica previa o no han recibido tratamiento neo/adyuvante dentro de los 12 meses (incluyendo un IA) sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Recomendación Palbociclib Fulvestrant en Segunda Línea

Se sugiere el uso de Palbociclib en combinación con Fulvestrant como tratamiento de segunda línea en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable que han recibido una terapia sistémica previa con IA sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Alta.

EVEROLIMUS

TECNOLOGÍA

Everolimus es un inhibidor selectivo del mTOR, una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad desregulada está implicada en diferentes tipos de cánceres. Se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC 1). La inhibición de la vía de señales mTORC 1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucolisis.Se cree que S6K1 fosforila el dominio de activación 1 del receptor estrogénico, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor, es un potente inhibidor del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicolisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla Resumen de hallazgos 4)

Un estudio de fase II (TAMRAD) [56] que comparó everolimus más tamoxifeno versus tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2 -, resistentes a un inhibidor de aromatasa, hubo una diferencia significativa en la tasa de beneficio clínico (punto final primario) a favor de la combinación (61% versus 42%, p=0,045), como así también en la SVG y en el TTP (puntos finales secundarios).

En el ensayo de fase III BOLERO-2 [57], everolimus más exemestano en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+ Her2 -n, recaídas o progresadas a un inhibidor de aromatasa no esteroideo, mejoró significativamente la SLP en aproximadamente 5 meses con respecto a la rama control (placebo más exemestano), resultados que motivaron su aprobación en el tratamiento de este grupo de pacientes. Los datos de SVG no demostraron diferencias significativas entre las ramas (p= 0,14).

[56] Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 2012; 30:2718-2724.

[57] Baselga J, Campone M, Piccart M, BurrisIII HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(6):520-9

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 4

Pregunta: ¿Deberia usarse Everolimus en combinación con exemestano comparado con exemestano en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ Her2- recaídas o progresadas a un inhibidor de aromatasa no esteroideo? [a]

Bilbiografía: Baselga J, Campone M, Piccart M, BurrisIII HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(6):520-9

Calidad de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	everolimus en combinación con exemestano	exemestano	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 39.3 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	267/485 (55.1%)	143/239 (59.8%)	**HR 0.89** (0.73 a 1.10)	**42 menos por 1.000** (de 35 más a 112 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresion (seguimiento: mediana 17.7 meses)												
1	ensayos aleatorios [c]	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	188/485 (38.8%)	132/239 (55.2%)	**HR 0.38** (0.31 a 0.48)	**289 menos por 1.000** (de 232 menos a 332 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos G3/4 (seguimiento: mediana 39.3 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	266/482 (55.2%)	70/238 (29.4%)	**RR 1.876** (1.500 a 2.300)	**258 más por 1.000** (de 147 más a 382 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. Pacientes refractarias a tratamiento previo con IA no esteroideo (definido como recaída durante el tratamiento adyuvante o dentro de los 12 meses de finalizado el mismo o bien como progresión durante el tratamiento o dentro del mes de finalizado el mismo en caso de enfermedad avanzada).

b. El resultado incluye de acuerdo al intervalo de confianza, beneficio y perjuicio con la intervención.

c. Para el desenlace SLP, se utilizaron datos reportados por el Comité revisor central independiente. El análisis final de SLP se efectuo a los 510 eventos de los 528 planificados.

VALORES Y PREFERENCIAS

Burris H.y col[58] publican utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 la evaluación de la calidad de vida del ensayo de Baselga y col (2012). Los mismos se realizaron al inicio del estudio y luego cada 6 semanas hasta progresión de enfermedad y/o discontinuación del tratamiento con una mediana de seguimiento de 18 meses. Se consideró un evento de deterioro a un descenso del 5% en la calidad de vida con respecto al valor basal y se definió al tiempo hasta el deterioro definitivo (TDD) en la puntuación de su estado de salud global a una disminución del 5% de la calidad de vida respecto al valor basal, sin aumento posterior por encima de este umbral.

El score basal respecto al estado de salud global fue similar entre ambos tratamientos (64,7 vs 65,3). La mediana de TDD en calidad de vida fue de 8,3 meses con la rama experimental y de 5,8 meses con la rama control (HR 0,74; p=0,0084).

Campone M. y col[59] también publican datos de calidad de vida del mismo ensayo. Utilizan el cuestionario EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23 para evaluar la calidad de vida, al inicio del estudio y luego cada 6 semanas hasta progresión de enfermedad y/o discontinuación del tratamiento con una mediana de seguimiento de 18 meses. El análisis de modelos mixtos lineales no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las ramas.

USO DE RECURSOS

Las diferencias de la versión actual de NICE[60] con la evaluación previa son la consideración del análisis de costo efectividad usando el esquema de acceso al paciente que provee everolimus a menor costo y los nuevos datos de SVG aportados con una mediana de seguimiento de 39,3 meses , donde 56,6 % de la cohorte fallecida a diferencia de la aplicación previa que tenía una mediana de seguimiento de 16 meses con un 25,1% de la cohorte fallecida, registrando un cambio en el HR de 0,77 a 0,89.

El comité no consideró que everolimus cumpla criterios para terapia prolongadora de vida en la fase de fin de vida, concluyendo que exemestane está recomendado dentro de su autorización para la venta como una opción para el tratamiento de cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, en mujeres posmenopáusicas sin crisis visceral que hayan

[58] Burris H, Lebrum F, Rugo H, Beck T. Health-Related Quality of Patients with Advanced Breast Cancer Treated with Everolimus Plus Exemestane versus Placebo Plus Exemestane in the Phase 3, Randomized, Controlled, Bolero-2 Trial. Cancer 2013;119:1908-15

[59] Campone M, Thaddeus Beck J, Gnant M, Neven P, Pritchard K, 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. Current Medical Reasearch & Opinion. Vol 29,N°11,2013,1463-1473.

[60] Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta421.Diciembre 2016

recurrido o progresado luego de un inhibidor de aromatasa no esteroideo, si la compañía provee un descuento (confidencial) acordado con el esquema de acceso al paciente.

Un análisis de costo efectividad [61] con modelo de Markov, horizonte a qo años que solo utiliza costos directos y desde la perspectiva del sistema de salud de U.S.A determinó que la combinación de everolimus exemestane en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos con progresión luego de inhibidores de aromatasa no esteroideos fue asociada con 1,99 QALYs y un total de costos directos de $258.648 en 10 años. El incremento de costo per QALY de la combinación fue de $139.740 comparado con exemestane, de $157.749 comparado con fulvestrant y de $115.624 comparado con tamoxifeno. Los autores, pertenecientes a la empresa que comercia everolimus, concluyen que teniendo en cuenta la evaluación económica de otras terapias nuevas para cáncer de mama esta combinación podría ser costo efectiva.

ACEPTABILIDAD

La guía de NCCN V4.2017 [62] recomienda con categoría 2A el uso de everolimus con exemestane en mujeres postmenopáusicas que cumplan con los criterios del ensayo BOLERO-2. Agrega también que se podría combinar con tamoxifeno o fulvestrant pero no cita referencias bibliográficas que justifiquen la recomendación.

La guía de ESMO [63] recomienda, con categoría 1B, la adición de everolimus a un inhibidor de aromatasa como una opción válida para algunas mujeres postmenopáusicas con progresión de enfermedad luego del uso de un inhibidor de aromatasa no esteroideo por prolongar la SLP sin modificar la SVG. También sugiere con categoría 2B la combinación de everolimus con tamoxifeno.

RECOMENDACIÓN EXEMESTANO EVEROLIMUS

Se sugiere el uso de Everolimus en combinación con Exemestano en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable sin compromiso visceral sintomático, recaídas (durante o dentro de los 12 meses de finalizada la terapia hormonal adyuvante) o progresadas (en enfermedad metastásica) a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Fuerza de recomendación: Condicional.
Calidad de evidencia: Moderada.

---

[61] Xie J, Hao Y, Zhou ZY, Qi CZ, De G, Glüc S.
Economic Evaluations of Everolimus Versus Other Hormonal Therapies in the Treatment of HR+/HER2- Advanced Breast Cancer From a US Payer Perspective. Clin Breast Cancer. 2015 Oct;15(5):e263-76. doi: 10.1016/j.clbc.2015.04.001. Epub 2015 Apr 23.PMID:26048087

[62] Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf

[63] F. Cardoso, A. Costa , E. Senkus , M. Aapro , F. Andre´ , C. H. Barrios , J. Bergh , G. Bhattacharyya , L. Biganzoli , M. J. Cardoso, L. Carey, y col 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)Annals of Oncology 28: 16–33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016

BEVACIZUMAB

TECNOLOGÍA

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de administración por vía endovenosa que produce inhibición de la angiogénesis mediante la unión selectiva al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2.

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla Resumen de hallazgos 5).

Hay 4 estudios fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de Bev en combinación con quimioterapia versus quimioterapia en primera línea.

El estudio E2100 aleatorizó 722 mujeres con CMM o recurrente a recibir en primera línea paclitaxel con o sin Bev. Se evidenció una mejoría significativa de la SLP de 5.9 m en la rama combinada. En el grupo control la SLP fue de 5.9 m y en el grupo experimental de 11.8 (HR 0.6; IC 95% 0,51-0,70). Los resultados fueron confirmados por la revisión retrospectiva independiente de Gray 2009.

En cuanto a la toxicidad la tasa de efectos adversos grado 3 o mayor fue de 14,8% vs. 0%, P<0001. Fueron más frecuentes en la rama combinada:proteinuria (3,6% vs. 0%, P<0,001), cefalea (2,2% vs. 0%,P = 0,008) y ACV (1,9% vs. 0%, P = 0,02), infección (9,3% vs. 2,9%, P<0,001). Neutropenia febril <1%. Hubo mayor discontinuación del tratamiento en la rama con Bev por efectos tóxicos (51,3% vs 35,9%)

El estudio AVADO comparó docetaxel con y sin Bev en 736 pacientes, se evidenció una mejoría más modesta de 2.5 m en la SLP (10.1 m vs 8.2 m, HR 0.77).

Se evidenciaron con mayor frecuencia efectos adversos graves en la rama combinada (HTA, neutropenia, neutropenia febril). No hubo diferencia en eventos de mortalidad relacionada entre las ramas (2% Bevacizumab vs 3% placebo).

El estudio RIBBON-1 comparó Bev con capecitabine en una rama, Bev con un taxano (docetaxel o nab-paclitaxel) en otra rama y Bev con antraciclinas (FEC, CAF, AC o EC) en una tercer rama con sus respectivas quimioterapias solas. El beneficio en SLP fue 8.6 vs 5.7 m para bev ± cape y de 9.2 vs 8.0 m para tax o antrac ± Bev. Hubo mayor tasa de efectos adversos graves en la rama combinada.

El estudio Meridian comparó paclitaxel con y sin Bev. Se evidenció mejoría de la SLP 11 vs 8.8 m (HR 0.68) en el grupo con Bev. En este estudio también se realizó una evaluación prospectiva del biomarcador pVEGF-A. No se pudo demostrar beneficio de la utilización de este marcador como factor predictivo de uso de Bev. Los resultados de SVG todavía son inmaduros. Hubo en el grupo de Bevacizumab hubo mayor incidencia de sangrado, neutropenia e hipertensión. Discontinuaron tratamiento 23% de los pacientes que recibieron placebo + paclitaxel y 32% bevacizumab + paclitaxel.

Los cuatro ECA son consistentes y evidencian mejoría de la SLP sin mejoría de la SVG y mayor toxicidad cuando se usa Bev combinado con quimioterapia.

El análisis de datos agregados evidencia mejoría en la SLP de 33% sobre el grupo control. Lo que nos habla que entre 107 a 163 de cada 1000 pacientes se beneficiarán con Bev. A nivel de respuesta un 52% más de pacientes respondieron a la terapia combinada.

Por otro lado, el tratamiento con Bev es más tóxico. Los efectos adversos serios se incrementaron un 66%.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 5

Pregunta: ¿Deberia usarse Bevacizumab + QT comparado con quimioterapia para cáncer de mama metastásico en primera línea?

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Bevacizumab + QT	quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SVG												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	351/1409 (24.9%)	474/1234 (38.4%)	**HR 0.90** (0.79 a 1.01)	**31 menos por 1.000** (de 3 más a 66 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	863/1926 (44.8%)	677/1250 (54.2%)	**HR 0.67** (0.61 a 0.73)	**135 menos por 1.000** (de 107 menos a 163 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	776/1545 (50.2%)	335/1030 (32.5%)	**RR 1.52** (1.38 a 1.68)	**169 más por 1.000** (de 124 más a 221 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos adeversos Grado III-IV												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	417/1733 (24.1%)	170/634 (26.8%)	**RR 1.66** (1.38 a 2.01)	**177 más por 1.000** (de 102 más a 271 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos adversos: Hipertensión												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	222/1919 (11.6%)	38/1213 (3.1%)	**RR 7.00** (4.29 a 11.42)	**188 más por 1.000** (de 103 más a 326 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Perforacion intestinal												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b,d]	ninguno	11/1919 (0.6%)	3/1213 (0.2%)	**RR 2.17** (0.75 a 6.28)	**3 más por 1.000** (de 1 menos a 13 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Insuficiencia cardiaca												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	28/1919 (1.5%)	10/1213 (0.8%)	**RR 1.81** (0.88 a 3.73)	**7 más por 1.000** (de 1 menos a 23 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. Nº de ECA en SVG es 3 porque del ensayo Meridian todavía no hay datos

b. Los IC incluyen al 1

c. Si bien el test de heterogeneidad es ES y el I2 es alto, todos los estudios demuestran mayor asociación de HTA con BEV y la heterogeneidad esta dada por la magnitud del efecto si es grande o muy grande. Por lo tanto, la inconsistencia se considera no seria

d. Bajo número de eventos

SEGUNDA LÍNEA (ver Tabla Resumen de hallazgos 6)

Hay 3 ECA fase III que evalúan Bev en combinación con QT o solo QT en segunda línea.

EL estudio AVF2119, donde 469 recibieron bev combinada con cape versus cape sola. La SLP fue de 4.9 versus 4.2 meses sin demostrar beneficio en el agregado de Bev. También se reportaron mayor frecuencia de efectos adversos grado 3 o 4 en el grupo de Bev.

En el estudio RIBBON-2, 684 pacientes con CMM recibieron QT elegida por el investigador vs QT combinada con Bev. La QT fue taxanos (paclitaxel, nabpaclitaxel en el 44.4% de los pacientes), gemcitabine (23.4%), capecitabine (21.1%) o vinorelbine (11.1%). La SLP fue de 7.2 m para el grupo con Bev y de 5.1 m para el grupo control HR 0,78; IC95% 0,64 a 0,93; p = 0,0072). En el grupo con Bev hubo mayor discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos (13.3 vs 7.2%). Los efectos adversos grado 3 o mayor más frecuentes relacionados con Bev fueron HTA (9%) y proteinuria (3,1%).

El estudio TANIA, fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico de grupos paralelos que evaluó el efecto de Bev en segunda línea en 494 pacientes con CMM o recurrente. La QT fue elegida por el investigador (nab paclitaxel, docetaxel, capecitabine, gemcitabine, doxorubicin, epirubicin, vinorelbine, ciclopfosfamida, ixabepilone).

La SLP fue de 6.3 versus 4.2 m. HR 0,75 (IC95% 0,61-0,93).

Toxicidad: Bevacizumab mayor incidencia de sangrado, neutropenia e hipertensión. Discontinuaron tratamiento 23% de los pacientes que recibieron placebo + paclitaxel y 32% bevacizumab + paclitaxel.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 6

Pregunta:¿Deberia usarse Bevacizumab comparado con quimioterapia para cáncer de mama metastásico en segunda línea?

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Bevacizumab	quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SVG												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	0/0	0/0	**Peto Odds Ratio 0.90** (0.71 a 1.14)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO [c]
SLP												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	**HR 0.82** (0.72 a 0.92)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	227/776 (29.3%)	105/594 (17.7%)	**RR 1.46** (1.19 a 1.78)	**81 más por 1.000** (de 34 más a 138 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA HTA												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	115/932 (12.3%)	19/674 (2.8%)	**RR 5.04** (3.07 a 8.26)	**114 más por 1.000** (de 58 más a 205 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA tromboembolismo arterial o venoso												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	24/932 (2.6%)	19/674 (2.8%)	**RR 1.10** (0.61 a 1.97)	**3 más por 1.000** (de 11 menos a 27 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA Perforacion gastrointestinal												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a,b]	ninguno	3/703 (0.4%)	0/459 (0.0%)	**RR 2.64** (0.29 a 24.16)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA ICC												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	14/932 (1.5%)	2/674 (0.3%)	**RR 4.69** (1.22 a 17.49)	**11 más por 1.000** (de 1 más a 49 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. El IC incluye al 1.

b. Bajo número de eventos.

c. No se dispone del número de eventos en las publicaciones para el cálculo del riesgo.

USO DE RECURSOS

Un estudio holandés[64] evaluó la costo-efectividad de la terapia combinada Bev más taxanos comparado con taxanos solos en primera línea en pacientes con CMM Her2 negativos. Se llevó a cabo en dos escenarios: uno del mundo real y otro basado en un ECA. La diferencia entre estos dos escenarios recae en las fuentes utilizadas para informar la transición de probabilidades para el tiempo total de tratamiento (TTT), la SLP y la SVG.

Para el escenario de la vida real se utilizaron los datos de una cohorte de 650 pacientes consecutivos en 8 centros de Holanda entre 2007 y 2009, dentro de los cuales había 33 pacientes con el régimen Bev+ taxanos. Para el escenario basado en un ECA se utilizaron los datos del E2100.

En ambos escenarios, bev combinado con taxanos fue más caro (costo incremental de €56.213 y €52,750) y más efectivo (QALY incremental de 0.362 y 0.189) que la monoterapia con taxano.

En el escenario de la vida real la terapia combinada dio lugar a un ICER de €155,261 por QALY ganado. En el otro escenario, el ICER ascendió a €278,711 por QALY ganado. El estudio concluye que de acuerdo al umbral informal holandes bev en adicion a taxanos no es costo-efectivo ni en el escenario de la vida real ni en el de los ensayos.

ACEPTABILIDAD

De acuerdo a la guía ESMO, Bevacizumab en combinación con quimioterapia en 1º o 2º línea para CMM provee un beneficio moderado en SLP sin beneficios en SVG. La ausencia de factores predictivos para BEV dificulta las recomendaciones para su uso. BEV solo puede ser considerado en casos seleccionados y no se recomienda luego de 1º/2º línea.

La guía de NCCN demostró un modesto incremento en la SLP, mayormente en combinación con paclitaxel, pero sin mejoría en SVG o calidad de vida.

La ASCO recomienda considerar Bev con quimioterapia solo en caso de enfermedad que amenace la vida en forma inminente o con síntomas severos. El potencial modesto beneficio (mejoría del control de enfermedad) enfrenta potenciales daños (toxicidad, costos, accesibilidad).

Ni la FDA ni la EMA han aprobado el uso de BEV en 2º línea de CMM, luego de 1º línea con BEV+QT.

RECOMENDACIÓN BEVACIZUMAB

No se sugiere el uso rutinario de Bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: sin comorbilidades significativas ni contraindicaciones para recibir

[64] Van Kampen, R.J.W. et al. Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. European Journal of Cancer , Volume 79 , 238 - 246

antiangiogenicos, sin metástasis cerebrales, que requieran una tasa de respuesta significativa y rápida, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Comentarios de expertos:

- No está recomendada la asociación de Bevacizumab y Docetaxel dada la menor magnitud del beneficio clínico observado en los ensayos analizados y mayor toxicidad.
- En pacientes candidatas a recibir terapia combinada, con contraindicaciones para antraciclinas o taxanos, o con mayor riesgo de toxicidad medular, la combinación de Capecitabina + Bevacizumab podría considerarse una opción terapéutica (aunque no se pudo comprobar la no inferioridad frente a la combinación Paclitaxel + Bevacizumab).
- Por acuerdo de expertos, no existe al momento evidencia suficiente para recomendar el mantenimiento con Bevacizumab luego de tratamiento de primera línea, en el caso de optar por dicha opción terapéutica.

IXABEPILONA

TECNOLOGÍA

Ixabepilona es un análogo semi-sintético del producto natural epotilona B. Pertenece a la clase de antineoplásicos denominados epotilonas y su mecanismo de acción se debe a la inhibición de microtúbulos causando bloqueo mitótico celular en G2/M, lo que lleva a la muerte celular.

Ixabepilona se fabrica a partir de un compuesto intermedio (epotilona B) producido durante la fermentación de Sorangium cellulosum. Después de una etapa de purificación, la epotilona B se convierte químicamente en la ixabepilona, la cual es la sustancia activa. No se utilizan componentes de origen animal durante el proceso de fabricación.

La apariencia de Ixabepilona es la de un polvo blanco a blanquecino. Ixabepilona tiene baja solubilidad y se degrada rápidamente en solución acuosa. Numerosos solventes no acuosos fueron desarrollados incrementando su solubilidad para obtener un producto listo para usar; pero disminuyendo su estabilidad. Por lo que el fabricante desarrolló un producto medicinal liofilizado con un vehículo especial en viales separados (aceite de castor). Debido a esto último, requiere pre-medicación con antihistamínicos y vigilancia médica estrecha durante la infusión ya que puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

RESUMEN DE HALLAZGOS: (Tabla Resumen de hallazgos 7)

El estudio fase III de Thomas y col, incluyó 720 pacientes con CMM resistentes a antraciclinas y taxanos. Se las asignó a dos ramas de tratamiento, en forma aleatoria, Ixabepilona más Capecitabine o Capecitabine monoterapia. Se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en el punto final primario. La SLP para la rama combinada fue de 5,8 meses versus 4,2 meses para la rama con monoterapia (HR 0,75 p= 0,003). También se vio mejoría en la TRO (35 vs 14%, p<0.0001) pero no en la SVG. Los efectos adversos grado ¾ neuropatía sensorial (21 vs 0%), fatiga (9 vs 3%) y neutropenia (68 vs 11%) fueron mayor con el agregado de ixabepilona.

Otro estudio fase III de Sparano y col (2010) que incluyó 1221 pacientes con exposición previa a taxanos y antraciclinas aleatorizadas a terapia combinada de ixabepilona con capecitabine o cap sola. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el punto final primario SVG (mediana 16.4 vs 15.6 m; HR 0.9; IC95% 078-1.03; P 0.1162). En la rama combinada había mayor cantidad de pacientes con PS de 70-80% (32% v 25%). Se realizó un análisis secundario ajustando por PS y otros factores pronósticos y se vio mejoría en la SVG en el grupo con Ixa. (HR 0.85; IC95% 0.75-0.98; P 0.0231). En el grupo con enfermedad medible, se vio mejoría en la SLP y la TRO (SLP mediana de 6.2 vs 4.2 m; HR 0.79; P 0.0005 y TRO 43% vs 29%; P 0.0001). Hubo un 24% de neuropatía grado 3 /4 en la rama combinada. Discontinuaron tratamiento por toxicidad 30% vs 11%.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 7

Pregunta: ¿Debería usarse Ixabepilona comparado con QT en cáncer de mama metastásico?

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilona	QT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global												
2	ensayos aleatorios	no es serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	-/1167	-/989	**HR 0.90** (0.81 a 1.00)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/1167	-/989	**HR 0.77** (0.70 a 0.86)	**-- por 1.000** (de -- a --)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Tasa de respesta objetiva												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	330/837 (39.4%)	187/839 (22.3%)	**RR 1.70** (1.52 a 2.06)	**156 más por 1.000** (de 116 más a 236 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: neuropatia periferica grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	229/964 (23.8%)	7/971 (0.7%)	**RR 31.47** (17.10 a 52.68)	**220 más por 1.000** (de 116 más a 373 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: Neutropenia grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	680/964 (70.5%)	88/971 (9.1%)	**RR 9.17** (8.70 a 9.56)	**740 más por 1.000** (de 698 más a 776 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: leucopenia grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	582/964 (60.4%)	58/971 (6.0%)	**RR 10.82** (9.65 a 11.89)	**587 más por 1.000** (de 517 más a 650 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: sindrome pie-mano grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	192/964 (19.9%)	183/971 (18.8%)	**RR 1.06** (0.88 a 1.26)	**11 más por 1.000** (de 23 menos a 49 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. ECA abiertos

b. El IC incluye al 1

ACEPTABILIDAD

En las guías de la ESMO del año 2017 no se menciona la droga en el documento.

Las guías de la NCCN la recomiendan como monoterapia en el apartado de "Otros agentes" (2A).

RECOMENDACIÓN IXABEPILONA

No se sugiere el uso rutinario de Ixabepilona como tratamiento en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: resistentes a antraciclinas/taxanos[65] sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

[1]Definida como la progresión de enfermedad durante el tratamiento con antraciclinas para la enfermedad MTS o dentro de los 3 meses (4 meses para taxanos) de finalizado el mismo ó recurrencia dentro de los 6 meses con antraciclinas (12 para taxanos) en neo-adyuvancia.

NAB-PACLITAXEL

TECNOLOGÍA

Paclitaxel es un taxano altamente hidrofóbico que necesita de solventes para poder administrarse por vía endovenosa. Nab-Paclitaxel es una variante del Paclitaxel que no necesita de solventes debido a que se encuentra unido a la albúmina formando nano-partículas.

Mecanismo de acción: estabiliza los micro-túbulos impidiendo su despolimerización y reorganización.

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla Resumen de hallazgos 8)

Evidencia de un ECA fase III y dos fase II evidencian beneficio de nab-paclitaxel versus paclitaxel o docetaxel en mujeres con CMM en términos de TRO y tiempo a la progresiñon tumoral. Gadishar y col. (2005) compararon 260mg/m^2 cada 21 días con Paclitaxel 175mg/m^2 cada 21 días en 454 con CMM. Se trata de un ECA fase III, multicéntrico, abierto, cuyo punto final primario fue la TRO. El grupo experimental evidenció mejor TRO en forma estadísticamente significativa en comparación al grupo control (33 vs 19%, P=0.01). También se vió beneficio en el tiempo a la progresión de la enfermedad en forma significativa (23 vs 16.9 semanas, HR 0.75, p=0.006). No hubo mejoría en la SLP ni en la SVG. En cuanto a la toxicidad, nab-paclitaxel demostró menor incidencia de neutropenia (9 vs 22%) y de hiperglucemia (1 vs 7%), pero mayor incidencia de neuropatía sensitiva (10 vs 2%).

Existe otro ECA fase II del autor donde compara 3 dosis de nab-Paclitaxel (300, 100 y 150mg/m^2) versus Docetaxel 100mg/m^2. La dosis de nab-paclitaxel de 150 mg/m^2 demostró la mejor SLP tanto en la evaluación por radiólogo independiente (12.9 vs 7.5 m, p=0.0065) como por el investigador, en comparación con docetaxel. Tanto las dosis de 150 como de 100 tuvieron mayor TRO, pero en forma no significativa. No se observaron diferencias significativas entre la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta global de Nab-Paclitaxel cada 3 semanas versus Docetaxel cada 3 semanas. Los efectos adversos grado 3 o 4 fatiga, neutropenia y neutropenia febril fueron menores en el grupo experimental. La frecuencia y el grado de neuropatía periférica fueron similares en todos los grupos.

Otro ECA fase II, multicéntrico, abierto (Guan y col) comparó nab-Paclitaxel 260 mg / m^2 EV cada 21 días con paclitaxel 175 mg / m^2 EV cada 21 días + premedicación (corticosteroides y antihistamínicos) en 210 pacientes. Evidenció mejoría en TRO (54 vs 29%, p<0.001) pero no en lo puntos finales secundarios SLP, SVG o tiempo a la progresión. El perfil de seguridad fue similar entre drogas.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 8

Pregunta: ¿Debería usarse Nab-paclitaxel comparado con QT para cáncer de mama avanzado/metatasico?

Bilbiografía:

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nab-paclitaxel	QT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno			**HR 1.01** (0.86 a 1.19)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICO
Sobrevida Libre de progresión												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			**HR 0.84** (0.71 a 0.99)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Tasa de respuesta objetiva												
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	168/407 (41.3%)	99/405 (24.4%)	**RR 1.69** (1.38 a 2.08)	**169 más por 1.000** (de 93 más a 264 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: fatiga grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	20/455 (4.4%)	17/299 (5.7%)	**RR 0.67** (0.36 a 1.24)	**19 menos por 1.000** (de 14 más a 36 menos)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
EA: neutropenia grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	196/559 (35.1%)	215/406 (53.0%)	**RR 0.61** (0.53 a 0.70)	**207 menos por 1.000** (de 159 menos a 249 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA: leucopenia grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	38/333 (11.4%)	40/331 (12.1%)	**RR 0.96** (0.64 a 1.43)	**5 menos por 1.000** (de 44 menos a 52 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
EA: Neuropatia sensorial												
3	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/559 (12.5%)	20/405 (4.9%)	**RR 2.04** (1.27 a 3.27)	**51 más por 1.000** (de 13 más a 112 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. ECA abiertos. Solo 1 fue evaluado por un radiólogo independiente ciego

b. Los extremos del IC pasan por el 1

ACEPTABILIDAD

La ESMO recomienda agentes QT que se combinan trastuzumab/pertuzumab son docetaxel (1A) o paclitaxel (1B). Otras posibilidades son vinorelbine (2ª), nab-paclitaxel (2B) y capecitabine (2A)

RECOMENDACIÓN NAB PACLITAXEL

Se sugiere el uso de Nab-Paclitaxel en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable candidatas a recibir quimioterapia, como alternativa de tratamiento en el caso de presentar antecedente de hipersensibilidad a Paclitaxel o contraindicación para recibir esteroides.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

9. ¿Debería usarse Pertuzumab en combinación con traztuzumab y quimioterapia comparado con trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico HER+?

10. ¿Debería usarse T-DM1 comparado con QT para CMM Her2+?

11. ¿Debería usarse LAPATINIB en combinacion con QT comparado con QT sola para CMM Her2+?

12. ¿Debería usarse LAPATINIB comparado con HORMONOTERAPIA para CMM Her2+?

PERTUZUMAB

TECNOLOGÍA

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de crecimientoepidérmico humano 2 (human epidermalgrowth factor receptor 2 o HER2), que se une eficazmente al dominio extracelular de este receptor de membrana inhibiendo la dimerización del mismo y en consecuencia las cascadas intracelulares relacionadas al crecimiento y duplicación celulares que desencadena su activación.

Pertuzumab se une a un sitio diferente del receptor que trastuzumab, por lo que combinados resultanen un bloqueo superior del mismo.

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla Resumen de hallazgos 9)

Un estudio de fase III[66], doble ciego, aleatorizado 1: 1, multicéntrico y controlado por placebo evaluó la eficacia y seguridad, en primera línea, de pertuzumab asociado a trastuzumab y docetaxelen 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. La aleatorización fue estratificada por región geográfica y tratamiento neo o adyuvante previo. No se permitió el uso de tratamiento endocrino concomitante .Se excluyeron aquellas participantes con metástasis en sistema nervioso central así como también aquellas con una sobrevida libre de enfermedad luego del uso de trastuzumab menos a 12 meses y ECOG mayor a 1 .

Dentro de las características de la cohorte, solamente un 11% recibió trastuzumab al momento de la neo o adyuvanciay aproximadamente un 78 % tenía enfermedad visceral, un 48% receptores hormonales positivos y un 53% tenía enfermedad metastásica al diagnóstico.

Ambas ramas recibieron docetaxel por 6 ciclos asociado a trastuzumab hasta progresión o enfermedad progresiva. Un total de 402 participantes pertenecientes a la rama experimental recibieron concomitantemente pertuzumab hasta progresión o progresión de enfermedad mientras que un número de 406 de la rama control recibieron placebo.

El punto final primario fue SLP determinada de forma independiente (fecha de cierre 13 de mayo 2011). Previo a la segunda fecha de cierre en mayo 2012 no se permitió el entrecruzamiento. Sin embargo, debido al beneficio en los análisis interinos realizados, en la fecha de cierre siguiente (11 de febrero 2014) se posibilitó el mismo a aquellas participantes que no habían presentado progresión de enfermedad (n: 48; 11,8%).

En cuanto a los resultados, la SLP en la primera publicación [i] con una mediana de 19,3 meses de seguimiento, fue de 12, 4 meses en el grupo control y de 18,5 meses en el grupo que recibió

[66] José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-HyuckIm, M.D., LasloRoman, M.D., José LuizPedrini, M.D., TadeuszPienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M.,and Sandra M. Swain, M.D., forthe CLEOPATRA StudyGroup*.Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012;366:109-19.

pertuzumab .El HR para progresión fue de 0,62 (IC95% 0,51 – 0,75; p<0,001) a favor del uso de pertuzumab. El análisis interino de SVG evidenció una tendencia a favor de la rama experimental. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos sin aumento en la disfunción ventricular sistólica, sin embargo, las tasas de neutropenia febril y diarrea de grado 3 o mayor fueron mayores en el grupo que recibió pertuzumab.

La segunda publicación fue realizada en el año 2013[67]con una mediana de seguimientode 30 meses. Enesta ocasión el agregado depertuzumab resulto en un 34% en la reducción del riesgo de muerte (HR 0,66; IC95% 0,52–0,84; p=0,0008). La mediana de SVG fue de 37,6 meses en el grupo placebo mientras que no fue alcanzada en la rama experimental.Un análisis descriptivo de la SLP definida por los investigadores demostró una mediana del parámetro de 12,4 meses y de 18,7 meses para placebo vs pertuzumab respectivamente con un HR de 0,69 (IC 95% 0,58–0,81). No se detectaron nuevos eventos adversos.

Un análisis exploratorio realizado en esta momento sobre aquellos que recibieron terapia previa con trastuzumab observó un HR para SVG de 0,68 (IC95% CI 0,30–1,55). El número de participantes involucradas fue de 88 sobre 808 del total dela cohorte.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 9

Pregunta: ¿Debería usarse Pertuzumab en combinación con traztuzumab y quimioterapia comparado con trastuzumab y quimioterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico HER+?

Bilbiografía: Sandra M. Swain, M.D., José Baselga, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Jungsil Ro, M.D.,Vladimir Semiglazov, M.D., Mario Campone, M.D., Eva Ciruelos, M.D.,Jean-Marc Ferrero, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Sarah Heeson, B.Sc.,Emma Clark, M.Sc., Graham Ross, F.F.P.M., Mark C. Benyunes, M.D.,and Javier Cortés, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*.Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.N Engl J Med 2015;372:724-34.DOI:10.1056/NEJMoa1413513.

[67] Sandra M. Swain, MD, Sung-Bae Kim, MD, Javier Cortés, MD, Jungsil Ro, MD, Vladimir Semiglazov, MD, Mario Campone, MD, Eva Ciruelos, MD, Jean-Marc Ferrero, MD, Andreas Schneeweiss, MD, Adam Knott, PhD, Emma Clark, MSc, Graham Ross, MD, FFPM, Mark C. Benyunes, MD, and José Baselga. Overall survival benefit with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer inCLEOPATRA, a randomised Phase 3 study.Lancet Oncol. 2013 May ; 14(6): 461–471. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X.

Calidad de evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pertuzumab en combinación con traztuzumab y quimioterapia	trastuzumab y quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global (seguimiento: mediana 50 meses)[a]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	168/402 (41.8%)	221/406 (54.4%)	**HR 0.68** (0.56 a 0.84)	**130 menos por 1.000** (de 61 menos a 188 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 50 meses)[ab]												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	284/402 (70.6%)	320/406 (78.8%)	**HR 0.68** (0.58 a 0.80)	**136 menos por 1.000** (de 77 menos a 195 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

EXPLICACIONES

a. Luego de un análisis interino con beneficio en SVG para la rama experimental, en esta publicación con una mediana de seguimiento mayor, permiten el entrecruzamiento y se pierde el ciego. Realizan análisis ajustado y no ajustado por entrecruzamiento siendo los resultdos consistentes.Para disminuir la posibilidad de sesgo tienen en cuenta como datos censurados y como datos perdidos a la población que realizó entrecruzamiento (n: 48/406) persisitiendo beneficio en ambas condiciones.

b. Esta determinado por investigador.

En la última publicación de este ensayo[68] la mediana de SVG fue superior para pertuzumab (56,5 meses) que para el uso de placebo (40,8 meses) con un HR de 0,68 (IC95% 0,56 -0,84; p<0,001). Para esta fecha de cierre se permitió el entrecruzamiento con la siguiente perdida del cegamiento por lo que este análisis no fue ajustado por entrecruzamiento y entonces hay que tener precaución con la interpretación. A modo de reducir el sesgo por esta pérdida , realizaron un análisis de sensibilidad tomando a esta población (11,8%) como datos censurados o perdidos. Luego del ajuste por entrecruzamiento los resultados arrojaron datos consistentes.La SLP determinada por investigador siguió siendo favorable para el agregado de pertuzumab (HR 0,68; IC95% 0,58 -0,80). La mediana de seguimiento de estos datos fue de 50 meses.

[68] Sandra M. Swain, M.D., José Baselga, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Jungsil Ro, M.D.,VladimirSemiglazov, M.D., Mario Campone, M.D., Eva Ciruelos, M.D.,Jean-Marc Ferrero, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Sarah Heeson, B.Sc.,Emma Clark, M.Sc., Graham Ross, F.F.P.M., Mark C. Benyunes, M.D.,and Javier Cortés, M.D., Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxelin HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2015;372:724-34.DOI: 10.1056/NEJMoa1413513

En las publicaciones se observó un beneficio en SLP y SVG en el análisis de la mayor parte de los subgrupos prespecificados, a excepción de enfermedad no visceral (n: 178; 23%) y RH positivos (n:388). Dentro de las consideraciones que hacen los autores en la segunda fecha de cierre, para el subgrupo definido como enfermedad no visceral, plantean como posible explicación,que el número de eventos para SVG fue bastante bajo para este grupo (14 /90 en rama placebo vs 19/88 en rama pertuzumab). Los autores realizan una investigación de las características basales de los subgrupos visceral/no visceral evidenciando que por "chance"algunas características como por ejemplo :el intervalo libre de tratamiento , enfermedad ósea única , carga tumoral, expresión HER2 por inmunohistoquímica (3+ vs 2+) y tratamiento previo con trastuzumab (neo o adyuvante) no estaban bien balanceados en el subgrupo definido como no visceral y como consecuencia los pacientes que recibieron placebo presentaban con mayor frecuencia varias características asociadas a un pronóstico más favorable. En cuanto al otro subgrupo en controversia, persiste el beneficio en SLP observado previamente (significancia estadística), sin embargo no presenta beneficio en SVG.

Se hallaron otras publicaciones de este ECA de carácter descriptivo. Dos de las publicaciones derivadas evaluaron biomarcadores diferentes al HER2 sin hallar interacciones entre estos, la rama de tratamiento y los resultados en los puntos finales de interés[69, 70]. También se publicó un análisis exploratorio71para determinar la diferencia en la incidencia de metástasis en SNC como primer sitio de progresión, el tiempo de desarrollo de las mismas y la comparación de la SVG de estas pacientes entre ambas ramas. La incidencia fue similar entre ambosgrupos de tratamiento (placebo 12,6% y pertuzumab 13,7%).El tiempo mediano de desarrollo fue de 11,9 meses en el grupo placebo y de 15 en la rama pertuzumab (HR = 0,58; IC95% 0,39-0,85, P = 0,0049) y la mediana de SVG fue de 26,3 meses vs 34,4meses en el grupo placebo y experimental respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa (HR = 0,66;IC95% 0,39-1,11).

El grupo de investigadores también publicó el análisis de la diferencia en SLP del subgrupo, pre especificado, de aquellas participantes mayores y menores de 65 años[72]. En total hubo 127 mayores

[69]Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E, Kiermaier A, Swain SM, Baselga J, Michiels S,Loi S.Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. Lancet Oncol. 201718(1):52-62. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30631-3. Epub 2016 Dec 7.

[70]Baselga J, CortÃ©s J, Im SA, Clark E, Ross G, Kiermaier A, Swain SM.Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. J ClinOncol.2014 Nov 20.32(33):3753-61. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5384. Epub 2014 Oct 20

[71]Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, Cortés J. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA.Ann Oncol. 2014 Jun;25(6):1116-21. doi: 10.1093/annonc/mdu133. Epub 2014 Mar 31.

[72]Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA).Breast Cancer Res Treat. 2013 Nov;142(1):89-99. doi: 10.1007/s10549-013-2710-z. Epub 2013 Oct 16.

de 65, 67 pertenecientes al grupo placebo y 60 del grupo pertuzumab. Ambos grupos de edades experimentaron beneficio en SLP con pertuzumab. Los eventos adversos diarrea, fatiga, astenia, vómitos y disgueusia fueron reportados más frecuentemente en las mayores de 65 años, mientras que tanto neutropenia como neutropenia febril fueron registrados con menor frecuencia en este subgrupo en comparación con las menores de 65 años. En cuanto a otra publicación derivada, evaluaron si la duración de docetaxel más allá de los 6 ciclos tenía algún impacto sobre los resultados. Una vez realizadas las comparaciones ajustadas al uso de pertuzumab, concluyeron que el empleo de más de 6 ciclos no se vinculó con mayor beneficio[73].

VALORES Y PREFERENCIAS

En el año 2013[74] se reportaron los datos de calidad de vida (punto final secundario). Se utilizó el tiempo en el deterioro , desde la aleatorización, en más de 5 puntos del Trial OutcomeIndex-Physical/Functional/Breast (TOI-PFB) del cuestionario para la determinación funcional de la terapia en el cáncer de mama (FACT-B) . Agregan también, un análisis exploratorio del tiempo de deterioro mayor o igual a 2 puntos en el de la subescala del score de cáncer de mama (BCS). Dentro de los hallazgos, enumera que los valores en el TOI-PFB no difieren significativamente entre las ramas y que el uso de pertuzumab aumentó el tiempo hasta el deterioro de BCS vs placebo.

USO DE RECURSOS

NICE[75] publica en marzo de este año la valoración de pertuzumab asociado a docetaxel y trastuzumab como tratamiento en la primera línea de cáncer de mama HER2+ mestastásico concluyendo su recomendación solo si la compañía provee pertuzumab con el descuento dentro del acuerdo comercial y confidencial de accesorealizado con el NHS.Este reemplaza el acuerdo con los pacientes .

El Consorcio Escoses[76]no recomienda la indicación de pertuzumab con trastuzumab mas docetaxel en la primera línea de tratamiento para cáncer de mama HER2+ metastáscio. La justificación del costo realizada por la compañía en relación a los beneficios no fue suficiente para ganar aceptabilidad por parte del grupo evaluador teniendo en consideración la visión del compromiso paciente s y clínico (PACE).

Se hallaron dos evaluaciones de costo efectividad utilizando los datos de ECA descripto previamente,cada una desde el punto de vista de un sistema de salud diferente.Una de ellas emplea

[73]Miles D, Im YH, Fung A, Yoo B, Knott A, Heeson S, Beattie MS, Swain SMEffect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial.Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(11):2761-2767. doi: 10.1093/annonc/mdx406.

[74]Cortés J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer.Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2630-5. doi: 10.1093/annonc/mdt274. Epub 2013 Jul 17.

[75]Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta509

[76]Disponible en https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_2nd_Resub_FINAL_May_2017_for_website.pdf

la visión del sistema norteamericano[77] a través de un modelo de Markov teniendo en cuanta costos del año 2014 de medicare. Los autores determinan que para la voluntad de pago definida por ellos ($100,000 per QALY ganado)el agregado de pertuzumab es poco probable que sea costo efectivo. La otra evaluación es asiática[78] (Taiwán)y mediante el uso de un modelo de Markov bajo su perspectiva y umbral definen que , pertuzumab podría ser costo efectivo solamente bajo costos asumidos como favorables.

ACEPTABILIDAD

La versión 1.8 de la guía NCCN [79]recomienda pertuzumab con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ y sin tratamiento previo con categoría 1. La guía de ESMO[80] recomienda esta combinación en dicha población con categoria1A, haciendo la salvedad de aplicársele a aquellos que tengan un periodo libre de tratamiento con trastuzumab mayor a 12 meses.

RECOMENDACIÓN PERTUZUMAB

Se sugiere el uso de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), sin metástasis cerebrales (a), enfermedad visceral (b), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con Trastuzumab con intervalo mayor o igual a 12 meses.

ACUERDO DE EXPERTOS

a. El panel de expertos acuerda incluir pacientes con enfermedad en SNC controlada, luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis).

b. Pueden ser candidatas a la triple combinación pacientes con criterios para recibir quimioterapia por ejemplo enfermedad extensa sintomática o rápidamente progresiva en territorios óseo, ganglionar o de partes blandas

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

---

[77]Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, King MT, Dudley SA, Shaffer JL, Chang DT, Gibbs IC, Goldhaber-Fiebert JD, Horst KC. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinOncol. 2016 Mar 20;34(9):902-9. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9105. Epub 2015 Sep 8.

[78]Leung HWC, Chan ALF, Muo CH' . Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer. 2018 Apr;18(2):207-213. doi: 10.1080/14737167.2018.1386559. Epub 2017 Oct 10.

[79]Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

[80] F. Cardoso1*, A. Costa2 , E. Senkus3 , M. Aapro4 , F. Andre´ 5 , C. H. Barrios6 , J. Bergh7 , G. Bhattacharyya y col. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3).Annals of Oncology 28: 16–33, 2017 doi:10.1093/annonc/mdw544 Published online 5 December 2016

RECOMENDACIÓN TRASTUZUMAB

Se recomienda el uso de Trastuzumab asociado a QT u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), sin metástasis cerebrales (a), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con intervalo mayor o igual a 12 meses.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM-1)

TECNOLOGÍA

El trastuzumab emtansine (trastuzumab-DM1, trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1), es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal humanizado anti HER2 (trastuzumab) unido covalentemente con el inhibidor de microtúbulos DM1. Está compuesto por un anticuerpo monoclonal, el trastuzumab, enlazado químicamente a un agente citotóxico, el emtansine.

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla Resumen de hallazgos 10)

La evidencia se basa en dos estudios aleatorizados fase III abiertos multicéntricos (EMILIA y TH3RESA) en pacientes con CMM o avanzado HER2+ que habían recibido previamente trastuzumab y un taxano, en forma separada o combinados. El estudio EMILIA comparó TDM-1con lapatinib en combinación con capecitabina. El comparador del estudio TH3RESA fue el tratamiento elegido por el investigador: 68.5 % de los pacientes recibieron QT más trastuzumab, 10.3 % recibieron lapatinib mas trastuzumab, 1.6 % recibieron terapia hormonal mas trastuzumab, 2.7 % recibieron QT mas lapatinib y 16.8 % recibieron monoterapia con un QT. Los ECA reportaron beneficio significativo en términos de SLP, de SVG y de TRO de TDM-1 contra sus comparadores. El tratamiento con TDM-1 se asoció a menor incidencia de efectos adversos graves (44.1% vs 56.3%). Se evidenció menor incidencia de diarrea, vómitos y neutropenia; pero aumento de trombocitopenia y hepatotoxicidad.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 10

Pregunta: ¿Deberia usarse T-DM1 comparado con QT para CMM Her2+?

Bibliografía:

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**T-DM1**	**QT**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
Sobrevida Libre de Progresión												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			**HR 0.60** (0.53 a 0.69)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
SVG												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	221/402 (55.0%)	117/198 (59.1%)	**Peto Odds Ratio 0.73** (0.64 a 0.83)	**-- por 1.000** (de -- a -)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
TRO												

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	**Diseño de estudio**	**Riesgo de sesgo**	**Inconsistencia**	**Evidencia indirecta**	**Imprecisión**	**Otras consideraciones**	**T-DM1**	**QT**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	281/742 (37.9%)	134/552 (24.3%)	**RR 1.72** (1.43 a 2.05)	**175 más por 1.000** (de 104 más a 255 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
EA grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	394/893 (44.1%)	378/672 (56.3%)	**OR 0.65** (0.53 a 0.80)	**107 menos por 1.000** (de 55 menos a 157 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Diarrea												
2	ensayos aleatorios	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	12/893 (1.3%)	111/672 (16.5%)	**OR 0.08** (0.04 a 0.15)	**150 menos por 1.000** (de 136 menos a 157 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Elevacion de transaminasas												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32/893 (3.6%)	12/672 (1.8%)	**OR 2.07** (1.07 a 4.02)	**18 más por 1.000** (de 1 más a 50 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Discontinuacion de tratamiento por EA												
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	59/403 (14.6%)	20/184 (10.9%)	**OR 1.41** (0.82 a 2.41)	**38 más por 1.000** (de 18 menos a 118 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo; **OR:** Razón de momios

EXPLICACIONES

a. 2 ECA abiertos, solo 1 evaluado por comité independiente

USO DE RECURSOS

El Comité de Evaluación de NICE concluyó que si bien se ha demostrado la eficacia clínica de T-DM1, no es costo-efectivo por lo tanto no puede recomendar su uso.

El CED (gobierno de Ontario) señaló que se ha demostrado que trastuzumab emtansina (T-DM1; Kadcycla®) mejora la SVG y SLP cuando se utiliza como tratamiento de segunda línea para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Pero no se recomienda por no ser costo-efectivo. Esta recomendación está alineada con la recomendación de la revisión de pan-Canadian Oncology Review.

ACEPTABILIDAD

ESMO: Luego de la primera línea de terapia basada en trastuzumab, T-DM1 proporciona una eficacia superior en comparación con otras terapias basadas en HER-2 en la 2da línea (versus lapatinib+capecitabina) y más allá (versus tratamiento de elección del médico).

T-DM1 se prefiere en pacientes que han progresado a través de al menos 1 línea de terapia basada en trastuzumab, porque proporciona un beneficio a nivel de SVG. (1A) Sin embargo, no hay datos sobre el uso de T-DM1 después del bloqueo dual con trastuzumab-pertuzumab

La NCCN recomienda T-DM1 para el tratamiento de CMM HER2+ como "Otros regímenes recomendados".

RECOMENDACIÓN TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM1)

Se sugiere el uso de TDM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Alta.

LAPATINIB

TECNOLOGÍA

Lapatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa activo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (ErbB1) y del receptor epidérmico humano tipo 2, HER2 (ErbB2). Se administra por vía oral en combinación con quimioterapia (1250 mg/ día) u hormonoterapia (1500 mg/día). Se comercializa en comprimidos de 250 mg (TyKerb®).

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla Resumen de hallazgos 11 y 12)

En 2007, la FDA aprobó el uso de Lapatinib en asociación a Capecitabina pare el tratamiento de CMM HER2+ que hayan recibido QT previa. Esta aprobación fue basada en el estudio fase III de Geyer y col, que demostró mayor SLP. En el 2010 se aprobó Lapatinib en combinación con hormonoterapia (HT) basado en el ECA de Jonhston.

Se encontraron 4 ECA, que evaluaron 1073 pacientes con CMM Her2+. Tres de ellos compararon Lapatinib con y sin QT, uno con capecitabina (Geyer, Cameron 2008/2010) y 2 con paclitaxel (Di Leo y Guan), estos últimos en primera línea. Un ECA estudió la combinación con HT (Jonhston/Schwartzberg).

El estudio de Geyer comparo Lapatinib+ capecitabina con monoterapia con capecitabina en mujeres con CMM o avanzado refractarias a trastuzumab. Hubo una mejoría en el tiempo a la progresión en el grupo de la terapia combinada (8.4 vs 4.4 m; HR 0.49 IC95% 0.34-0.71). Se permitió el entrecruzamiento a la rama combinada, lo que resulto en poder insuficiente para detectar beneficio en la SVG.

Otro ECA demostró mejoría en la SLP en pacientes tratadas con lapatinib en combinación con letrozol comparadas con letrozol solo (8.2 vs 3.0 ; HR 0.71 IC95% 0.53-0.960).

El estudio Fase III (Di Leo A. y col, 2010) que comparó lapatinib más paclitaxel vs placebo más paclitaxel mostró beneficio en tiempo a la progresión a favor de la rama experimental en el subgrupo de pacientes HER2 positivas (TTP 36,4 versus 25,1 semanas, p= 0,005), sin ventajas en la sobrevida. El estudio de Guan y col (2013) evaluó 444 pacientes, en su mayoría asiáticas, comparando lapatinib más paclitaxel versus placebo más paclitaxel. Evidenció beneficio en SVG (27,8 versus 20,5 meses, HR= 0,74; IC 95% 0,58 – 0,94) y SLP (9,7 versus 6,5 meses, HR= 0,52; IC 95% 0,42 – 0,64) a favor del tratamiento combinado.

Con respecto al perfil de seguridad: la combinación de lapatinib con QT o TH se asocio a un incremento de los efectos adversos serios. Los mas frecuentes fueron diarrea, vómitos y rash.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 11

Pregunta: ¿Deberia usarse LAPATINIB en combinacion con QT comparado con QT sola para CMM Her2+?

Bilbiografía:

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LAPATINIB en combinación con QT	QT sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Libre de Progresion												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			**HR 0.53** (0.45 a 0.62)	**1 menos por 1.000** (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida Global												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			**HR 0.81** (0.70 a 0.94)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Diarrea												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	110/679 (16.2%)	23/660 (3.5%)	**RR 4.51** (3.01 a 6.54)	**122 más por 1.000** (de 70 más a 193 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neutropenia												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	166/515 (32.2%)	79/508 (15.6%)	**RR 2.14** (1.72 a 2.60)	**177 más por 1.000** (de 112 más a 249 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA que llevaron a discontinuar												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	99/679 (14.6%)	59/660 (8.9%)	**RR 1.62** (1.21 a 2.16)	**55 más por 1.000** (de 19 más a 104 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Muertes relacionadas al tratamiento												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	8/293 (2.7%)	2/286 (0.7%)	**RR 3.91** (0.84 a 16.82)	**20 más por 1.000** (de 1 menos a 111 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **OR:** Razón de momios

EXPLICACIONES

a. El IC contiene al 1

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 12

Pregunta: ¿Deberia usarse LAPATINIB comparado con HORMONOTERAPIA para CMM Her2+?

Bilbiografía:

Calidad de la evidencia							№ de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LAPATINIB	HORMONOTERAPIA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida Global (seguimiento: 1.9 años)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno			**HR 0.74** (0.50 a 1.10)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRITICO
Sobrevida Libre de Progresion												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			**HR 0.71** (0.53 a 0.95)	**1 menos por 1.000** (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tasa de Respuesta Objetiva												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	31/111 (27.9%)	16/108 (14.8%)	**RR 0.85** (0.74 a 0.97)	**22 menos por 1.000** (de 4 menos a 39 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Diarrea												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	61/655 (9.3%)	6/623 (1.0%)	**OR 10.56** (4.53 a 24.61)	**83 más por 1.000** (de 33 más a 183 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Rash												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	12/655 (1.8%)	0/623 (0.0%)	**OR 24.22** (1.43 a 410.00)	**0 menos por 1.000** (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hepatotoxicidad												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	37/655 (5.6%)	12/623 (1.9%)	**OR 3.05** (1.57 a 5.90)	**37 más por 1.000** (de 11 más a 85 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Deterioro LVEF												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/655 (1.4%)	2/623 (0.3%)	**OR 4.33** (0.93 a 20.10)	**11 más por 1.000** (de 0 menos a 58 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo; **OR:** Razón de momios

EXPLICACIONES

a. El IC pasa por el 1

USO DE RECURSOS

Wales: Se recomienda el uso de lapatinib en combinación con capecitabina como una opción para uso restringido dentro de NHS Wales para el tratamiento de CMM HER2 (ErbB2)+ luego de su progresión con antraciclinas, taxanos o trastuzumab.

Debe restringirse dentro de su indicación autorizada para el tratamiento de pacientes como una alternativa al tratamiento con trastuzumab y capecitabina o trastuzumab y vinorelbina en pacientes en quienes los médicos lo consideren clínicamente apropiado.

Scottish: No se recomienda el uso de lapatinib dentro de NHS Escocia. En comparación con la monoterapia con capecitabina, no es costo-efectiva.

NICE: Lapatinib en combinación con un inhibidor de la aromatasa no se recomienda para el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con CMM HER2+.
El Comité concluyó que el lapatinib más un inhibidor de la aromatasa ofrece un beneficio en la SLP, pero la SVG es incierta. El Comité concluyó que la ICER más plausible para lapatinib más un inhibidor de la aromatasa sería cercana a £ 74,000 por QALY ganado.

ACEPTABILIDAD

ESMO: Para pacientes altamente seleccionados HER-2 +, para quienes se elige terapia hormonal en lugar de quimioterapia, se debe administrar terapia hormonal en combinación con terapia anti-HER-2 (trastuzumab o lapatinib) ya que la combinación proporciona beneficio de SLP en comparación con hormonoterapia sola. La adición de terapia anti-HER-2 a la hormono terapia en la 1ª línea no ha llevado a un beneficio de supervivencia. (1A)

NCCN recomienda lapatinib+capecitabine y lapatinib+ trastuzumab para el tratamiento de CMM HER2+ como "Otros regímenes recomendados".

Lapatinib + cape es una opción en pacientes con CMM que progresaron con un régimen con trastuzumab.

RECOMENDACIÓN LAPATINIB+QT PRIMERA LÍNEA

No se recomienda el uso de la combinación Lapatinib+QT como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

RECOMENDACIÓN LAPATINIB+QT SEGUNDA LÍNEA O ULTERIORES

Se sugiere el uso de Lapatinib+QT en pacientes con CMM HER2 positivas, con enfermedad evaluable, metástasis cerebrales estables luego del tratamiento local, buen estado funcional (PS <2) y adecuada función cardiaca que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

RECOMENDACIÓN LAPATINIB+HORMONOTERAPIA

Se sugiere el uso de Lapatinib en combinación con Letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HER2 positivo y receptores hormonales positivos, con un intervalo ≥ 1 año en caso de tratamiento hormonal con o sin trastuzumab, PS 0-1, con FEVI normal y ausencia de enfermedad visceral extensa sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

REUNIÓN DE CONSENSO CÁNCER DE MAMA 2018

METODOLOGÍA

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en cáncer de mama metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario con preguntas sobre la temática en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: oncólogos clínicos representantes de diversos puntos geográficos del país del ámbito público y privado; representantes de Sociedades médicas de Oncologia; entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas; Banco de drogas de la Pcia de Bs. As., expertos dedicados a la gestión en salud y un representante relacionado a una ONG de pacientes oncológicos.

El total elegido de expertos fue de 25, de los cuales 20 (80%) aceptaron participar del proceso. Se planificó una ronda de preguntas electrónica. El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. El objetivo del cuestionario era conocer la opinión de los expertos basados en su práctica clínica habitual.

En la primera ronda que constó de 10 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Se empleó como modelo el algoritmo publicado en la edición anterior de la guía, el cual fue confeccionado consensuando con los expertos las distintas instancias de tratamiento para la enfermedad metastásica. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados durante la ronda electrónica, por lo cual se discutieron directamente los resultados en la reunión presencial sin requerir una segunda ronda.

La reunión se llevó a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer el dia 23/05 y estuvo estructurada de la siguiente manera:

1. Introducción explicando la metodología empleada para desarrollar la síntesis de evidencia, recomendaciones con metodología GRADE y consenso Delphi

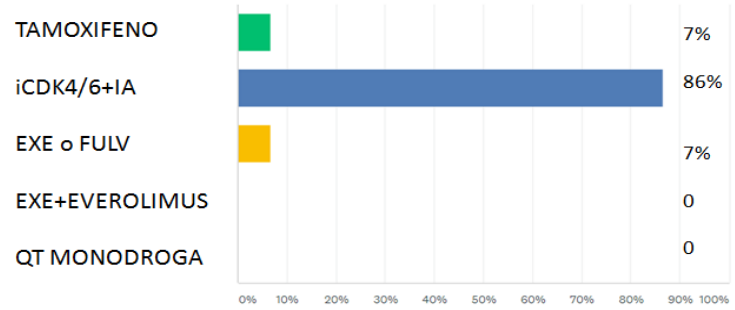
2. Discusión de la evidencia en relación a las drogas de estudio y sus puntos de controversia

3. Presentación de los resultados del método Delphi (Los resultados fueron expuestos en gráficos para facilitar el intercambio).

4. Conclusiones finales y cierre de la reunión: se llegó a acuerdo en los puntos de controversia planteados y se confeccionó el algoritmo terapéutico propuesto.

CÁNCER DE MAMA HER 2 NEGATIVO

Paciente postmenopáusica RH+,HER2(-),con antecedente de tratamiento hormonal adyuvante con IA y recaída de la enfermedad a los 2 años de finalizada dicha terapia (actualmente CMM con igual fenotipo, sin compromiso visceral sintomático) ¿ Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria y de la evidencia actual en términos de eficacia y seguridad?



1. Se planteó en primer lugar, cuál es el tratamiento de elección de primera línea en una paciente con recaida post adyuvancia con ILE largo, sin compromiso visceral sintomático. La opción mas votada con un 86% fue el tratamiento combinado con un inhibidor CDK4/6 (Palbociclib o Ribociclib) mas un IA.

Durante el debate luego de discutir la síntesis de evidencia, se presentaron los resultados del informe de costo-efectividad de Palbociclib como tratamiento de primera línea elaborado por el equipo de Evaluacion de tecnologías sanitarias del INC, el cual concluye que desde una perspectiva del tercer pagador, a los precios de comercialización actuales y umbrales de decisión recomendados por la OMS, Palbociclib tiene una probabilidad nula de ser una estrategia costo-efectiva en comparación con el tratamiento de primera línea habitual, siendo el ratio de costo efectividad de $3.989.175 por AVAC ganado adicional. Estos resultados coinciden con las conclusiones de estudios de costo-efectividad de otros países que establecen que la combinación de Palbociclib mas letrozol en comparación con Letrozol tiene una probabilidad del 0% de ser una estrategia costo-efectiva en umbrales habituales, siendo necesaria una reducción de hasta el 75 % del precio para alcanzar un nivel de CEI aceptable.

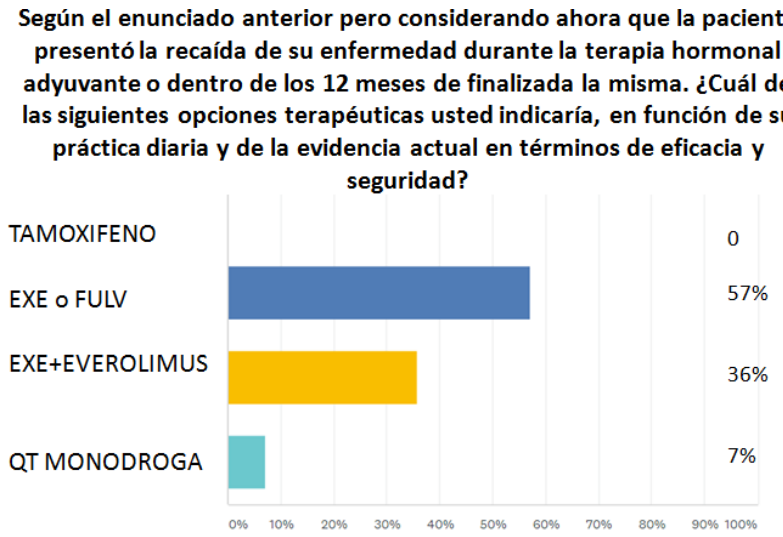
Teniendo en cuenta que la combinación de drogas aporta un beneficio significativo en SLP y no asi en SVG, con mayor toxicidad g3-4 y las consideraciones de costo expuestas previamente, la fuerza de recomendación es condicional, implicando un balance riesgo beneficio que debe ser discutido con el paciente. Como comentario surgido de los expertos, se mencionó que la indicación de esta terapia de alto costo está sujeta a la disponibilidad para su uso (dependiendo de las posibilidades de acceso a la misma según el agente financiador).

RECOMENDACIÓN INHIBIDORES CDK4/6 EN PRIMERA LÍNEA

Se sugiere el uso de iCDK4/6 como tratamiento de primera línea asociado a un IA en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable que no han recibido una terapia sistémica previa o no han recibido tratamiento neo/adyuvante dentro de los 12 meses (incluyendo un IA) sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada



2. En este caso se consultó la opción de tratamiento en una paciente con recaida de enfermedad durante la adyuvancia o con ILE corto.

La opción mas seleccionada fue la terapia hormonal con Exemestano o Fulvestrant (57%), seguido de la combinación de Exemestano + Everolimus (36%).

Con respecto al uso combinación de iCDK4/6 como opción terapéutica en esta población con recaida en ILE corto, se llego a la conclusión que este subgrupo de pacientes esta representado en un bajo porcentaje en los ECA (alrededor de 20%) y los beneficios en SLP son inconsistentes como para generar una recomendación.

Se mencionó que la indicación mas adecuada de la combinación de Exemestano + Everolimus podria ser en esta población con ILE corto ya que sugiere la presencia de un mecanismo de resistencia hormonal. Al momento de seleccionar el tratamiento se deben tener en cuenta las toxicidades relevantes, formas de administracion de cada una de las opciones y sobre todo preferencias del paciente.

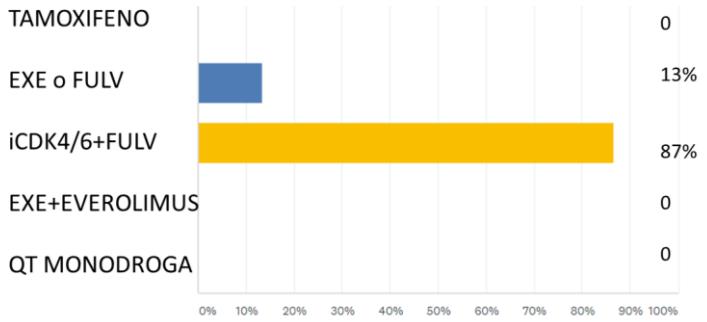
Recomendación Exemestano Everolimus

Se sugiere el uso de Everolimus en combinación con Exemestano en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable sin compromiso visceral sintomático, recaídas (durante o dentro de los 12 meses de finalizada la terapia hormonal adyuvante) o progresadas (en enfermedad metastásica) a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Paciente postmenopáusica con CMM de inicio RH(+), HER 2(-) que presenta progresión de enfermedad (sin compromiso visceral sintomático) a una terapia endocrina previa que incluya un IA no esteroideo ¿Cuál de las siguientes opciones usted indicaría, en función de su práctica diaria y de la evidencia actual en términos de eficacia y seguridad?



3. La opción de tratamiento mas seleccionada en una paciente que progresó a una primera línea con un IA, sin compromiso visceral sintomático fue la combinación de Palbociclib + Fulvestrant en un 87%, basados en los resultados del ensayo PALOMA-3.

Las observaciones efectuadas por los participantes fueron: la combinacion constituye la primera opción de tratamiento siempre y cuando se encuentre disponible, de acuerdo al financiador y que no debería indicarse mas alla de una segunda línea.

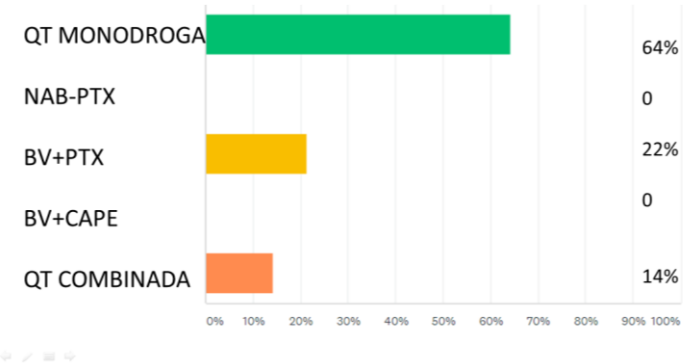
Recomendación Palbociclib Fulvestrant en Segunda Línea

Se sugiere el uso de Palbociclib en combinación con Fulvestrant como tratamiento de segunda línea en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable que han recibido una terapia sistémica previa con IA sin enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

En pacientes con enfermedad metastásica de inicio o recaída mayor a los 12 meses desde la adyuvancia con quimioterapia, con enfermedad visceral sintomática independientemente del status de RH ¿Cuál de las siguientes opciones usted indicaría en función de su práctica diaria y de la evidencia actual en términos de eficacia y seguridad?



4. En el caso de presentar recaida de enfermedad con ILE largo luego de QT adyuvante o en EIV, en una paciente con enfermedad visceral sintomática, la opción de tratamiento corresponde a una estrategia que incluya quimioterapia monodroga (64%9 o en combinación (14%).

La QT en combinación provee una mayor tasa de respuesta y una SLP más prolongada en comparación con agente único, aunque está asociada con incremento en la toxicidad con poco beneficio en SVG. No hay evidencia suficiente para determinar que la QT en combinación es superior al uso de agente único secuencial, a menos que se requiera rápida respuesta.

Con respecto a la combinación de Paclitaxel y Bevacizumab, surgió de opinión de los expertos presentes que no constituye una opción de tratamiento de uso rutinario, considerando su uso en pacientes jóvenes, con ECOG 0-1 sin comorbilidades significativas que contraindiquen el uso del antiangiogénico, en un escenario que se requiera una tasa de respuesta significativa y rápida, siempre y cuando el ILE de taxanos sea mayor a 12 meses.

Tal como se había consensuado en la edición anterior de la guia, en subgrupos de interés (por ejemplo pacientes con enfermedad subtipo triple negativo), se utilizarán los mismos criterios de selección para recibir terapia combinada (por ejemplo crisis visceral) ya que no se ha demostrado un mayor beneficio para este subtipo fuera de ese escenario clínico.

Recomendación Bevacizumab

No se sugiere el uso rutinario de Bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes postmenopausicas con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: sin comorbilidades significativas ni contraindicaciones para recibir antiangiogenicos, sin metástasis cerebrales, que requieran una tasa de respuesta significativa y rápida, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Comentarios de expertos:

- No está recomendada la asociación de Bevacizumab y Docetaxel dada la menor magnitud del beneficio clínico observado en los ensayos analizados y mayor toxicidad.

- En pacientes candidatas a recibir terapia combinada, con contraindicaciones para antraciclinas o taxanos, o con mayor riesgo de toxicidad medular, la combinación de Capecitabina + Bevacizumab podría considerarse una opción terapéutica (aunque no se pudo comprobar la no inferioridad frente a la combinación Paclitaxel + Bevacizumab).
- Por acuerdo de expertos, no existe al momento evidencia suficiente para recomendar el mantenimiento con Bevacizumab luego de tratamiento de primera línea, en el caso de optar por dicha opción terapéutica.

En el caso de la indicación de Nab-Paclitaxel, se concluyó que debe reservarse en casos de hipersensibilidad documentada durante el uso de Paclitaxel o con contraindicaciones para recibir esteroides.

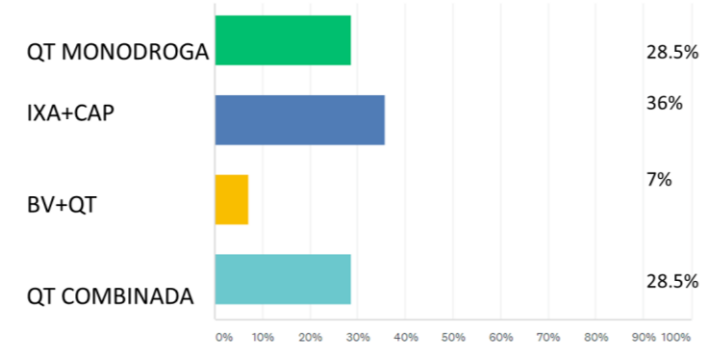
Recomendación Nab Paclitaxel

Se sugiere el uso de Nab-Paclitaxel en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable candidatas a recibir quimioterapia, como alternativa de tratamiento en el caso de presentar antecedente de hipersensibilidad a Paclitaxel o contraindicación para recibir esteroides.

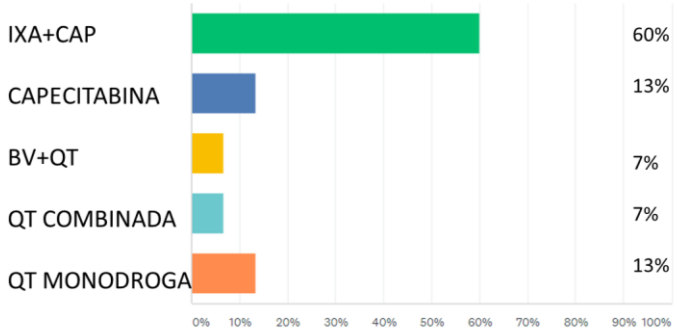
Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

En pacientes con enfermedad metastàsica de inicio o recaida menor a los 12 meses desde la adyuvancia con quimioterapia, con enfermedad visceral sintomática independientemente del status de RH ¿Cuál de las siguientes opciones usted indicaría en función de su práctica diaria y de la evidencia actual en términos de eficacia y seguridad?



En pacientes pre-tratadas para enfermedad metastásica (al menos 1 linea de quimioterapia), resistentes a taxanos y/o antraciclinas(*) sin neuropatía residual significativa, adecuado PS (0-2) y que requieran rápida respuesta por enfermedad visceral. ¿ Cuál de los siguientes esquemas indicaría como 2ª línea?.



5 y 6. Al presentarse el escenario de recaida de enfermedad con ILE menor a 12 meses desde la adyuvancia con QT, en el caso de enfermedad visceral sintomática, nuevamente las opciones mas seleccionadas incluyeron quimioterapia agente único o en combinación (28,5% cada una), de acuerdo a lo recibido como adyuvancia. La combinación de Capecitabina e Ixabepilona fue seleccionada en un 36%.

Cuando se trata de una paciente con resistencia a antra/taxanos, con PS adecuado y sin neuropatía residual significativa, la combinación de Capecitabina e Ixabepilona fue la mas seleccionada (60%).

Los expertos señalaron que en este subgrupo constituye una opción terapéutica, tanto en combinación o como agente único, pero que actualmente su uso debe ser seleccionado teniendo en cuenta toxicidad relevante y estado funcional de la paciente.

Recomendación Ixabepilona

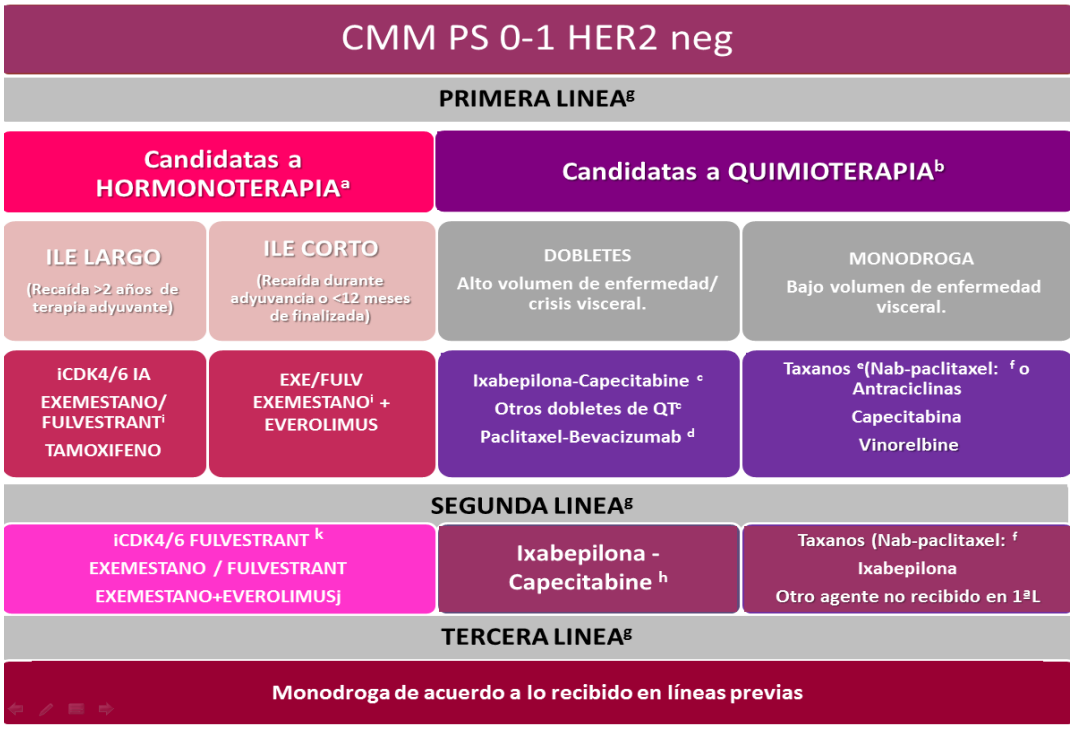
No se sugiere el uso rutinario de Ixabepilona como tratamiento en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: resistentes a antraciclinas/taxanos[81] sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

[1]Definida como la progresión de enfermedad durante el tratamiento con antraciclinas para la enfermedad MTS o dentro de los 3 meses (4 meses para taxanos) de finalizado el mismo ó recurrencia dentro de los 6 meses con antraciclinas (12 para taxanos) en neo-adyuvancia.

ALGORITMO TERAPEUTICO



La selección de tratamientos de alto costo deberá ser individualizada de acuerdo a la disponibilidad de los mismos, teniendo en cuenta el agente financiador

a. Son candidatas a HT las pacientes con RH positivos, que no presentan compromiso visceral sintomático. Se recomienda en pacientes con CMM y MTS óseas el uso de un agente modificador óseo y suplementación con calcio (+ 500mg día) y vitamina D (+400U día). **Recomendación: Fuerte**

b. Candidatas a QT son pacientes con RH positivos o subtipo triple negativo, enfermedad visceral medible, sin metástasis cerebrales; o pacientes refractarias a HT. La QT en combinación provee una mayor tasa de respuesta y una SLP más prolongada en comparación con agente único, aunque está asociada con incremento en la toxicidad con poco beneficio en SVG. No hay evidencia suficiente para determinar que la QT en combinación es superior al uso de agente único secuencial, a menos que se requiera rápida respuesta.

c. Por consenso de expertos se acordó que la selección para QT combinada incluye además a pacientes con ILE corto (recaída <12 meses de la adyuvancia).

d. Por acuerdo de expertos, no existe al momento evidencia suficiente para recomendar el mantenimiento con Bevacizumab luego de tratamiento de primera línea.

e. Puede re-exponerse a taxanos si el intervalo desde la adyuvancia es mayor a un año

f. En pacientes con riesgo de hipersensibilidad a paclitaxel o con contraindicaciones para recibir esteroides.

g. Ante progresión de enfermedad luego de 1ª línea terapéutica y ulteriores, la indicación se realizara en función de: Performance status, sitios MTS y volumen de enfermedad luego de re-estadificación (escenario clínico: candidatas a hormonoterapia vs quimioterapia).

h. En pacientes sin neuropatía residual significativo o con resistencia a taxanos y/o antraciclinas (progresión de enfermedad intra-tratamiento para enfermedad metastásica o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo)

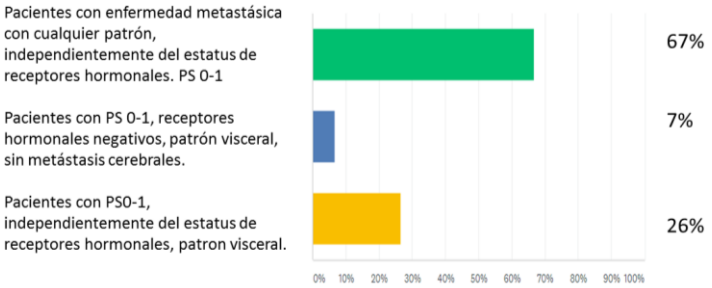
i. La elección del tratamiento después de una primera terapia hormonal debe ser individualizada, considerando (además del patrón de enfermedad metastásica, la hormonoterapia previa utilizada y el ILE/ELP) el perfil de seguridad del Everolimus, las co-morbilidades del paciente y sus preferencias.

j. De acuerdo a lo recibido en 1ªL

k. La combinacion Palbociclib + Fulvestrant no debe ser utilizada mas alla de una segunda linea

CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO

La indicación más apropiada de pertuzumab como tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico con HER2 positivo y FEVI normal es:



7. Se consultó acerca de la indicación mas apropiada de la triple combinación (Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel) en CMM HER2 positivo.

La mayoría de los expertos seleccionó que la utiliza en pacientes con cualquier patrón de enfermedad (visceral u oseo/PB) e independientemente del estatus de receptores hormonales (67%). Un 26% seleccionó dicha opción en caso de presentar un patrón visceral.

Durante la discusión de la evidencia, se expusieron los resultados del análisis de subgrupos pre especificados en el desenlace SVG de acuerdo a la publicación de Swain y col, 2015. En el subgrupo de enfermedad NO visceral no se observó beneficio en SVG con resultados imprecisos (HR 1,11 IC 0,66-1,85), dado el bajo número de eventos.

Este análisis de subgrupo cobra significancia estadística al ser un criterio de estratificación previo a la aleatorización y no es meramente exploratorio.

Durante el debate luego de discutir la síntesis de evidencia, se presentaron los resultados del informe de costo-efectividad de Pertuzumab como tratamiento de primera línea elaborado por el equipo de Evaluacion de tecnologías sanitarias del INC, el cual concluye desde una perspectiva del financiador en el sistema público de salud, a los precios de comercialización actuales y umbrales de decisión recomendados por la OMS, Pertuzumab tiene una probabilidad nula de ser una estrategia costo-efectiva en comparación con el tratamiento de primera línea habitual, siendo el ratio de costo efectividad de $4.651.091 por AVAC ganado adicional. Estos resultados coinciden con las conclusiones de diversos estudios de costo-efectividad que establecen que la combinación de Pertuzumab tiene un 0% de ser una estrategia costo-efectiva en umbrales habituales, incluso en escenarios de precios nulos.

RECOMENDACIÓN PERTUZUMAB

Se sugiere el uso de Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), sin metástasis cerebrales (a), enfermedad visceral (b), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con Trastuzumab con intervalo mayor o igual a 12 meses.

Acuerdo de Expertos

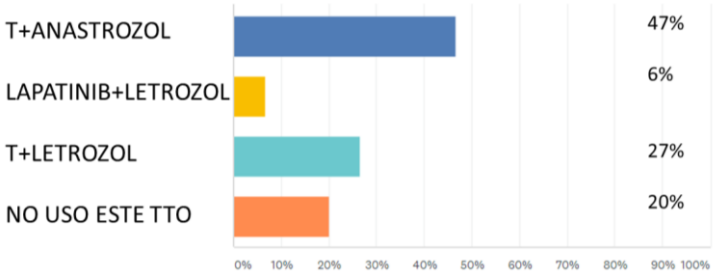
a El panel de expertos acuerda incluir pacientes con enfermedad en SNC controlada, luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis).

b Pueden ser candidatas a la triple combinación pacientes con criterios para recibir quimioterapia por ejemplo enfermedad extensa sintomática o rápidamente progresiva en territorios óseo, ganglionar o de partes blandas

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

En la enfermedad metastásica de CM con receptores hormonales positivos, HER2 positivo, pacientes post-menopáusicas, con patrón óseo o de partes blandas predominante, sin "crisis visceral" ¿cree que es beneficioso asociar un agente anti-HER2 más hormonoterapia?



8. En el caso de presentar un patrón óseo o PB predominante sin crisis visceral, un 74% de los expertos señalaron que la asociación de Trastuzumab mas hormonoterapia (IA) es beneficiosa y constituye una opción de tratamiento en este escenario clínico.

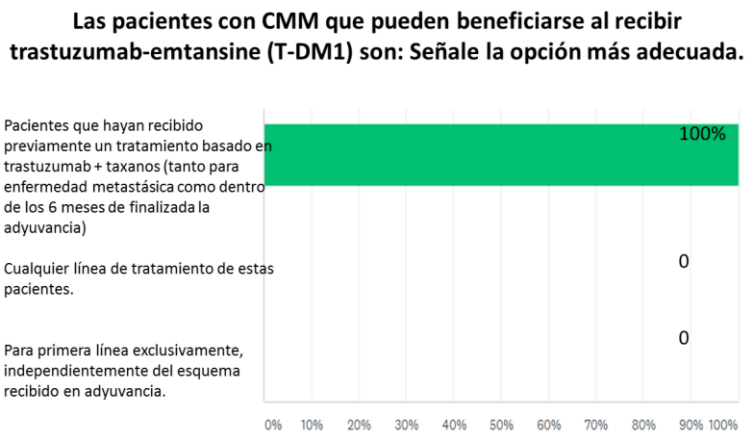
La evidencia fue analizada en la edición anterior de la guía, no encontrando nuevas publicaciones en la presenta actualización.

Recomendación Trastuzumab

Se recomienda el uso de Trastuzumab asociado a QT u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), sin metástasis cerebrales (a), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con intervalo mayor o igual a 12 meses.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta



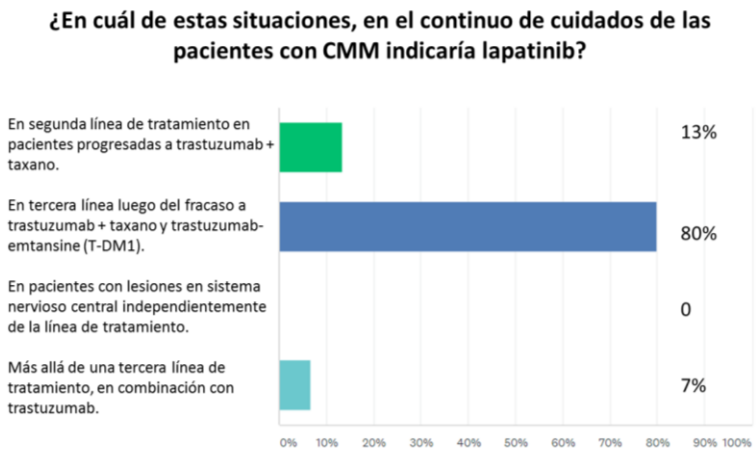
9. Hubo acuerdo unánime que Trastuzumab-emtansine (T-DM1) tiene indicación terapéutica en pacientes progresadas a trastuzumab en un ILE corto, en caso de contar con disponibilidad de dicho fármaco.

RECOMENDACIÓN TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM1)

Se sugiere el uso de TDM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-2), adecuada función cardíaca (FEVI >50%), que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional.

Calidad de evidencia: Alta.



10. En el caso de Lapatinib, hubo acuerdo en que la indicación mas adecuada es luego del fracaso de tratamiento con Trastuzumab o TDM1 (3ra línea), principalmente asociado a hormonoterapia.

Recomendación Lapatinib+QT Primera Línea

No se recomienda el uso de la combinación Lapatinib+QT como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación Lapatinib + QT Segunda Línea o Ulteriores

Se sugiere el uso de Lapatinib+QT en pacientes con CMM HER2 positivas, con enfermedad evaluable, metástasis cerebrales estables luego del tratamiento local, buen estado funcional (PS <2) y adecuada función cardiaca que recibieron terapia previa con antraciclina, taxano y trastuzumab para enfermedad metastásica.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

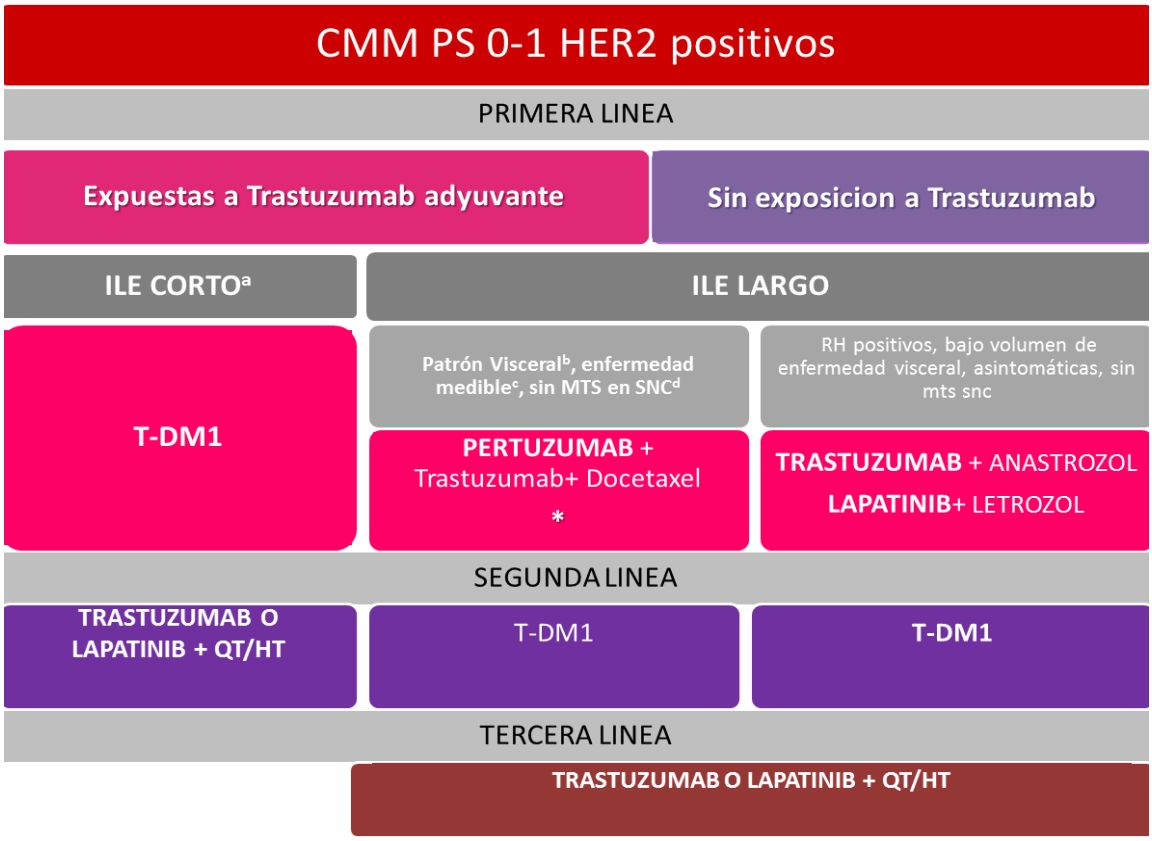
Recomendación Lapatinib+Hormonoterapia

Se sugiere el uso de Lapatinib en combinación con Letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HER2 positivo y receptores hormonales positivos, con un intervalo ≥ 1 año en caso de tratamiento hormonal con o sin trastuzumab, PS 0-1, con FEVI normal y ausencia de enfermedad visceral extensa sintomática.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

ALGORITMO TERAPÉUTICO



*** Pacientes no candidatas a triple combinación o contraindicación para Pertuzumab, podrán recibir Trastuzumab + taxano.**

[a] ILE corto: por definición del estudio EMILIA fue aquellas pacientes con recaída dentro de los 6 meses desde finalizada la adyuvancia.

Se discutió por parte del panel de expertos como definir las recaídas ocurridas entre los meses 7 al 11 inclusive, sin llegar a acuerdo. Se mencionaron los puntos de acuerdo de expertos de guías de práctica clínica como NCCN y ASCO: intervalo corto al menor de 12 meses.

[b] Además de patrón visceral, serán candidatas a la triple combinación pacientes con enfermedad extensa ósea, ganglionar o de partes blandas, independientemente del estatus de receptores hormonales.

[c] También incluir enfermedad evaluable en lugar de enfermedad medible.

[d] El panel de expertos acuerda incluir pacientes con enfermedad en SNC controlada, luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis); cuyas lesiones se encuentren estables y asintomáticas, sin requerimiento de corticoides por al menos 3 meses.

[e] La combinación de capecitabina- trastuzumab más allá de primera línea tienen una fuerza de recomendación condicional

Las opciones de tratamiento de segunda línea y ulteriores deben ser consideradas en relación a la terapia recibida en primera línea.

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

CMLA: Cáncer de mama localmente avanzado

CMM: Cáncer Mama Metastásico

Crisis visceral: definida como disfunción orgánica severa determinada clínicamente, por parámetros de laboratorio y rápida progresión de enfermedad.

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

DX: diagnóstico

EA: Eventos Adversos

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

Enfermedad visceral: patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FP: Falso Positivo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

GPT: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparative incremantel de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

ILP: Intervalo libre de progresión. Tiempo transcurrido desde obtención de respuesta con el tratamiento instituido en la enfermedad avanzada o recurrente hasta la progresión de enfermedad.

ITT: Análisis por intención de tratar

MTS: metástasico

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

pRC: respuesta completa patológica

pRP: respuesta parcial patológica

PS: Perfomance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

QALY: quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RE: Receptores estrogénicos

RH: Receptores Hormonales

RP: Respuesta Parcial

RPg: Receptores progestínicos

RR: riesgo relativo

SCR: screening o tamizaje

SRE: Evento relacionado al esqueleto, definidas como radioterapia o cirugía óseas con el fin de tratar o prevenir fracturas patológicas, fractura patológica, compresión medular.

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

TEM: tasa estimada media

TTP: Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression)

Tasa de beneficio clínico: RC + RP + EE ≥ 6 meses)

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR**: Overal Response Rate

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular EndothelialGrowth Factor)

VVP: Valor Predictivo Positivo

ANEXOS

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

TERMINOS MESH

((ribociclib) AND breast cancer) AND ("2010/05701"[Date - Publication] : "2018/05/15"[Date - Publication])

(("everolimus"[MeSH Terms] OR "everolimus"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "2018/04/30"[PDAT])

((palbociclib) AND breast cancer) AND ("2010/06/01"[Date - Publication] : "2018/04/30"[Date - Publication])

Bevacizumab[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2018/04/30"[PDAT])

((ixabepilona) AND breast cancer) AND ("2015/06/01"[Date - Publication] : "2018/04/30"[Date - Publication])

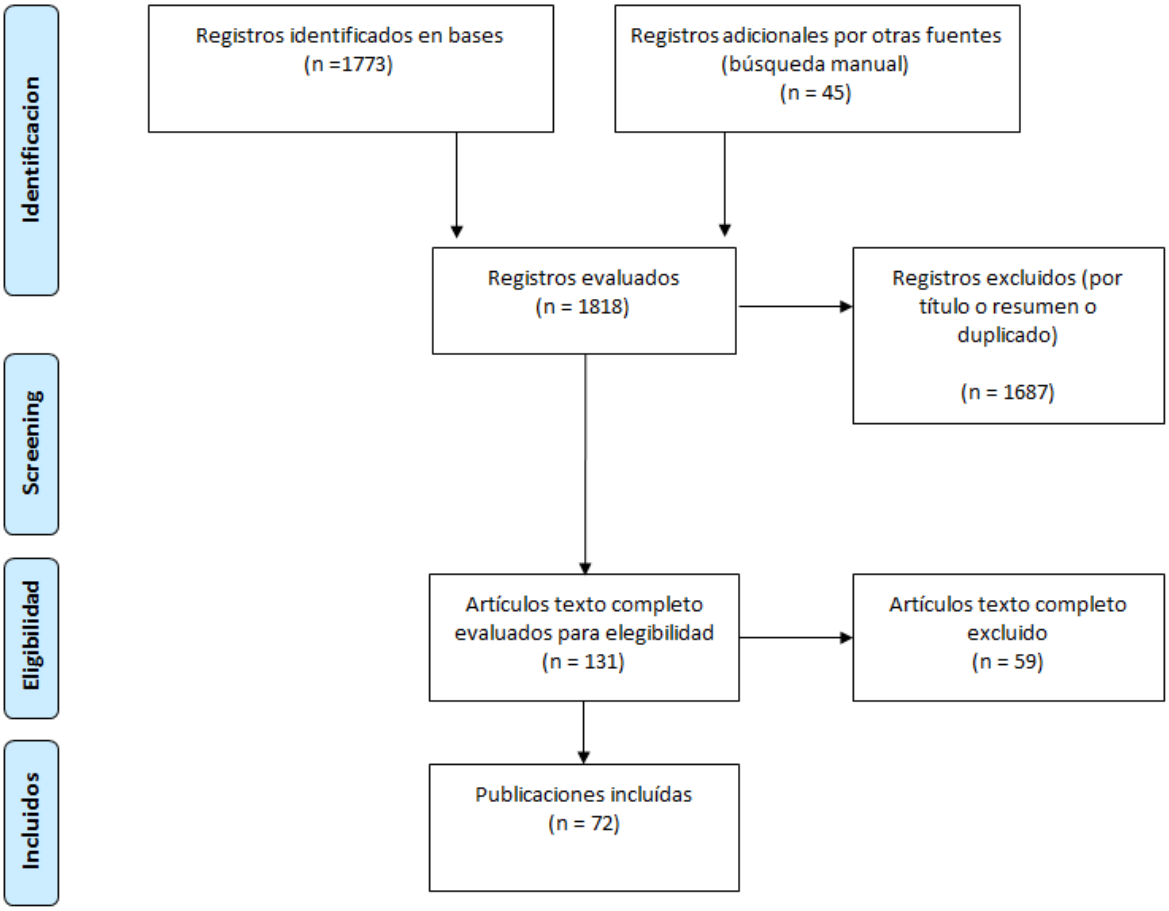
((nab paclitaxel) AND breast cancer) AND ("2015/06/01"[Date - Publication] : "2018/04/30"[Date - Publication])

((lapatinib) AND breast cancer) AND ("2015/06/01"[Date - Publication] : "2018/04/30"[Date - Publication])

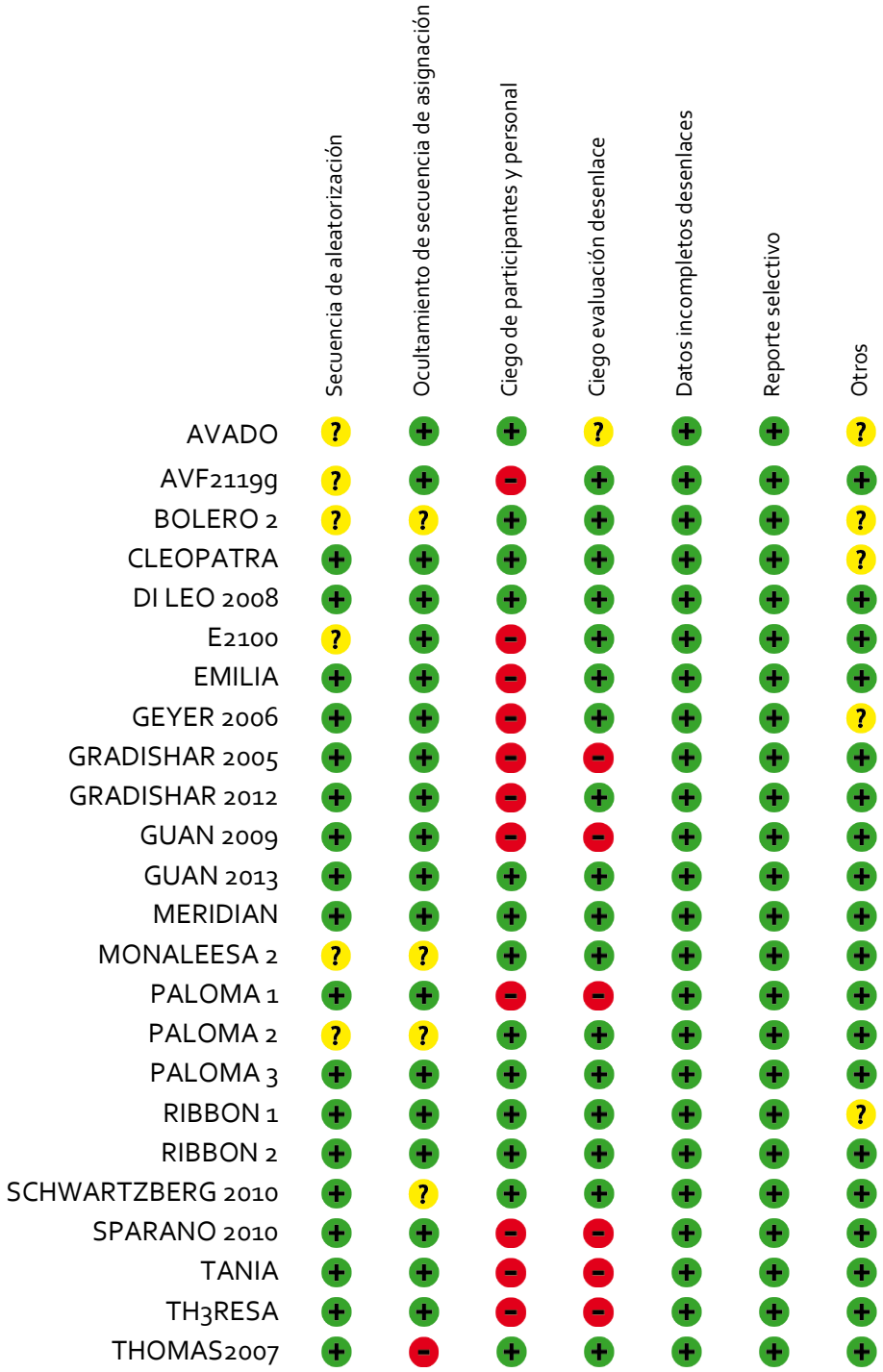
((("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR "pertuzumab"[All Fields]) AND (("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields])))) AND ("2014/08/01"[Date - Publication] : "2018/05/05"[Date - Publication])

((trastuzumab emtansine) AND breast cancer) AND ("2010/06/01"[Date - Publication] : "2018/04/30"[Date - Publication])

PRISMA


Identificacion
Screening
Eligibilidad
Incluidos
Registros identificados en bases (n =1773)
Registros adicionales por otras fuentes (búsqueda manual) (n = 45)
Registros evaluados (n = 1818)
Registros excluidos (por título o resumen o duplicado) (n = 1687)
Artículos texto completo evaluados para elegibilidad (n = 131)
Artículos texto completo excluido (n = 59)
Publicaciones incluídas (n = 72)

2. Estudios Incluidos. Riesgo De Sesgo (Resumen)



CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

PALOMA 3

Métodos	Fase 3 aleatorizado 2:1 doble ciego controlado por placebo multicéntrico.
Participantes	Mujeres con cáncer de mama avanzado rh+ HER2- recaído o progresado durante tto. endócrino previo. Ecog hasta 1. Enf. medible u osea única. Postmenopáusica: pe ia (en caso de ady: durante o dentro de los 12 meses de finalización). Pre-peri menopáusicas: pe tto endócrino (en caso de ady: durante o dentro de los 12 meses de finalizar tamoxifeno).
Intervenciones	Palbociclib 125 mg día 3/1 + fulvestrant (n=374) vs Fulvestrant +placebo (n=174).
Desenlaces	1°: slp 2°:svg,tro,bc, duración de rta,cv,seguridad.
TURNER N 2015	12/2014 (análisis interino) med de seg 5.6 m. Slp: 9,2 m vs 3.8 m hr:0.42 (ic95% 0.32-0.56;p<0,001). Svg: datos inmaduros.
CRISTOFANILLI M 2016	16/03/2015 (análisis final) med de seg 8.9 m Slp: 9.5 vs 4.6 m hr: 0.46 (ic95% 0.36-0,59;p<0,0001). Svg: datos inmaduros.
Notas	Exclusión: uso de fulvestrant o everolimus/ mts snc no controladas/enf viceral sintomática. Estratificación: enf visceral/ menopausia/ sensibilidad a tto endócrino previo. Podían haber recibido una línea de qt previa. Reclutamiento: 10/2013-08/2014.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Centralizada informatizada e interactiva.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Asignación central.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	Doble ciego controlado por placebo.
Ciego evaluacion desenlace	Bajo riesgo	Comité evaluador

(sesgo deteccion)		independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Sin datos faltantes significativos.
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado (no hay datos de svg maduros).
Otros	Bajo riesgo	No detectado (no permite entrecruzamiento).

PALOMA 1

Métodos	Fase 2 aleatorizado 1:1 abierto multicéntrico
Participantes	Mujeres postmenopausicas con cáncer de mama avanzado RH + HER2 - sin tto. previo ecog hasta 1. Enfermedad medible u ósea.
Intervenciones	Palbociblib 125 mg día 3 /1 + letrozol 2,5 mg día (n=84) vs letrozol misma dosis (n=81).
Desenlaces	1°: slp 2°: svg, tro, beneficio clínico, duración de rta, cv, seguridad.
FINN RS 2015	29/11/2013 med seg 29.6 m palbo -27.9 m control. Slp: 20.2 m vs 10.2 m hr:0.488 (ic95% 0.319-0.748;p<0.0004) Svg: datos inmaduros Seguridad: NTP 74% vs 5% fatiga anemia /ea G3-4 ntp 54% vs 1% no se registraron casos de neutropenia febril.
FINN RS 2016	Subgrupos exploratorios: todos con beneficio para slp 29/11/2013 (sin ajustes para comparaciones múltiples).
FINN RS 2017	Cierre: Dic. 2016. SVG: 37.5 m vs 34.5 m hr: 0.897 (ic95% 0.623-1.294;p<0.281)
Notas	Exclusión: Uso de anastrozol o letrozol neo/ady dentro de los 12 meses previo a randomización / mtts en SNC. Estratificación: enf visceral, ILE mayor/menor 12 meses, enf mtts vs recidiva. Reclutamiento: 12/2009- 5/2013.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Sistema computarizado e interactivo.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Alto riesgo	Los códigos de aleatorización fueron liberados al momento de análisis interinos y final.
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	Sin evaluación de comite independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No hay datos faltantes significativos.
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado.
Otros	Bajo riesgo	No detectado.

PALOMA 2

Métodos	Fase 3 aleatorizado 2:1 doble ciego controlado por placebo multicéntrico.
Participantes	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado rh + her2 - sin tto previo ecog hasta 2. Enf. medible u ósea.
Intervenciones	Palbociclib 125 mg dia 3/1 + letrozol 2,5 mg dia (n=444) vs letrozol 2,5 mg día +placebo (n=222)
Desenlaces	1°: slp 2°: svg, tro, beneficio clínico, duración de rta, cv, seguridad.
FINN RS 2016	26/02/2016 med de seg 23 m. SLP: 24.8 m vs 14.5 m hr: 0.58 (ic95% 0.46-0.72;p<0,001). SVG: datos inmaduros.
SABCS 2017	Med seg 38 m Slp: 27.6 m vs 14.5 m hr: 0.56 (p <.0001).

Notas	Exclusión: enf visceral sintomática / recidiva durante uso de anastrozol o letrozol como neo-adyuvante o dentro de los 12 meses de su finalización. Estratificación: enf visceral, ile mayor/menor 12 meses , enf mtts vs recidiva Reclutamiento : 2/2013-07/ 2014

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo seleccion)	Riesgo incierto.	No aclarado en la publicación.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No aclarado en la publicación.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	Doble ciego controlado por placebo.
Ciego evaluación desenlace (sesgo deteccion)	Bajo riesgo.	Evaluación por comite independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	No hay datos faltantes significativos.
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros	Bajo riesgo.	No detectado.

RIBOCICLIB (MONALEESA 2)

Métodos	Fase 3 aleatorizado 2:1 doble ciego multicéntrico.
Participantes	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico rh + her2- sin tratamiento previo. Ecog hasta 1. Enf medible o lesión osoes lítica por lo menos.
Intervenciones	Ribociclib 600 mg dia 3/1+ letrozol 2.5 mg dia (n=334) vs placebo+letrozol 2.5 mg dia (n=334).
Desenlaces	1°: slp 2°: svg, tro, bc, cv, seguridad.

HORTOBAGYI GN 2016	1/2016 med de seg: 15.3 m. Slp: no alc vs 14.7 m hr: 0.56 (ic95% 0.43-0.72; p = 3,29×10−6).
HORTOBAGYI GN 2017	1/ 2017 med de seg : 26.4 m. SVG:datos inmaduros hr 0, 746 (ic95% 0,517–1,078; p= 0,059). Slp tasa a 24 meses. Control 35,9% Exp 54,7%
HORTOBAGYI GN 2018	1/2017 SLP: 25.3 M VS 16 M HR:0,568 (IC95% 0.457-0.704;p 9.63x10 -8). SVG: Inmadura.
Notas	Estratificación: metástasis pulmonares o hepáticas Exclusión: mtts en snc-/cáncer de mama inflamatorio-qt previa Ia como neo-ady fue permitida si el sv libre de enfermedad fue mayor a 12 meses Reclutamiento:1/2014-03/2015

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No descripto en la publicación.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No descripto en la publicación.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	Doble ciego controlado por placebo.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comite revisor independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	Sin datos faltantes significativos.
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	No detectado.
Otros	Bajo riesgo.	No detectado.

BOLERO 2

Métodos	FASE 3 aleatorizado 2:1 multicéntrico.
Participantes	Mujeres con cáncer de mama avanzado rh+ hrt2- refractarias a letrozol o anastrozol.
Intervenciones	Everolimus 10 mg día+ exemestane 25 mg día (n=485) vs exemestane (n=239).
Desenlaces	2/2011 SLP: 6.9 M VS 2.8 M HR: 0.43 (IC95% 0.35 -0.54; p<0,001) SVG: No reportado por datos inmaduros. 12/2011 SLP: 7.8 M vs 3.2 M HR: 0.45 (IC95% 0.38–0,54; po.0001) SVG: No reportado por datos inmaduros. 10/2013 SVG: 31.M VS 26.6 M HR:0.89 (IC 95% 0.73–1.10;p= 0,14).

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No descripto en publicación.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No descripto en publicación.
Ciego de participantes y personal	Riesgo incierto.	Doble ciego controlado con placebo.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto.	Comité revisor independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Riesgo incierto.	Sin datos faltantes significativos
Reporte selectivo	Riesgo incierto.	No detectado
Otros	Riesgo incierto.	El analisis final de slp se realizo con menos eventos de los planeados

GRADISHAR 2005

Métodos	ECA fase III, abierto
Participantes	460 Mujeres de al menos 18 años de edad con CMM medible histológicamente o citológicamente confirmado, y esperanza de vida de más de 12 semanas. Los pacientes se incluyeron si eran candidatos para el tratamiento con paclitaxel como agente único; no había recibido paclitaxel o docetaxel para el carcinoma metastásico; no había recaído con enfermedad metastásica dentro de 1 año del tratamiento adyuvante con paclitaxel o docetaxel; no tuvo otra malignidad dentro de los 5 años previos. Exclusion: metástasis cerebral activa, ECOG de más de 2; haber recibido terapia hormonal durante 2 semanas o quimioterapia, inmunoterapia u otra droga de investigación durante 4 semanas antes de la administración de la primera dosis del estudio; neuropatía periférica preexistente de grado 1.
Intervenciones	ABI-007 260 mg/m2 e.v. en 30 min sin premedicación paclitaxel 175 mg/m2 e.v.en 3 hs con premedicación

Desenlaces	TRO
Notas	Internacional.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Bajo riesgo.	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo.	Abierto.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

GRADISHAR 2012

Métodos	Fase II, abierto.
Participantes	CMM confirmado patológicamente, enfermedad medible, ECOG o a 2 y sin quimioterapia previa para CMM. Se permitió la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa si había transcurrido al menos 1 año desde la terapia. Los pacientes fueron excluidos si recibían inmunoterapia simultánea o terapia hormonal para cáncer de mama o metástasis cerebrales parenquimatosas (a menos que fueran estables), antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II a IV u otros tumores malignos en los últimos 5 años que pudieran afectar el diagnóstico o la evaluación del cáncer de mama.
Intervenciones	Nab-paclitaxel en 30 min 300 mg/m2 en día 1 cada 3 sem 100 mg/m2 semanal en día 1, 8 y 15 cada 4 sem, 150 mg/m2 semanal en día 1, 8 y 15 cada 4 sem Docetaxel 100mg/m2 en día 1 cada 3 sem en infusión en 1 h.
Desenlaces	TRO
Notas	Multicéntrico.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Alto riesgo.	Asignados aleatoriamente a través de un sistema de aleatorización centralizado (sin estratificación) para recibir uno de los cuatro regímenes de tratamiento (1:1:1:1 ratio).
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Radiólogo independiente. El radiólogo independiente estaba ciego a la asignación de tratamiento, las evaluaciones de respuesta del investigador y las lesiones elegidas por el investigador para medir las respuestas.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

GUAN 2009

Métodos	Fase II, aleatorizado.
Participantes	N=212 Mujeres 18-70 años, CMM o recurrente confirmado histo/citologicamente, ECOG 1. Adecuada función hematológica, hepática y renal. Sin quimioterapia previa para CMM, esperanza de vida > 12 semanas.
Intervenciones	(n=105) nab-paclitaxel 260 mg/m2 e.v. en 30 min cada 3 sem. (n=107) sb-paclitaxel 175 mg/m2 e.v. en 3h cada

	3 sem con premedicacion estandar (corticosteroides y antihistamínicos).
Desenlaces	TRO
Notas	Multicéntrico en CHINA.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorizado 1:1. Estratificado por 1º línea o subsecuentes.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo.	Abierto.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Riesgo incierto.	

SPARANO 2010

Métodos	Estudio multinacional, aleatorizado, abierto, de fase III.
Participantes	n= 1221 Mujeres con enfermedad medible o no, metastásica o localmente avanzada, Karnofsky 70 -100%, esperanza de vida ≥ 12 semanas. 2 o menos regímenes de quimioterapia anteriores, incluidos los que se administran en el entorno.
Intervenciones	Ixabepilone 40 mg/m^2 en 3 hs de infusión continua en dia 1 + capecitabine 1,000 mg/m^2, dos veces al día en día 1 a 14. Capecitabine 1,250 mg/m^2 dos veces al dia (día 1 a 14).
Desenlaces	SVG

Notas	Respuesta y progresión determinados por el investigador.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Riesgo incierto.	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	
Ciego de participantes y personal	Riesgo incierto.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto.	Abierto.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Riesgo incierto.	
Reporte selectivo	Riesgo incierto.	
Otros	Riesgo incierto.	

THOMAS 2007

Métodos	Internacional, abierto, fase III
Participantes	>18 años, mujeres, con enfermedad medible, CMM o localmente avanzado, resistentes a taxanos o antraciclinas Estaba permitido hasta 3 quimioterapia previos, el tratamiento neoadyuvante / adyuvante secuencial contando como un régimen. Karnofsky 70 a 100 y la esperanza de vida de 12 semanas. Los criterios de exclusión incluyeron metástasis cerebrales; neuropatía sensorial motora grado 2 basada en CTCAE; reducción de la función hematológica o renal; hipersensibilidad previa grave a agentes que contienen aceite de ricino polietoxilado o hipersensibilidad a la fluoropirimidina; una deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa conocida o sospechada; tratamiento continuo con inhibidores potentes del citocromo P4503A4; tratamiento previo con epotilona o capecitabina, o pacientes con disfunción hepática. n= 377 pacientes.
Intervenciones	n= 369 ixabepilone 40mg/m2 en infusión continua en 3 hs en día 1 de un ciclo de 21 días (diluyente: ceite de ricino polietoxilado), + capecitabine 2,000 mg/m2 V.O. dividida en

	dos dosis cada día en día 1 a 14 del ciclo de 21 días. n= 368 capecitabine 500 mg/m2 V.O. dividida en dos dosis cada día en día 1 a 14 del ciclo de 21 días.
Desenlaces	SLP.
Notas	Evaluado por la comite de revisión interdependiente.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Riesgo incierto.	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto.	Comité de revisión interdepen-diente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Riesgo incierto.	
Reporte selectivo	Riesgo incierto.	
Otros	Riesgo incierto.	

AVADO

Métodos	Aleatorizado, ciego, multicéntrico.
Participantes	Cáncer de mama HER2-negativo localmente recurrente o metastásico. n = 736 Quimioterapia neoadyuvante / adyuvante completada> 6 meses antes de la asignación al azar, terapia basada en taxanos completa> 12 meses antes de la asignación aleatoria. Características del paciente: mediana de edad: 55 años (rango 26 a 83) ECOG 0/1: 61% / 39% 3 sitios metastásicos: 46.6% Intervalo sin enfermedad 1 año: 21% HER-2 positivo: 0% Enfermedad positiva al receptor de estrógeno y progesterona: 77%

Intervenciones	1) bevacizumab 7.5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m2 2) bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m2 3) placebo + docetaxel 100 mg/m2 on day 1 every 3 weeks as first-line therapy
Desenlaces	SLP
Notas	

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Riesgo incierto.	Asignación central y secuencial por sistema de respuesta de voz interactiva. Estratificado por region geográfica, presencia de enfermedad medible, hormone receptor status y tratamiento previo con taxanos.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Asignación central y secuencial por sistema de respuesta de voz interactiva
Ciego de participantes y personal .	Bajo riesgo.	Controlado contra placebo. Ciego. 14 pacientes del grupo placebo fueron tratdos con BEV al retirar el ciego y antes de la progresion de la enfermedad.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo incierto.	Ciego hasta análisis primario preplaneado, cuando el 60% progreso. El número de pacientes que murieron en esta instancia no fue dado. Por eso, no se puede establecer sesgo en los pacientes que murieron luego del análisis primario (aproximadamente 30%). La evaluación de la respuesta fue ciega en solo el 60% de los pacientes.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	Proporción de pacientes con enfermedad medible: placebo 86%, docetaxel 7.5mg: 81%, docetaxel 15 mg: 83%

Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Riesgo incierto.	Cross over ITT 6% pacientes de placebo recibieron bevacizumab antes de la progresión, 34% cruzó de placebo a bevacizumab después de la progresión, sin diferencias iniciales, sin interrupción temprana, sin diferencias en el seguimiento.

AVF2119G

Métodos	ECA, abierto, multicéntrico
Participantes	n = 462 Criterios de inclusión: CMM que habían recibido terapia previa con antraciclina y un taxano, y 1 a 2 regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica. Características de las pacientes: mediana de edad: 51 años (rango 29 a 78), ECOG 0/1/2: 50% / 50% / 0.2% Enfermedad metastásica 100% 3 sitios metastásicos: 49.8% HER-2 positivo: 23% receptor de estrógeno positivo: 47% receptor de progesterona positivo: 37% enfermedad visceral: 78% enfermedad refractaria de antraciclina / taxano
Intervenciones	QT de 2° línea (capecitabine 2500 mg/m2/d (1875 mg/m2/d si clearance creatinina 30 to 50mL/min) en d1 a 14 cada 3sem), con o sin Bev 15 mg/kg d1 cada 3 sem.
Desenlaces	SLP
Notas	Estudio respaldado por Genentech Inc., algunos autores fueron empleados, consultores / asesores, tenían acciones, obtuvieron honorarios o fondos de investigación de Genentech, Amgen, Pfizer, Roche, AstraZeneca y Aventis.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo	Riesgo incierto.	Asignación aleatoria, estratificada para el estado de ECOG, número de

selección)		regímenes de quimioterapia anteriores para enfermedad metastásica y sitio de estudio.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Las imágenes y la información clínica se enviaron a un centro de revisión independiente (IRF; RadPharm, Princeton, NJ).
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	Se analizó la eficacia de todos los pacientes asignados al azar, se censuraron las evaluaciones tumorales con interrupción de capecitabina de más de 42 días, censurando el porcentaje desconocido para SLP y el 62% para SVG. Todos los pacientes tenían una enfermedad bidimensional medible, el número absoluto de pacientes en los que se midió la respuesta tumoral y no se proporcionó 6.5% en el grupo de capecitabina y 1.3% en el grupo de bevacizumab.
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	Se informan todos los resultados mencionados en las secciones de métodos, excepto el QoLanalysis detallado, que se anunció para ser publicado por separado y todavía está a la espera.
Otros	Bajo riesgo.	

E2100

Métodos	ECA fase III abierto
Participantes	Adenocarcinoma de mama confirmado histológicamente o

	citológicamente. Enfermedad recurrente local que no es susceptible de resección quirúrgica con intención curativa O enfermedad metastásica. Características del paciente: Mediana de edad: 56 años (rango 27 a 85) ECOG 0 + 1: 100% Enfermedad metastásica: 100% 3 sitios metastásicos: 45.7% Intervalo libre de enfermedad 2 años: 41% HER-2 positivo: 2.1% Estrógeno Receptor positivo: 62% Receptor de progesterona positivo: 45% Enfermedad visceral / afectación ósea solamente: 62 / 8,7% Terapia adyuvante previa: 66%
Intervenciones	Bevacizumab 10 mg/kg en semanas 1 y 3 de cada ciclo de 4 semanas + Paclitaxel 90 mg/m² en infusión EV en 1 hora cada semana por 3 semanas seguido de 1 semana de descanso. Paclitaxel 90 mg/m² en infusión EV en 1 hora cada semana por 3 semanas seguido de 1 semana de descanso.
Desenlaces	SLP
Notas	23% HER2 +

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo selección).	Riesgo incierto.	Aleatorizado por bloques permutados.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorizacion central.
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	ABIERTO
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Las imágenes y la información clínica se enviaron a un centro de revisión independiente que estaba cegado a la asignación del tratamiento.
Datos incompletos desenlaces (sesgo	Bajo riesgo.	SLP y SVG de todos los pacientes asignados al azar, 4.3% de los

atrición)		pacientes fueron censurados por SLP y 19% de los pacientes por SVG.
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	ITT-analysis: yes, cross-over not permitted according to the protocol, no baseline differences, no early stopping, non-placebo.

MERIDIAN

Métodos	Aleatorizado, multicéntrico.
Participantes	CMM o avanzado. ECOG 0-2 Exclusión: QT previa para CMM, terapia hormonal <2 semanas antes de la aleatorización, neo(adyuvancia) <12 meses antes.
Intervenciones	Paclitaxel 90 mg/m2 en dias 1, 8 y 15 con o sin bevacizumab 10 mg/kg en días 1 y 15 cada 4 sem.
Desenlaces	SLP, SLP en el subgrupo con VEGF alto
Notas	X INVESTIGADOR

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorización 1:1, estratificado por nivel basal de VEGF, adyuvancia previa, estatus de RH, region geográfica.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comité evaluador independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	

Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

RIBBON 1

Métodos	ECA
Participantes	Cáncer de mama HER2-negativo localmente recurrente o metastásico. Características del paciente: Edad mediana: 56 años (rango 23 a 91) ECOG 0 + 1: 100% 3 sitios metastásicos: 43.9% Intervalo sin enfermedad 1 año: 25% HR positivo: 74% HER-2 positivo: 4% Triple Negativo: 22% Enfermedad visceral / ósea solamente: 69% / 9,3% Tratamiento previo para el diagnóstico localmente recurrente o metastásico: 50%
Intervenciones	Bevacizumab 15 mg/kg o 7.5 mg/kg + QT QT sola
Desenlaces	SLP
Notas	x investigador Mediana de seguimiento 15.6 meses

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo seleccion)	Bajo riesgo.	Aleatorizado en proporción 2: 1, asignación aleatoria en estratos mediante un algoritmo dinámico jerárquico, estratificado para intervalo libre de enfermedad, antecedentes de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa y número de sitios metastásicos
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorización del sistema de respuesta de voz interactivo central
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	controlado con placebo

Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comite evaluador independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	SLP y SVG datos de todos los pacietnes TRO disponible de los pacientes con enfermedad medible (79%)
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Riesgo incierto.	Cross over. ITT-analisis: sí. Cross-over a bevacizumab (5 mg/kg/wk) con una segunada QT permitida 39% (bevacizumab) versus 54% (placebo). Sin diferencias basales. No detenido prematuramente.

RIBBON 2

Métodos	ECA multicéntrico
Participantes	n = 684 Criterios de inclusión: pacientes con CMM, HER-2 negativo o HER-2 desconocido, mensurable o no mensurable, un tratamiento citotóxico previo Caracteristicas de los pacientes: mediana de edad: 55 años (rango 23 a 90) ECOG 0/1: 50% / 50 % Enfermedad metastásica: 100% 3 sitios metastásicos: 45% Intervalo sin enfermedad (desde el diagnóstico de CMM hasta la primera DP) 6 meses: 28% HR-positivo: 72% HER-2 negativo: 84%, 14% desconocidoTriple negativo: 72% Compromiso visceral / óseo: 73% / 7,7% Terapia adyuvante previa: 100% enfermedad refractaria de antraciclina / taxano: 46%
Intervenciones	QT de segunda línea elegida por el investigador con o sin Bev placebo + QT versus bevacizumab 15 mg/kg cada 3 sem o 10 mg/kg cada 2 sem QT: taxanes (paclitaxel, 90 mg/m2/wk por 3 o 4 sem, paclitaxel 175 mg/m2, nabpaclitaxel 260 mg/m2 o docetaxel 75 a 100 mg/m2 cada 3 sem, 44.4% de los pacietnes), gemcitabine (1250 mg/m2, d1, 8

	cada 3 sem , 23.4%), capecitabine (2000 mg/m2,21.1%), vinorelbine (30 mg/m2/wk, q3 wk, 11.1%)
Desenlaces	SLP
Notas	Los autores recibieron becas de investigación, asesoría, relaciones financieras o son empleados de Genentech

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Algoritmo de aleatorización dinámica jerárquica, estratificado por elección del investigador de quimioterapia.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Asignación por sistema de respuesta de voz.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	Estudio doble ciego contra placebo.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Estudio doble ciego contra placebo.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	SLP y SVG de todos los pacientes asignados al azar disponibles, censurando el 18.7% (SLP) y el 53.9% (SVG).
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	Se informaron todos los puntos finales preespecificados.
Otros	Bajo riesgo.	ITT-analysis: sí, información faltante sobre crossover, sin diferencias basales relevantes, sin interrupción temprana, estudio controlado con placebo, no se informaron diferencias en el seguimiento, diferentes dosis de bevacizumab dependen de la quimioterapia.

TANIA

Métodos	Fase III, aleatorizado, multicentrico, abierto.
Participantes	18 años o más, que tenían cáncer de mama HER2 negativo, medible o no, recurrente localmente o metastásico. La enfermedad tuvo que haber progresado (según la evaluación del investigador) después de 12 semanas o más de bevacizumab de primera línea más quimioterapia para el cáncer de mama localmente recurrente o metastásico. Bevacizumab de mantenimiento, terapia endocrina de mantenimiento, o ambas cosas, antes de permitir la inscripción. Todos los pacientes debían tener un estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group de 0-2 y una esperanza de vida estimada de 12 semanas o más.
Intervenciones	Quimioterapia elegida por el investigador preespecificada: paclitaxel e.v. (80–90 mg/m² sem), nab-paclitaxel e.v. (260 mg/m² cada 3 sem o 100 mg/m² sem), docetaxel e.v. (75–100 mg/m², o 60 mg/m² para pacientes japoneses, cada 3 sem), capecitabine v.o. (1000 mg/m² dos veces al dia por 14 dias seguidos por 7 dias de descanso), gemcitabine e.v. (1000 mg/m² en dias 1, 8 y 15 cada 4 sem),doxorubicin pegilada liposomal e.v. (40–50 mg/m² cada 4 sem),doxorubicin pegilada no liposomal e.v. (60 mg/m² cada 3 sem), doxorubicin e.v. (60–75 mg/m² cada 3 sem o 20–25 mg/m² sem), epirubicin e.v. (75–90 mg/m² cada 3 sem o 25–30 mg/m² sem), vinorelbine (sem 30 mg/m² e.v. o sem 80 mg/m² diariamente), ciclofos famida (500–700 mg/m² e.v. cada 3 sem o 50 mg/m² v.o. diariamente) o ixabepilone e.v. (40 mg/m² cada 3 sem). Bevacizumab 15 mg/kg cada 3 sem , o 10 mg/kg cada 2 sem.
Desenlaces	SLP
Notas	

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Bajo riesgo.	Utilizando un sistema central de respuesta de voz interactivo con una secuencia de asignación generada por Parexel Informatics (Nottingham, Reino Unido). La aleatorización se realizó mediante bloques estratificados (tamaño de bloque de cuatro) dentro de los siguientes

		estratos: estado del receptor de la hormona (triple negativo frente a receptor de estrógeno [ER] o receptor de progesterona [PR] o ambos positivos); primera línea sin progresión de supervivencia desde el momento del diagnóstico de cáncer de mama localmente recurrente o metastásico.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Sistema central.
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo.	Sin revisor independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

DiLeo 2008

Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.
Participantes	n= 579 Pacientes con CM EIII o IV HER 2 negativo (IHQ o FISH) o no determinado al momento de la inclusión. Se realizó análisis centralizado del HER2 de 531 muestras (92%). 15% HER2 positivas según determinación central. Pacientes metastásicas: sin tratamiento previo. Pacientes EIII: tratamiento neoadyuvante/adyuvante con antraciclinasy/o taxanos fue permitido y una SLE mayor a 6 meses (desde finalizada la terapia con taxanos a la recaída) fue requerida. Se excluyeron pacientes con mts SNC, arritmias, angina no controlada, ICC y neuropatía periférica ≥2
Intervenciones	n= 291 lapatinib(1,500mg/d una vez al dia) con paclitaxel (175mg/m2 e.v. en 3 h en dia 1 cada 3 sem) n= 288 paclitaxel + oplacebo una vez al dia

Desenlaces	SLP
Notas	ITT

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

GEYER 2006

Métodos	Aleatorizado, abierto, multicéntrico.
Participantes	324 CMM o avanzado refractarios a trastuzumab.
Intervenciones	n=163 lapatinib 1250 mg día + capecitabine 2000 mg por m2 de superficie corporal en 2 tomas en dias 1 a 14. n= 161 Capecitabine 2500 mg por m2 de superficie corporal en 2 tomas en días 1 a 14.
Desenlaces	Tiempo a la progresion, SLP
Notas	ITT. Permitia entrecruzamiento luego de progresion

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorización en bloques permutados de seis mujeres se realizó dentro de estratos definidos de acuerdo con la enfermedad y la presencia o

		ausencia de enfermedad visceral.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comité independiente de monitoreo de datos y seguridad revisó los datos de seguridad y eficacia.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Riesgo incierto.	Cuando el análisis interino demostro mejoria en el tiempo a la progresion se detuvo el reclutamiento. El analisis de SVG no tuvo poder suficiente.

GUAN 2013

Métodos	ECA, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.
Participantes	444 CMM Pacientes ***asiáticas*** (86% en cada rama) con CMM, HER2+, sin tratamiento previo para enfermedad MTS, excepto tratamiento hormonal en pacientes RH +. El tratamiento previo con taxanos y/o trastuzumab en neo/adyuvancia fue permitido si el mismo finalizó al menos 12 meses antes de ingresar al estudio.
Intervenciones	
Desenlaces	SVG
Notas	ITT. Permitía entrecruzamiento luego de progresión.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Bajo riesgo.	

Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

SCHWARTZBERG 2010

Métodos	ECA, Fase III, grupos paralelos, multicéntrico.
Participantes	Pacientes postmenopáusicas con CM EIII b/c o EIV, RH positivos. Sin tratamiento previo para enfermedad avanzada o metastásica. Fue permitido el tratamiento antiestrogénico neoadyuvante/adyuvante e IA y/o trastuzumab adyuvante si fue completado por un periodo ≥1 año antes de ingresar al estudio. Todas las pacientes tenían PS 0-1 y FEVI normal. Fueron excluídas pacientes con enfermedad visceral extensa sintomática y mts en SNC.
Intervenciones	Lapatinib 1,500 mg VO + letrozol 2.5 mg VO / día. Letrozol 2.5 mg día mas placebo.

Desenlaces	SLP
Notas	No permitía entrecruzamiento.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	No menciona.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo incierto.	No menciona.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

EMILIA

Métodos	ECA abierto, fase III, internacional.
Participantes	991 CMM o avanzado, tratadas previamente con trastuzumab + taxano.
Intervenciones	n= 495 Rama 1 trastuzumab emtansine (T-DM1). n= 496 Rama 2 lapatinib +capecitabina.
Desenlaces	SLP.
Notas	El outcome principal fue modificado por un análisis interino, sumando la mortalidad global y aumentando la muestra. La evaluación tumoral fue realizada por investigadores y por un comité revisor independiente

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorizacion (sesgo seleccion)	Bajo riesgo.	Aleatorización jerárquica y dinámica, esquema a través de una respuesta de voz interactiva
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	Abierto.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comité independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

TH3RESA

Métodos	ECA, fase III, abierto, internacional.
Participantes	602 hombres y mujeres de 18 años o más con cáncer de mama HER2 positivo, irresecable, localmente avanzado o recurrente o CMM que habían sido tratados previamente con trastuzumab y lapatinib en el entorno avanzado y un taxano en cualquier entorno, con al menos 6 semanas de exposición a cada agente.
Intervenciones	n= 404 trastuzumab emtansine. n= 198 tratamiento elegido por el medico tratante
Desenlaces	SLP
Notas	Se realizó una modificacion para permitir el entrecruzamiento de la rama control a

	trastuzumab emtansine.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz y web y un esquema de asignación al azar en bloque tamaño de seis (2:1).
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo.	Evaluado por investigador.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Bajo riesgo.	

CLEOPATRA

Métodos	Fase III- Ciego (controlado por placebo)-Aleatorizado (1:1) – Multicéntrico.
Participantes	Cáncer de mama metastásico HER2+, ECOG hasta 1, sin tratamiento sistémico previo.
Intervenciones	Pertuzumab 840 mg D1 C1 luego 420 mg ciclos subsiguientes (n:402) vs placebo (n:406). +Trastuzumab 8 mg/kg D2 C1 luego 6 mg/kg D1 ciclos subsiguientes hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. No se permitió reducción de dosis. +Docetaxel 75 mg/m2 D2 C1 luego D1 C1 ciclos subsiguientes (hasta 6 recomendado). No se permitió tratamiento hormonal concurrente.
Desenlaces	SLP (primario-evaluado de manera independiente).

	SVG TRO Seguridad
Notas	Excluye mts en SNC- Se permitió NEO-adyuvancia con quimioterapia+trastuzumab (n:88). Exposición en adyuvancia a trastuzumab con intervalo libre de enfermedad igual o mayor a 12 meses. 22% cada cohorte : enf no visceral(n total: 178) 48% aprox cada cohorte RH positivos concurrente Aquellos que recibían placebo luego de la publicación anterior (beneficio en SVG) y no habían tenido progresión de enfermedad se les ofreció entrecruzamiento (11.8%). Datos coleccionados por el patrocinante.

RIESGO DE SESGO

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Se utilizó sistema interactivo de respuesta de voz.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo.	Aleatorización por bloques.
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo.	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo.	Comité revisor independiente.
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	n=42 en cada grupo de perdidas y/o retiro de consentimiento.
Reporte selectivo	Bajo riesgo.	
Otros	Riesgo incierto.	En la publicación 2015 se pierde el ciego y se permite el entrecruzamiento si bien las pacientes que cruzaron fueron analizadas de dos formas (análisis de sensibilidad): datos censurados/ excluidos sin cambios significativos en dirección y magnitud del beneficio de la intervención en estudio.

3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1: Escala de Karnosfsky[82]

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad.
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo.
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales.
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos .
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia.
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente.
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo.
10	Moribundo.
0	Muerto.

Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[83]

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100).
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80).
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60).
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40).
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

[82] Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980 Apr 15; 45 (8):2220-4. PMID: 7370963

[83] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 5 (6): 649–55 PMID: 7165009

CUADRO 3: COMPARACIÓN DE PS ECOG Y KARNOFSKY[84]

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

RECIST [85]

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

CUADRO 4. RESPUESTA TOTAL DE TODAS LAS POSIBLES COMBINACIONES DE RESPUESTA AL TUMOR EN LESIONES BLANCO Y NO BLANCO, CON Y SIN NUEVAS LESIONES.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial

[84] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243

[85] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J NatlCancerInst 2000 Feb2;92(3):205-16. PMID: 19097774

Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (CCI)** es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.[86] [87]

CATC AE[88]

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación.
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación.
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riego de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.	

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.[89]

2) Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**[90] teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de

[86] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

[87] Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. J ClinEpidemiol 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

[88] Disponible en: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

[89] SIGN 50. A guideline developer´s handbook.2013. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html [Agosto 2013]

generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3) Guías de Prácticas clínicas

El **AGRE**E II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas[91]. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

[90] Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) Journal of Clinical Epidemiology , Volume 64 , Issue 4 , 407 – 415

[91] The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc

INC responde:
0800 333 3586

INC Instituto Nacional del Cáncer

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación