



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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

### **DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PALBOCICLIB MÁS FULVESTRANT EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO Y PROGRESIÓN METASTÁSICA DURANTE TERAPIA HORMONAL**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

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

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2018*



## **EQUIPO REDACTOR:**

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

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palbociclib más fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

|               |  |
|---------------|--|
| ASCO          | American Society of Clinical Oncology  |
| DIGEMID       | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú                                       |
| EA            | Eventos adversos   |
| EMA           | European Medicines Agency  |
| ESMO          | European Society for Medical Oncology  |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of Life Questionnaire Core 30 |
| ETS           | Evaluación de Tecnología Sanitaria   |
| FDA           | (US) Food and Drug Administration  |
| GPC           | Guías de Práctica Clínica  |
| HER2-negativo | Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano   |
| HR            | Razón de riesgo  |
| IA            | Inhibidores de aromatasa   |
| NICE          | The National Institute for Health and Care Excellence  |
| RC            | respuesta completa   |
| RE            | Receptores de estrógenos   |
| RH+           | Receptores hormonales positivos  |
| RP            | respuesta parcial  |
| RS            | Revisión Sistemática   |
| SG            | Sobrevida Global   |
| SLP           | Sobrevida libre de progresión  |
| IA            | Inhibidores de aromatasa   |
| TE            | Terapia endocrina  |

## **CONTENIDO**

|  |           |
|--|-----------|
| <b><u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u></b>                     | <b>5</b>  |
| <b><u>II. INTRODUCCIÓN</u></b>                         | <b>8</b>  |
| A. <u>ANTECEDENTES</u>                                 | 8         |
| B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>                           | 9         |
| C. <u>TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB</u> | 11        |
| <b><u>III. METODOLOGÍA</u></b>                         | <b>12</b> |
| A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>                       | 12        |
| B. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>                    | 12        |
| C. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>                         | 12        |
| <b><u>IV. RESULTADOS</u></b>                           | <b>13</b> |
| A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>                     | 14        |
| B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>     | 14        |
| i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>                    | 14        |
| ii. <u>ESTUDIOS PRIMARIOS</u>                          | 17        |
| <b><u>V. DISCUSIÓN</u></b>                             | <b>22</b> |
| <b><u>VI. CONCLUSIONES</u></b>                         | <b>25</b> |
| <b><u>VII. RECOMENDACIONES</u></b>                     | <b>27</b> |
| <b><u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>         | <b>28</b> |

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La mayoría de los casos de cáncer de mama se caracterizan por expresar receptores hormonales positivos (RH+) siendo la terapia endocrina (TE) y la quimioterapia la base del tratamiento sistémico para estos pacientes. La TE incluye a tamoxifeno, los inhibidores de aromatasa (e.i anastrozol, letrozol y exemestano) y fulvestrant. En la institución están disponibles tamoxifeno, anastrozol y exemestano.
- Eventualmente, las pacientes dejaron de responder a la TE, siendo la resistencia uno de los mecanismos causantes. Después de progresar, las pacientes pueden volver a recibir TE si la progresión ocurrió en los siguientes escenarios: 1) durante el tratamiento con adyuvancia o dentro de los 12 meses subsiguientes de haber culminado este tratamiento adyuvante y 2) durante el tratamiento por enfermedad metastásica o dentro de un mes de haber culminado este tratamiento.
- Últimamente se han señalado varias opciones de tratamiento en enfermedad progresiva a TE y sin crisis visceral, que incluyen combinaciones de fulvestrant con inhibidores de CDK 4/6 (como palbociclib) y un inhibidor de aromatasa con everolimus. Algunos de estos agentes fueron recientemente evaluados por el IETSI y no fueron aprobados por no haber mostrado un beneficio clínico relevante en términos de prolongación de la vida o mejora de su calidad.
- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar el uso de palbociclib asociado a fulvestrant, comparado con anastrozol u otro inhibidor de aromatasa, para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, receptores hormonales positivos, HER2- y con progresión metastásica (sin crisis visceral) durante terapia hormonal.
- El estudio PALOMA-3 constituye la única evidencia sobre el efecto de agregar palbociclib a la monoterapia con fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, RH+/HER2- y que progresaron: 1) durante la TE adyuvante o dentro de los 12 meses subsiguientes de haber culminado este tratamiento adyuvante, o 2) durante la TE por enfermedad metastásica o avanzada, o dentro de un mes de haber culminado este tratamiento.
- En este ensayo el comparador no fue un inhibidor de aromatasa, tal como fue planteada la pregunta PICO de este dictamen, sino que el mismo comparó fulvestrant más palbociclib con fulvestrant más placebo. Es de notar que fulvestrant no está aprobado en EsSalud por no haber mostrado ser diferente a exemestano, un inhibidor de aromatasa en términos de la sobrevida libre de

progresión (SLP), la tasa de respuesta o la calidad de vida, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH+ que han progresado a terapia con un inhibidor de aromatasa no esteroideo.

- Después de un seguimiento aproximado de casi cuatro años, se encuentra disponible los resultados finales de la sobrevida global (SG) en un artículo publicado por Turner et al., 2018. En esta publicación se mostró que la adición de palbociclib a la monoterapia con fulvestrant no ofrece un beneficio en la prolongación de la SG. Las medianas de SG fueron similares entre el grupo de palbociclib-fulvestrant (35 meses, 28.8 – 40) y el de fulvestrant solo (28 meses, 23.6 – 34.6).
- Respecto a la evaluación de la calidad de vida, los estimados padecen de limitaciones importantes que disminuyen su validez. Tras múltiples comparaciones de dos escalas EORTC QLQ-C30 y QoL, con sus respectivas subescalas, los autores reportaron que había una diferencia en la mejora del dolor, respecto al basal, a favor de palbociclib. Sin embargo, no está establecida la significancia clínica de las diferencias observadas, las mediciones no se hicieron de manera adecuada, no se proporcionó información de uso de analgésicos y porque este desenlace, al igual que el resto de análisis secundarios se realizaron sin ajuste de riesgo alfa.
- Respecto al perfil de toxicidad, a pesar que no se pueden apreciar diferencias claras respecto a eventos adversos serios entre los grupos comparados, el uso combinado de palbociclib con fulvestrant se asoció substancialmente con leucopenia de todos los grados (53 % comparado con 5 % en el grupo de fulvestrant solo), neutropenia de todos los grados de severidad (83 % comparado con 4 % en el grupo de fulvestrant solo). La anemia y trombocitopenia se reportaron en el 30 % y 22 % de los pacientes respectivamente en el grupo de palbociclib más fulvestrant, vs 13 % y 0 % de los pacientes en el grupo de fulvestrant solo. Debido a esta mielosupresión importante se requirió de controles más frecuentes en este brazo de palbociclib a fin de evitar mayor toxicidad.
- La combinación de palbociclib con fulvestrant comparado con fulvestrant solo, aunque aumentó la SLP en 5 meses en los pacientes con cáncer de mama, positivo para receptores hormonales, HER2-, y con progresión de enfermedad durante la terapia hormonal, no produjo ningún impacto en la SG o en la calidad de vida, además de producir mayor toxicidad, principalmente mielosupresión. Esto se traduce en un balance riesgo beneficio potencialmente desfavorable, por lo que se requieren más estudios para resolver el alto nivel de incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto en lo referente a desenlaces relevantes desde la perspectiva del paciente, como son la SG,

calidad de vida y eventos adversos frente a las alternativas actualmente disponibles en EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, y con progresión metastásica (sin crisis visceral) durante terapia hormonal.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la combinación de palbociclib más fulvestrant como tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con progresión metastásica durante terapia hormonal. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Rodrigo Auqui Flores, médico oncólogo del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso de los productos farmacéuticos palbociclib más fulvestrant no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Asistencial Lambayeque

|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Paciente mayor de 18 años ECOG 0-1 con la mama metastásico receptor estrógeno positivo HER2 negativo sin crisis visceral estatus postmenopáusica que ha progresado durante terapia hormonal             |
| <b>I</b> | Palbociclib más Fulvestrant como primera línea hasta progresión o toxicidad   |
| <b>C</b> | No hay categoría 1 para comparar categoría 2 anastrozol   |
| <b>O</b> | Incremento de sobrevida libre de progresión.<br>Mejora de calidad de vida.<br>Mejora de la tasa de respuesta.<br>Mayor beneficio clínico.<br>Efectos adversos no han repercutido en la calidad de vida. |

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. En el grupo del comparador no se incluyó a fulvestrant debido a que no está disponible en la institución, por ello se eligió a otro inhibidor de aromatasa como anastrozol. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:



|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Paciente adulta post menopáusica con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, Her2- y con progresión metastásica (sin crisis visceral) durante terapia hormonal. |
| <b>I</b> | Palbociclib más fulvestrant   |
| <b>C</b> | Anastrozol u otros inhibidores de aromatasa (IA)  |
| <b>O</b> | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos  |

## B. ASPECTOS GENERALES

En general, el cáncer de mama puede dividirse en tres grupos en base a la expresión de receptores celulares: 1) aquellos que expresan receptores hormonales (RH); 2) aquellos que expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER2+ [con o sin expresión de RH]), y 3) aquellos que no expresan ninguno de estos receptores (triple-negativo). Esta clasificación es relevante ya que determina el tipo de tratamiento que es apropiado para la paciente. En el caso de las pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-, el tratamiento de preferencia de primera línea es la terapia endocrina (TE).

Existen varios agentes de TE disponibles. Uno de ellos son los inhibidores de aromatasa (IA). Su mecanismo de acción es la disminución de estrógenos mediante la inhibición de la aromatasa, impidiendo así la conversión de androstenediona a estrona, y testosterona a estradiol. Los IA pueden ser componentes azoles como anastrozol y letrozol, o esteroides como exemestano. En la institución se encuentran disponibles anastrozol y exemestano.

Otro grupo de agentes de TE ejercen su efecto bloqueando directamente los receptores de estrógenos (RE). En este grupo se dispone del tamoxifeno, el cual es un agente mixto, con propiedades antagónicas de los RE en tejido de mama tumoral, pero agonistas en el hueso, hígado y útero. Otro agente es el fulvestrant que ejerce un efecto ocultando los RE (*down-regulation*) y debido a su corta vida media debe administrarse vía intramuscular. En la institución se encuentran disponibles el tamoxifeno, pero no fulvestrant.

Eventualmente las pacientes dejarán de responder a la TE y se han propuesto varios mecanismos de resistencia (Osborne 2011). Ante esta situación es importante responder a la pregunta si es de mayor beneficio ofrecer o no otra línea de TE (sola o

combinada con otro agente), o proceder a dar quimioterapia. Esta decisión se basa en varios factores que incluyen entre otros, la duración de la respuesta a la TE previa y la tolerancia del paciente. Así, en caso de no tener crisis visceral, las mujeres que progresan después de los 12 meses de haber finalizado la TE adyuvante, y las pacientes que presentan enfermedad metastásica de novo, son elegibles de recibir TE de primera línea. Aquellas pacientes que progresan durante o dentro de los 12 meses de haber completado la TE adyuvante o que progresan mientras reciben la TE de primera línea para la enfermedad metastásica son también elegibles de recibir TE subsecuente.

No existe una secuencia óptima de TE en enfermedad progresiva. Se señalan que existen opciones que incluyen a fulvestrant con o sin un inhibidor CDK 4/6, como palbociclib; everolimus con o sin un IA o tamoxifeno. Sin embargo, algunos de estos agentes fueron recientemente evaluados por el ETSI y no fueron aprobados por no haber mostrado de manera consistente, en base a la evidencia científica disponible al momento, un beneficio clínico relevante en términos de prolongación de la vida o mejora de su calidad.

En el caso de everolimus, aunque se observó una mayor SLP en el grupo de pacientes que recibieron everolimus más exemestano, comparado con aquellas que recibieron monoterapia con exemestano, no hubo diferencias en la supervivencia global ni tampoco en la calidad de vida. Además, se observó que en el grupo de everolimus más exemestano, a comparación del grupo de exemestano como monoterapia, hubo una mayor proporción de pacientes con eventos adversos de grado 3-4, de muertes durante el tratamiento y de pacientes que discontinuaron tratamiento a causa de eventos adversos (Dictamen de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 067-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016).

Respecto a la evidencia de fulvestrant, este fue comparado con exemestano en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzando o metastásico RH+ con progresión a IA (recaída durante terapia adyuvante con IA no esteroideos o dentro de los seis meses luego de haber discontinuado tratamiento). La evidencia mostró que no había diferencias en ninguno de los desenlaces evaluados (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016).

Las agencias reguladoras de medicamentos han autorizado la comercialización y uso de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6) en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-. Así, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y perfil de toxicidad del uso de palbociclib más fulvestrant comparado con anastrozol u otros inhibidores de aromatasa, en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal.

Debido a que fulvestrant no se encuentra disponible en la institución, se ha incluido a un inhibidor de aromatasa como comparador. Fulvestrant fue evaluado en un dictamen previo para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con RH+ en mujeres postmenopáusicas no tributarias a quimioterapia que han progresado a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos. Esta decisión se basó en que fulvestrant en comparación con exemestano (un inhibidor de aromatasa) no mostró ser diferente en la SLP, tasa de respuesta o calidad de vida. Además, que no se llegó a estimar la sobrevida global.

### **C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: PALBOCICLIB**

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

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

En febrero del 2016, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos aprobó el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+, HER2 - con progresión de la enfermedad durante o después de recibir terapia endocrina. Esta aprobación se basó en los resultados del estudio de fase III PALOMA-3.

En noviembre del 2016, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) autorizó el uso de palbociclib en combinación con un inhibidor de aromatasa o en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2 - y que recibieron terapia endocrina (EMA 2016).

Según la página web del observatorio de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) – Perú se dispone de palbociclib en capsulas de 125 mg a un precio de S/ 713.56. Considerando el tratamiento de 125 mg por tres semanas consecutivas cada ciclo de 28 días, se requerirían 126 capsulas para el tratamiento de 6 meses de un paciente, considerando solo el costo de palbociclib, el costo del tratamiento asciende a S/ 89,908.56 por paciente.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

#### B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

#### C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh<sup>1</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

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

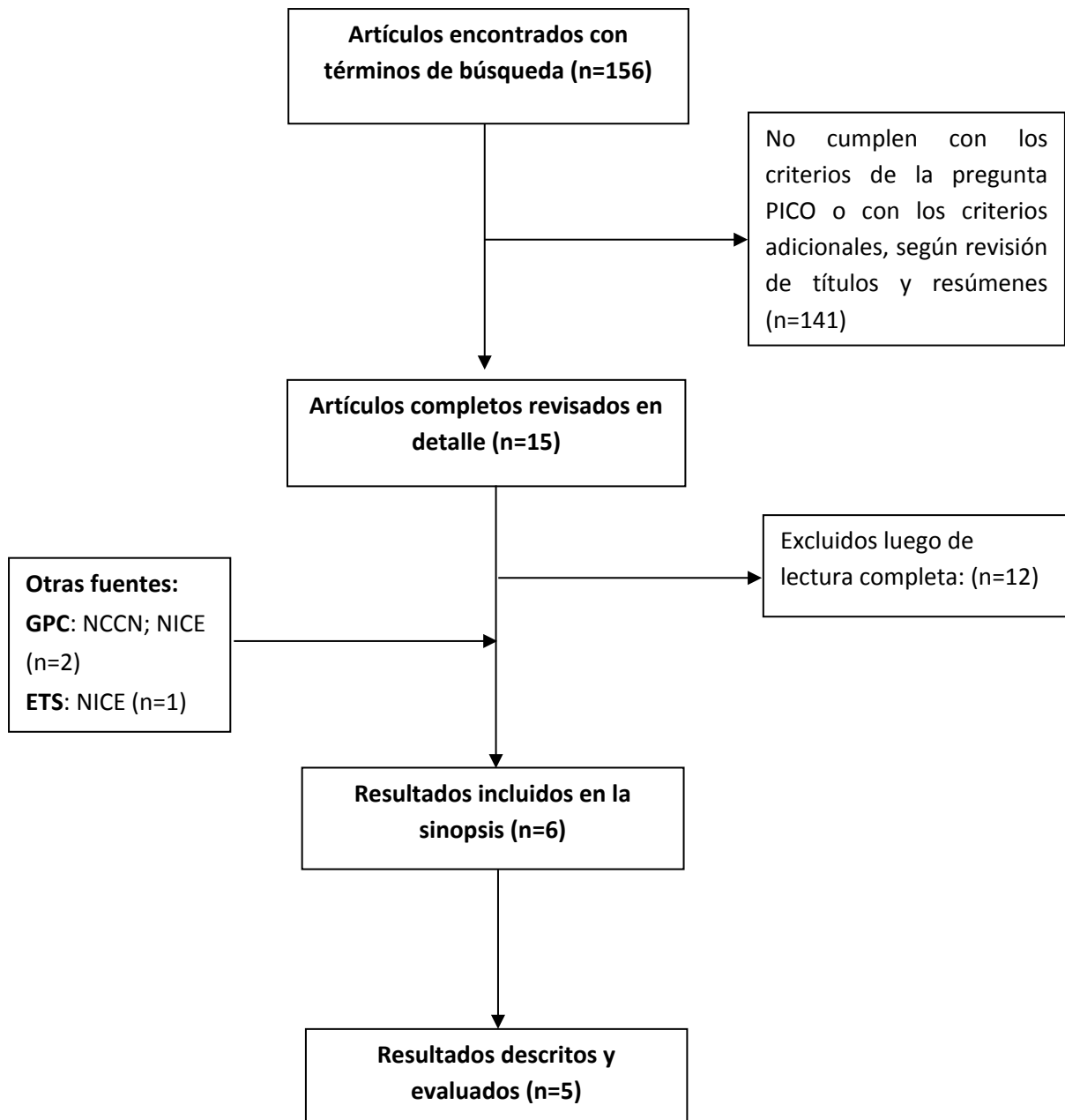
---

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

Neoplasm, Malignant Tumor of Breast, Breast Malignant Tumor, Breast Carcinoma, Carcinoma, Human Mammary.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## **A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso la combinación de palbociclib más fulvestrant como tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal.

### **Guías de práctica clínica**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

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

### **Estudios primarios**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

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

## **B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

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

En esta guía no existe una recomendación específica para la población descrita en la pregunta PICO de este dictamen. En su lugar, se señala que se necesitan ensayos clínicos que investiguen cual es la terapia endocrina más efectiva para las mujeres

postmenopáusicas con tumores RH+, que progresan durante el tratamiento con un inhibidor de aromatasa.

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

Esta guía ha sido descrita previamente en otros dictámenes de esta enfermedad. Como tratamiento de segunda línea y subsecuentes, se recomienda el tratamiento combinado de un inhibidor CDK4/6 como palbociclib con fulvestrant. Esta recomendación consideró los resultados del estudio PALOMA-3. A pesar de que los desarrolladores de esta guía reconocieron que estaban aún pendientes los resultados de la sobrevida global, consideraron aceptar como suficiente beneficio la diferencia de 5 meses en la SLP. Además, aceptaron como válidos los resultados en la calidad de vida, sin embargo, como se discutirá más adelante en este dictamen, se observaron limitaciones en la evaluación de la calidad de vida.

La calidad metodológica de esta guía es baja, considerando que no se ha publicado cuál es la metodología que siguen para correlacionar el nivel de la calidad de la evidencia, la magnitud de los efectos observados y el balance riesgo-beneficio con las recomendaciones formuladas. Se sabe por el reporte del documento que primero se preparan un conjunto de recomendaciones, para que los miembros de panel las revisen y envíen comentarios y correcciones por correo. Al final, las recomendaciones son aprobadas en base a consenso. Sin embargo, no está disponible el material sobre las evaluaciones de la calidad de la evidencia y el método para derivar de ella las recomendaciones. Además, se puede observar que casi las dos terceras partes del panel tenían conflictos de interés con diversas compañías farmacéuticas, incluyendo los fabricantes de palbociclib.

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

Esta guía recomienda la terapia hormonal secuencial para pacientes con enfermedad que no responde a la terapia endocrina, excepto en casos de progresión rápida con disfunción de órganos. No existe en esta guía una recomendación específica de la secuencia de la terapia endocrina, solo se señalan las opciones disponibles de tratamiento para las pacientes que progresan con un IA. Estas incluyen la combinación de exemestano y everolimus, fulvestrant y palbociclib o monoterapia con exemestano o fulvestrant.

Pero como una descripción de la evidencia disponible, los autores de esta guía señalan que, aunque las opciones combinadas respecto al agente endocrino único, mostraron aumentar la SLP, no prolongan la SG, ni mejoran la calidad de vida, y que además estaban asociadas con mayor toxicidad. Por ejemplo, la combinación de exemestano con everolimus resultó en mejora de la SLP, pero sin mejora en la SG,

comparado con exemestano solo, además de mayor toxicidad. También, la combinación de fulvestrant y palbociclib comparado con las opciones de un solo agente, mostro ganancia en la SLP, pero con efecto incierto en la SG, debido a la inmadurez de los datos. Por otro lado, se recalcó también que los estudios han mostrado similitud entre exemestano y fulvestrant.

Como se ha señalado en dictámenes previos, la calidad metodológica de esta guía es baja. La metodología empleada se limitó a hacer una extracción de la información de la literatura identificada y presentarla al panel, quienes discutían sus resultados. Se desconoce cuál es la concordancia entre la calidad de la evidencia, y las recomendaciones formuladas. La recomendación se limita a describir sucintamente los resultados del estudio, sin una discusión de sus limitaciones o fortalezas. Además, se debe notar que los autores de esta guía agregan una sección de deslinde de responsabilidades, en el que señalan que este documento tiene como fin asistir en la toma de decisiones y que la información contenida no debe ser considerada como completa o exacta.

Según esta guía, para los pacientes que progresan o no responden a la TE, se recomienda el uso de otros agentes endocrinos disponibles, que no hayan usado previamente. Aunque mencionan a las opciones combinadas, se señala también que estas no han mostrado un efecto positivo clínico en desenlaces relevantes como la SG o calidad de vida, además de estar asociadas con mayor toxicidad.

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

Esta guía recomienda con categoría 1 el uso de palbociclib más fulvestrant como tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+, HER2- que han progresado a la terapia endocrina con inhibidores de aromatasa. El estudio PALOMA 3 fue referenciado, aunque sin una evaluación crítica de su calidad a través de los desenlaces. La categoría 1 en esta guía significa que los evaluadores consideraron que la evidencia era de alto nivel y que el consenso era uniforme para considerar que la intervención era apropiada. Sin embargo, el documento no contiene información que permita conocer cuál fue la metodología empleada de manera específica para las recomendaciones respecto al uso de fulvestran-palbociclib, lo que dificulta la evaluación crítica de la evidencia en base a sus limitaciones, y cuál fue la correspondencia con la recomendación. El estudio PALOMA 3 será evaluado en la sección de estudios primarios.



## ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

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

El estudio PALOMA-3 fue un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en 17 países, cuyo objetivo fue comparar el beneficio y toxicidad de agregar palbociclib al tratamiento con fulvestrant (+/- goserelina) en pacientes posmenopáusicas o pre/peri-menopáusicas con cáncer de mama RH+/HER2- avanzado o recidivante en recaída o progresión después de la terapia hormonal.

El objetivo primario fue evaluar la SLP determinada por el investigador según RECIST (versión 1.1), el cual fue calculado como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad según evaluación radiológica o muerte del paciente. Los desenlaces secundarios fueron la respuesta objetiva confirmada (RO), la cual se definió como respuesta completa (RC) o parcial (RP), el beneficio clínico definido como RP o RC o enfermedad estable de  $\geq 24$  semanas de duración, la calidad de vida y los efectos tóxicos. La SG se incluyó como un objetivo secundario.

#### ***Criterios de inclusión:***

- Edad  $\geq 18$  años.
- Mujeres posmenopáusicas o pre/perimenopáusicas dispuestas a recibir tratamiento con goserelin cuatro semanas antes de la aleatorización.
- Cáncer de mama RH+/HER2- metastásico o localmente avanzado confirmado por histología o citología y no elegible para cirugía curativa o radioterapia.
- Tumor en progresión:
  - o Durante el tratamiento con adyuvancia (con un IA si es menopáusica, o tamoxifeno si no lo es), o dentro de los 12 meses subsiguientes de haber culminado este tratamiento adyuvante.
  - o Durante el tratamiento por enfermedad metastásica o avanzada (con un IA si es menopáusica o tamoxifeno si no lo es), o dentro de un mes de haber culminado este tratamiento.
  - o Después de una línea de quimioterapia recibida para el tratamiento por enfermedad localmente avanzada o metastásica luego de terapia hormonal.
- Puntaje de rendimiento ECOG 0-1.
- Neutrófilos  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $\geq 9/\text{DI}$ .

**Criterios de exclusión:**

- Historia de tratamiento con un inhibidor de CDK, fulvestrant, everolimus o cualquier otro agente inhibidor de la vía PI3K-Mtor.
- Afectación visceral que puede poner en peligro la vida a corto plazo.
- Metástasis cerebrales activas o sintomáticas.
- Cirugía o administración de quimioterapia, radioterapia o cualquier otro agente antineoplásico dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización.

El tamaño de la muestra fue calculado para comparar la SLP y la SG entre los dos grupos. Suponiendo que el tiempo de reclutamiento sería de 14 meses, la mediana de tiempo de seguimiento para el análisis de la SLP a 20 meses y el porcentaje de abandono del estudio en un 25 % a los 18 meses, se requería reclutar a 417 pacientes (278 en el grupo de palbociclib y 139 en el grupo de placebo).

**Plan estadístico**

**SLP (objetivo primario)**

Según protocolo se realizaría un análisis interino después de la ocurrencia de 143 eventos, que podrían conducir a la finalización prematura del estudio para la eficacia o volver a calcular del número de sujetos requeridos. El método de Haybittle-Peto se utilizó para controlar la inflación del riesgo alfa asociada con análisis múltiples ( $\alpha=0.00135$  para el análisis interino)

El análisis final se realizaría después de la observación de 238 eventos de SLP para detectar una razón de riesgo (HR) de 0.64 con una potencia de 90 % y un error de tipo I unilateral de 0.025. Este HR corresponde a una mediana de SLP de 6 meses en el grupo de comparación y 9.38 meses en el grupo de palbociclib (mejora del 56 %).

**SG (objetivo secundario)**

Se planificó un análisis interino después de la observación de 97 eventos (que corresponde al análisis final del criterio principal). Para limitar la inflación, el riesgo alfa se ajustó mediante el método de *Lan-Demets O'Brien-Flemming*.

El análisis final de la SG debía tener lugar después de la observación de 198 eventos de muerte para detectar un HR de 0.65 con una potencia del 80 % y un error tipo I unilateral de 0.025. Esta HR corresponde a un aumento medio en la SG de 24 meses a 37 meses (+ 54 %).

Para controlar la inflación del riesgo alfa asociada a la multiplicidad de pruebas estadísticas, se planificó un análisis jerárquico para evaluar el SG solo si el criterio de juicio principal resultaba significativo (es decir la SLP).

### **Otros desenlaces secundarios**

Todos los otros puntos finales secundarios se analizaron sin ajuste de riesgo alfa en el corte unilateral de 0.025.

### **Resultados**

Un total de 521 pacientes se incluyeron en este estudio: 347 en el grupo de palbociclib y 174 en el grupo de placebo. El 79 % de las pacientes eran postmenopáusicas en ambos grupos y la mediana de la edad de cada grupo fue 56 y 57 años respectivamente. La mayoría de las pacientes había recibido una terapia endocrina previa (46 % y 52 %) o dos terapias previas (40 % y 35 %) y todas tenían ECOG 0-1. La aleatorización se estratificó según tres factores: sensibilidad a la terapia hormonal previa, el estatus menopáusico (postmenopausia vs premenopausia o perimenopausia), y presencia de metástasis viscerales.

Se administró 125 mg vía oral de palbociclib o placebo una vez al día por 3 semanas consecutivas, seguido de una semana libre, en un ciclo de 28 días. A todos los pacientes se les administró 500 mg de fulvestrant vía IM en los días 1 y 15 del ciclo uno, y luego interdiario en los subsiguientes ciclos de 28 días.

### **Sobrevida global**

Al momento del análisis de este reporte, habían ocurrido 57 fallecimientos (36 en el grupo de palbociclib y 21 en el grupo control – 29 % de los 197 eventos necesarios para el análisis de la SG).

El 25 de junio del 2018, el laboratorio anunció que no se han observado diferencias en la SG entre el grupo de palbociclib y placebo. Sin embargo, estos resultados no están disponibles, ni tampoco han sido objeto de un informe o publicación del estudio actualizado (Pfizer Press Release).

Posteriormente, se publicó un estudio con los resultados del análisis final de este desenlace (Turner 2018). Tras una mediana de seguimiento de 44.8 meses, habían ocurrido 310 fallecimientos (201 en el grupo de palbociclib más fulvestrant y 109 en el de placebo más fulvestrant). La mediana de la SG fue de 34.9 meses (IC95 %, 28.8 - 40.0) en el grupo de palbociclib más fulvestrant y 28.0 meses (IC95 %, 23.6 - 34.6) en el grupo de placebo–fulvestrant. El HR de muerte fue 0.81 (IC 95%, 0.64 - 1.03; P=0.09). La tasa global de SG estimada a los tres años en el grupo de

palbociclib–fulvestrant fue de 50 % (IC95 %, 44 - 55) y en el grupo de palbociclib–fulvestrant de 41% (IC95 %, 33 - 48)

Por lo tanto, el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, comparado con el uso de fulvestrant solo, no ofrece beneficio clínico en términos de prolongación de la sobrevida global.

### **Sobrevida libre de progresión**

Los resultados disponibles corresponden a los obtenidos a partir del análisis interino previsto en el protocolo (extracción de la base el 12/05/2014 después de una mediana de seguimiento de 5.6 meses). En esta fecha, la mediana de SLP analizada por el investigador fue de 9.2 meses (IC95 %: 7.5 - NE) en el grupo de palbociclib y 3.8 meses (IC95 %: 3.5 - 5.5) en el grupo placebo, representando una ganancia absoluta de 5.4 meses a favor de agregar palbociclib a fulvestrant, HR=0.422 (IC95 %: 0.318 - 0.560);  $p < 0.000001$  (<el umbral predicho de 0.00135).

### **Respuesta objetiva**

Respecto a la evaluación de la tasa de respuesta, en el grupo de fulvestrant más palbociclib ningún paciente obtuvo respuesta completa y 66 pacientes obtuvieron respuesta parcial (19 %, IC95 % 15.0-23.6 %) comparado con 15 en el grupo de fulvestrant más placebo (9 %, IC95 % 4.9-13.8 %) (OR: 2.47; IC95 % 1.36–4.91,  $p=0.0019$ ).

### **Calidad de vida**

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

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

La calidad de vida se midió con los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23. Realizando múltiples comparaciones sin ajuste del valor  $p$ , se observaron diferencias significativas solo en tres subescalas de 14 del cuestionario EORTC QLQ-

C30, y ninguna diferencia en los dominios funcionales o de síntomas del cuestionario de EORTC QLQ-BR23. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes en la subescala global QoL a favor de palbociclib más fulvestrant [66.1 (IC95%: 64.5–67.7) vs 63.0 (IC95 %: 60.6–65.3); P = 0.03] y también en el dolor (-3.3 [IC95 % -5.1 – -1.5] comparado con 2.0 [IC95 % -0.6–4.6; p=0.0011]) en el grupo placebo. De las cinco escalas funcionales, solo la emocional mostró cambios significativos a favor de palbociclib. Sin embargo, todas estas comparaciones se hicieron sin ajuste del error alfa, por lo que carecen de validez.

### **Eventos adversos**

La leucopenia de todos los grados de gravedad fue substancialmente más común en el grupo de palbociclib (n=171,50 %) que en el grupo control (n=7, 4 %), así como también la leucopenia de grado 3 o 4. La neutropenia fue substancialmente más frecuente en el grupo de palbociclib (n=279, 81 %) comparado con el grupo control (n=6, 3 %). La neutropenia de grado 3 o 4 de gravedad se reportó en 223 pacientes (65 %) del grupo de fulvestrant más palbociclib, y solo en un paciente (1 %) en el grupo de fulvestrant más placebo.

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

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

## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta agosto 2018, respecto al uso de palbociclib más fulvestrant, comparado con anastrozol u otro inhibidor de aromatasa, en pacientes con cáncer de mama, positivo para receptores hormonales, Her2-, y con progresión de enfermedad durante la terapia hormonal. La búsqueda de la literatura científica no identificó algún estudio que haya evaluado la pregunta PICO planteada en el presente dictamen. En su lugar, la combinación de palbociclib + fulvestrant ha sido comparada con fulvestrant solo en el estudio PALOMA-3 (Cristofanilli et al., 2016), el cual ha sido incluido en el presente dictamen con el fin de explorar su potencial aplicación como evidencia indirecta para responder la pregunta PICO de este dictamen. Aparte del estudio PALOMA-3 se incluyeron cuatro GPC, realizadas por NICE (actualización 2017), ASCO (2016), ESMO (2017), y NCCN (2017).

Fulvestrant no fue incluido como comparador de la pregunta PICO del presente dictamen debido a que no constituye una mejor alternativa a la terapia endocrina disponible en la institución. Una evaluación previa realizada por el IETSI mostró que, según la evidencia disponible, fulvestrant no es diferente a exemestano (un IA que si está disponible en la institución), en términos de la tasa de respuesta, la SLP o calidad de vida. Además, no se evaluó la sobrevida global. Por ello, fulvestrant no fue aprobado y no está disponible en la institución (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 050-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016).

El estudio PALOMA-3, evaluó cual era el efecto de agregar palbociclib a la monoterapia con fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, RH+/HER2-, y progresión durante o después de recibir TE. En este grupo se encuentran las pacientes que progresaron dentro de los 12 meses después de recibir TE como adyuvancia, o dentro de un mes luego de recibir TE como tratamiento para enfermedad avanzada. En este ensayo el comparador no fue un inhibidor de aromatasa, tal como fue planteada la pregunta PICO de este dictamen. Esto se debió a que fulvestrant no mostró ser diferente a un exemestano, un inhibidor de aromatasa en términos de la SLP, la tasa de respuesta o la calidad de vida, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH+ que han progresado a terapia con un inhibidor de aromatasa no esteroideo. El estudio PALOMA-3 proclamó la eficacia de palbociclib vs placebo, en términos de una ganancia de 5 meses en la SLP como resultado del segundo análisis interino.

Después de un seguimiento aproximado de casi cuatro años, se encuentran disponibles los resultados finales de la SG en un artículo publicado por Turner et al., 2018. En esta publicación se mostró que la adición de palbociclib a la monoterapia con fulvestrant no ofrece un beneficio en la prolongación de la SG. Las medianas de SG

fueron similares entre el grupo de palbociclib más fulvestrant (35 meses, 28.8 – 40) y el de fulvestrant solo (28 meses, 23.6 – 34.6).

Respecto a la evaluación de la calidad de vida, esta fue discutida en un dictamen anterior. Brevemente, los estimados padecen de limitaciones importantes que disminuyen su validez. Tras múltiples comparaciones de dos escalas EORTC QLQ-C30 y QoL, con sus respectivas subescalas, los autores reportaron que había una diferencia en la mejora del dolor, respecto al basal, a favor de palbociclib. Sin embargo, era dudosa la significancia clínica de las diferencias observadas, las mediciones no se hicieron de manera adecuada, no se proporcionó información de uso de analgésicos y porque este desenlace, al igual que el resto de análisis secundarios se realizaron sin ajuste de riesgo alfa.

Respecto al perfil de toxicidad, a pesar que no se encontraron diferencias claras (<5%) entre los grupos respecto a la frecuencia de eventos adversos serios, el brazo de palbociclib se asoció substancialmente con leucopenia de todos los grados. Se reportó que el 53% de los pacientes sufrió de leucopenia en el grupo de palbociclib más fulvestrant, comparado con el 5% del grupo de fulvestrant solo. La neutropenia de todos los grados de severidad, fue substancialmente más frecuente en el grupo de palbociclib respecto al grupo de placebo (83 % vs 4 %). La anemia y trombocitopenia se reportaron en el 30 % y 22 % de los pacientes respectivamente en el grupo de palbociclib más fulvestrant, vs 13 % y 0 % de los pacientes en el grupo de placebo. La importante mielosupresión de la combinación de palbociclib con fulvestrant obligó a los investigadores a realizar hemogramas cada dos semanas durante los primeros dos ciclos para identificar cuando se necesitaba una reducción de la dosis y así disminuir la toxicidad del medicamento. En el grupo del tratamiento combinado con palbociclib, 54 % de los pacientes tuvieron que interrumpir una dosis debido a un EA, 36 % tuvieron un retraso del ciclo, 34 % tuvieron una reducción de la dosis y 6 % discontinuaron la terapia debido a fatiga, infecciones y trombocitopenia.

La combinación de palbociclib con fulvestrant comparado con fulvestrant solo, aunque aumentó la SLP en 5 meses en los pacientes con cáncer de mama, positivo para receptores hormonales, HER2-, y con progresión de enfermedad durante la terapia hormonal, no produjo ningún impacto en la SG o en la calidad de vida, además de producir mayor toxicidad, principalmente mielosupresión. Esto se traduce en un balance riesgo beneficio incierto, por lo que no es posible sustentar consistentemente su uso.

Así, siendo que palbociclib más fulvestrant no ha mostrado tener un impacto clínicamente relevante y consistente en la sobrevida global y en la calidad de vida frente al fulvestrant, el cual a su vez no ha mostrado ser mejor que exemestano (un inhibidor de aromatasa actualmente disponible en ESSALUD), no es posible argumentar técnicamente, de manera razonable, que exista un potencial beneficio adicional de palbociclib más fulvestrant frente a un inhibidor de aromatasa (siendo que en Essalud se cuenta con dos medicamentos inhibidores de aromatasa, esto es,

anastrozol y exemestano). Es necesario que futuros estudios clínicos exploren esta hipótesis, especialmente en lo referente al perfil de toxicidad.

Siendo que el balance de riesgo-beneficio de la combinación palbociclib más fulvestrant es incierto frente a terapia endocrina, y a juzgar por la evidencia científica al momento disponible, podemos evidenciar que este balance podría ser desfavorable para la combinación palbociclib-fulvestrant dado el perfil de eventos adversos que representa. Así, no se puede valorar la costo-oportunidad de esta propuesta, con el riesgo que pueda no ser favorable dado el alto costo de dichas tecnologías.



## VI. CONCLUSIONES

- El estudio PALOMA-3 constituye la única evidencia sobre el efecto de agregar palbociclib a la monoterapia con fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, RH+/HER2-, y progresión durante o después de recibir TE.
- Los resultados disponibles del estudio PALOMA -3 corresponden a los obtenidos a partir del segundo análisis interino previsto en el protocolo (extracción de la base el 12/05/2014 después de una mediana de seguimiento de 5.6 meses). En esta fecha, la mediana de SLP analizada por el investigador fue de 9.2 meses (IC95 %: 7.5 - NE) en el grupo de palbociclib y 3.8 meses (IC95 %: 3.5 - 5.5) en el grupo placebo.
- En el momento del análisis de este reporte, solo ocurrieron 57 fallecimientos (36 en el grupo de palbociclib y 21 en el grupo control – 29 % de los 197 eventos necesarios para el análisis de la SG). los autores señalaron que el estudio estaba en progreso para continuar con el seguimiento de los pacientes.
- Tras múltiples comparaciones de dos escalas EORTC QLQ-C30 y QoL, con sus respectivas subescalas, los autores reportaron que había una diferencia en la mejora del dolor, respecto al basal, a favor de palbociclib. Sin embargo, era dudosa la significancia clínica de las diferencias observadas, las mediciones no se hicieron de manera adecuada, no se proporcionó información de uso de analgésicos y porque este desenlace, al igual que el resto de análisis secundarios se realizaron sin ajuste de riesgo alfa.
- Además, Turner et al., (2018) ha reportado que el tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant, comparado con el uso de fulvestrant solo, después de un seguimiento de hasta 4 años, no ofrece beneficio clínico en términos de prolongación de la sobrevida global.
- A pesar que no se encuentran diferencias claras entre los grupos respecto a los eventos adversos serios, la leucopenia de todos los grados de gravedad fue substancialmente más común en el grupo de palbociclib (n=171, 50 %) que en el grupo control (n=7, 4%), así como también la leucopenia de grado 3 o 4. La neutropenia fue substancialmente más frecuente en el grupo de palbociclib (n=279, 81 %) comparado con el grupo control (n=6, 3 %). La neutropenia de grado 3 o 4 de gravedad se reportó en 223 pacientes (65 %) del grupo de fulvestrant más palbociclib, y solo en un paciente (1 %) en el grupo de fulvestrant más placebo.

- La combinación de palbociclib con fulvestrant comparado con fulvestrant solo, aunque aumentó la SLP en 5 meses en los pacientes con cáncer de mama, positivo para receptores hormonales, HER2-, y con progresión de enfermedad durante la terapia hormonal, no produjo ningún impacto en la supervivencia global o en la calidad de vida, además de producir mayor toxicidad, principalmente mielosupresión.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y con progresión metastásica (sin crisis visceral) durante terapia hormonal.

## **VII. RECOMENDACIONES**

EsSalud cuenta con los medicamentos inhibidores de aromatasa como exemestano y anastrozol para el grupo de pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal. Sin embargo, de identificar los especialistas nueva evidencia o de identificar nuevas alternativas de potencial mayor beneficio que las actualmente disponibles, pueden enviar sus solicitudes de reconsideración o propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011; 62:233–47.

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, no tributarios a quimioterapia, que ha progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n.º 050—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.