

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en cáncer de mama

IPT, 3/2018. V1

Fecha de publicación: 9 de enero de 2018¹

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España unos 26.500 casos, con edades comprendidas entre los 35 y 80 años, siendo la franja de 45 a 65 años la de mayor incidencia, y unas 6000-6500 muertes al año (1). El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente diversa con varios subgrupos definidos según sus características genómicas o moleculares. A nivel clínico se definen habitualmente tres grupos con diferentes necesidades terapéuticas: tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos y/o progesterona (hormono-dependiente o luminal) y Her2 negativo (RH+ y Her2-), tumores Her2 positivo (sobre-expresan la proteína Her2), y tumores triple negativo (con receptores hormonales y Her2 negativos). Aproximadamente el 60-65% de los casos son tumores RH+ y Her2-, el 20-25% tumores Her2+, y el 15-18% tumores TN (2).

En las pacientes que debutan con enfermedad metastásica (aproximadamente el 5%) y aquellas que presentan una recaída a distancia tras el tratamiento inicial (20-25%) el tratamiento sistémico es la principal opción. La elección del mismo puede depender de varios factores como la biología del tumor, los tratamientos previos, la duración del intervalo libre de enfermedad, comorbilidades, etcétera. Casi todos los cánceres de mama metastásicos son incurables por lo que el tratamiento está encaminado a mantener o incrementar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia (2). La supervivencia global media del cáncer de mama metastásico en nuestro medio es de 32-34 meses tras el diagnóstico de enfermedad a distancia, variando entre los 19 meses de supervivencia media para las pacientes con tumores TN a los 38 meses de supervivencia media para las pacientes con tumores RH+ y Her2-; en este subgrupo de pacientes, el 30-35% de las pacientes están vivas más allá de los 5 años del diagnóstico de enfermedad diseminada (3).

De acuerdo con las guías de práctica clínica (2-6), el tratamiento hormonal es la principal opción terapéutica en el cáncer de mama metastásico RH+ y Her2-; la recomendación es el uso de tratamientos hormonales secuenciales excepto en los casos en que la extensión de la enfermedad es amenazante para la vida de las pacientes, o cuando hay una afectación visceral importante o sintomática, en los que se recomienda utilizar quimioterapia. Los medicamentos utilizados suelen ser tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de la aromataasa (IA) (anastrozol, letrozol y exemestano) y análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (goserelina, leuprorelina y triptorelina). El uso de uno u otro viene marcado por diferentes factores, como el estado menopáusico de la paciente, el uso previo de alguno de ellos y/o el perfil de seguridad.

Actualmente, la primera línea de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas incluye habitualmente el uso de un IA o fulvestrant, con tiempos medianos a la progresión de 10-16 meses. En la segunda y sucesivas líneas de tratamiento, en caso de haber conseguido un beneficio clínico con una primera línea de tratamiento hormonal, las

opciones de tratamiento también pasan por el tratamiento endocrino, en caso del uso de IA en primera línea la opción es un segundo IA o fulvestrant, con medianas de tiempo a la progresión de la enfermedad de 3-6 meses. Tamoxifeno también es una opción en sucesivas líneas o en caso de intolerancia.

Sin embargo, algunos de estos tumores presentan una hormono-resistencia inicial o, más frecuentemente, adquirida tras una o más líneas de tratamiento endocrino. En ese momento las pacientes frecuentemente reciben quimioterapia, con baja-moderada actividad clínica y frecuentemente asociada a una toxicidad significativa.

En 2012 se introdujo en la práctica clínica una nueva estrategia de tratamiento dirigido a una diana molecular, la inhibición de mTOR con everolimus; este fármaco añadido a un tratamiento con exemestano demostró un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) en este grupo de pacientes que ya habían progresado a una primera línea de tratamiento hormonal.

La pérdida de regulación del ciclo celular por alteraciones de la vía ciclina D-CDK4/6-Retinoblastoma es frecuente en el cáncer de mama luminal, y esta observación ha llevado a la identificación de CDK4/6 como una diana terapéutica muy atractiva. El desarrollo de los inhibidores de CDK4/6 y la introducción de palbociclib, el primero de esta clase de fármacos, en la práctica clínica podría representar un importante avance en el arsenal terapéutico del cáncer de mama metastásico (7).

PALBOCICLIB (IBRANCE®)

Palbociclib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- en combinación con un inhibidor de la aromataasa;
- en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Palbociclib se presenta como cápsulas duras de 125, 100 y 75 mg para administración oral.

La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Se permiten reducciones de dosis a 100 mg o 75 mg una vez al día, según la seguridad y tolerabilidad individual. Se debe realizar un hemograma completo antes de empezar el tratamiento y al principio de cada ciclo, así como el día 14 de los primeros 2 ciclos y según esté clínicamente indicado (7,8).

Farmacología

Palbociclib es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las CDK 4 y 6. Los estudios preclínicos de palbociclib han demostrado su potencial capacidad de inhibir el crecimiento de las células de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, de actuar sinérgicamente con los antiestrógenos y de revertir la resistencia endocrina (7,8).

Existe una estrecha relación entre la acción de los estrógenos y la proliferación celular. La detención del crecimiento de las células de cáncer de mama con expresión de RH inducida por un anti-estrógeno se acompaña de la disminución de la ciclina D1; en las líneas celulares de cáncer de mama RH+, el tratamiento combinado con fármacos anti-estrogénicos y palbociclib conduce a un aumento de la inhibición de la síntesis de DNA y de la proliferación celular, y también mejora la inducción de la senescencia.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de abril de 2017.

Palbociclib se metaboliza vía hepática. Sin embargo no se requieren medidas especiales en la administración concomitante con inhibidores o inductores leves o moderados del CYP3A, aunque se debe evitar con inhibidores o inductores potentes.

Eficacia

Estudio PALOMA-2 (9)

La eficacia de palbociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en un estudio fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama RE+ y Her2-, localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

En un periodo de 18 meses un total de 666 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 (444 palbociclib, 222 placebo) a recibir 125 mg de palbociclib por día, administrado por vía oral en ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana de descanso) o placebo; Todas las pacientes recibieron 2,5 mg de letrozol por día, administrados oralmente (tratamiento continuo).

Se estratificó a las pacientes según la localización de la enfermedad (visceral o no visceral), el intervalo de tiempo libre de enfermedad desde el final del tratamiento (neo) adyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad (metastásica de novo \leq 12 meses o $>$ 12 meses), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa frente a ninguna hormonoterapia previa). Las pacientes con metástasis cerebrales o afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Se permitía el tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con tamoxifeno, un IA esteroideo sin restricción temporal de su uso o no esteroideo a menos que la enfermedad hubiera recurrido mientras la paciente recibía el tratamiento o dentro de los 12 meses después de completar el tratamiento. Los criterios de elegibilidad también incluían un estado funcional ECOG de 0 a 2 (el 1,8% de los pacientes presentaban ECOG 2).

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento.

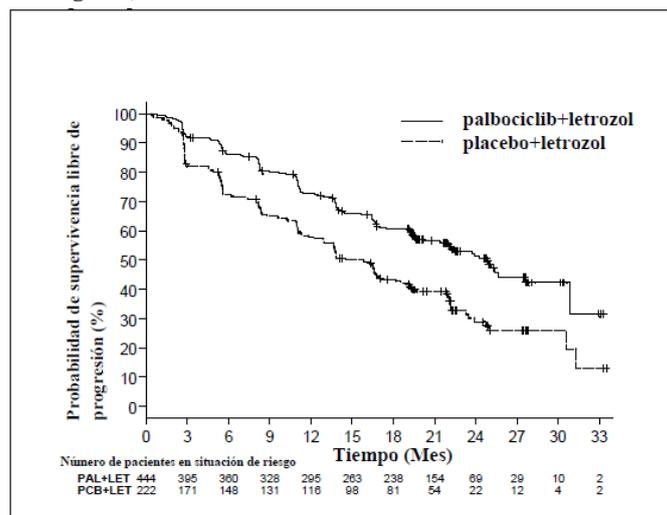
La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la supervivencia global (SG) respuesta objetiva (OR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la duración de la respuesta (DOR) la seguridad y el cambio en la calidad de vida (QoL).

Las características basales (demográficas y factores pronósticos) de las pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 62 años (intervalo de 28 a 89 años); el 62,8% de las pacientes había recibido tratamiento previo por el cáncer de mama (adyuvante o neoadyuvante), el 48,3% de las pacientes había recibido quimioterapia y el 56,3% había recibido tratamiento endocrino, en el 37,2% de las pacientes el diagnóstico de cáncer de mama avanzado era de novo, y por tanto no habían recibido tratamiento previo. La mayoría de las pacientes (97,4%) tenía enfermedad metastásica al inicio del estudio; el 48,6% de las pacientes tenía enfermedad visceral y el 22,7% de las pacientes solo tenía enfermedad ósea. Más de la mitad (54%) tenía una capacidad funcional ECOG de 0.

En el momento del análisis final, se habían contabilizado 331 eventos de progresión de enfermedad o muerte, 194 en el brazo de palbociclib (43,7% de las pacientes) y 137 en el brazo control (61,7% de las pacientes). La intensidad de dosis de palbociclib fue del 93% y del 100% para el placebo y el letrozol; se redujo la dosis en el 36% de las pacientes que recibían palbociclib y en el 1,4% de las pacientes que recibían placebo; el 7,4% de las pacientes que recibían palbociclib y el 4,5% de las pacientes que recibían placebo abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos.

El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar la mejoría de la SLP. El cociente de riesgo (*hazard ratio*, HR) observado fue 0,576 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,46; 0,72) a favor de palbociclib con letrozol, con un valor p unilateral de la prueba del log-rank estratificada $<$ 0,000001. La mediana de la SLP de las pacientes en el brazo de palbociclib con letrozol fue de 24,8 meses (IC del 95%: 22,1, NE) y 14,5 meses (IC del 95%: 12,9, 17,1) para las pacientes en el brazo de placebo con letrozol (gráfica 1). La revisión independiente de los datos mostró resultados relativos similares (HR 0,65, IC 95%; 0,51, 0,84), $p = 0,001$, aunque con un aumento considerable en términos absolutos (30,5 vs. 19,3 en el grupo de palbociclib con letrozol y letrozol respectivamente). La duración media del seguimiento fue de 23 meses.

Gráfica 1: Kaplan-Meier de SLP (ITT, evaluación por el investigador) estudio PALOMA 2



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PCB = placebo.

Se realizó una serie de análisis de la SLP en subgrupos pre-especificados, según los factores pronósticos y las características basales, para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales.

Por el momento, no se dispone de ningún biomarcador que permita identificar las pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con palbociclib (10).

La adición de palbociclib a letrozol no implica diferencias significativas en cuanto a los parámetros de QoL cuando se comparan con el uso de letrozol solo, incluso a pesar de la mayor duración del tratamiento en el brazo de palbociclib y letrozol (11).

Los datos de supervivencia global son todavía inmaduros, el análisis final de supervivencia global se realizará cuando ocurran 390 muertes. El doble ciego se mantendrá durante el seguimiento hasta que se realice este análisis.

Estudio PALOMA-3 (8, 12, 13)

La eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo se evaluó en un estudio fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, con brazos paralelos y multicéntrico realizado en mujeres con cáncer de mama RE+ y HER- localmente avanzado no susceptible de resección o radioterapia con intención curativa o metastásico, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto adyuvante (durante el tratamiento o en los 12 meses posteriores a su finalización) o metastásico.

En un periodo de 11 meses un total de 521 mujeres pre, peri y posmenopáusicas cuya enfermedad había progresado durante o en los 12 meses siguientes a la finalización de la hormonoterapia adyuvante, o durante o en el mes siguiente a la hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 (347 palbociclib, 174 placebo) a recibir palbociclib (125 mg por día por vía oral durante 3 semanas, seguido de 1 semana de descanso) y fulvestrant (500 mg intramuscularmente cada 14 días para las primeras tres inyecciones y luego cada 28 días) o a recibir placebo y fulvestrant. Las pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas recibieron goserelina durante el tratamiento del estudio, comenzando al menos 4 semanas antes de la aleatorización y continuando cada 28 días. Se estratificó según la sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa, el estado menopáusico a la entrada del estudio (pre/perimenopáusicas o posmenopáusicas) y la presencia de metástasis viscerales. Se permitía una línea previa de quimioterapia en el contexto de enfermedad avanzada. No se permitía el tratamiento previo con fulvestrant o everolimus. Solo se permitió la entrada de pacientes con ECOG de 0 a 1.

Las pacientes con metástasis cerebrales o afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo no fueron elegibles para el estudio.

Las pacientes continuaron recibiendo el tratamiento asignado hasta la progresión objetiva de la enfermedad, el empeoramiento sintomático, la toxicidad inaceptable, la muerte o la revocación del consentimiento, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce entre los grupos de tratamiento.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la SLP se basaron en revisión radiológica central independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, SG, DOR, seguridad y QoL.

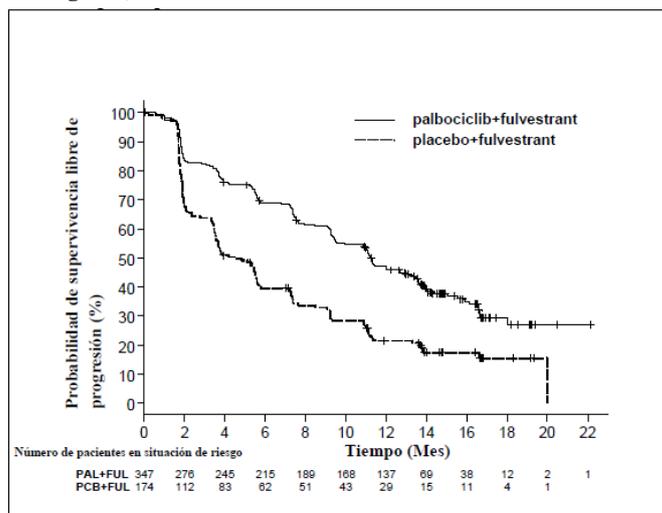
Las características basales (demográficas y factores pronósticos) de las pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de las pacientes incluidas en este estudio fue de 57 años (intervalo de 29 a 88 años). En cada brazo de tratamiento la mayoría de las pacientes tenían sensibilidad documentada a la hormonoterapia previa y eran posmenopáusicas. Aproximadamente el 20 % de las pacientes eran pre/perimenopáusicas. Todas las pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo; el 34% de las pacientes había recibido una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada y el 60 % había recibido más de 1 tratamiento hormonal previo para su diagnóstico primario; en el grupo de palbociclib, un mayor porcentaje de pacientes habían recibido 2 líneas previas de tratamiento hormonal que en el grupo de placebo (40% vs. 35%). Más de la mitad (62%) tenía una capacidad funcional ECOG de 0 y el 60% tenía metástasis viscerales.

En el momento del último análisis (8), se habían contabilizado 333 eventos de progresión de enfermedad o muerte, 200 en el brazo de palbociclib (57,6% de las pacientes) y 133 en el brazo de placebo (76,4% de las pacientes). La media de la intensidad relativa de dosis fue del 87% en las pacientes que recibieron palbociclib y fulvestrant y del 97% en las pacientes que recibieron placebo y fulvestrant; se redujo la dosis en el 31% de las pacientes que recibían palbociclib y en el 1,7% de las pacientes que recibían placebo; el 0,6% de las pacientes

que recibían palbociclib y el 1,7% de las pacientes que recibían placebo abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos.

El estudio alcanzó su objetivo principal al demostrar la mejora de la SLP, evaluada por el investigador; la HR observada fue 0,497 (IC del 95%: 0,398; 0,620) a favor de palbociclib con fulvestrant, con un valor p unilateral de la prueba del log-rank estratificada < 0,000001. La mediana de la SLP de las pacientes en el brazo de palbociclib con fulvestrant fue de 11,2 meses (IC del 95%: 9,5; 12,9) y 4,6 meses (IC del 95%: 3,5; 5,6) para las pacientes en el brazo de placebo con fulvestrant (gráfica 2).

Gráfica 2: Kaplan-Meier de SLP (ITT, evaluación por el investigador) estudio PALOMA 3



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PCB = placebo.

El beneficio de palbociclib + fulvestrant con respecto a fulvestrant, resultó consistente en los análisis de subgrupos preespecificados.

Los datos de supervivencia global son todavía inmaduros, en un análisis intermedio pre-especificado, a fecha de 23 de octubre de 2015, hay un total de 112 muertes, 71 (20,5%) en el brazo de palbociclib y fulvestrant frente a 41 (23,6%) en el brazo de placebo y fulvestrant. El doble ciego se mantendrá durante el seguimiento hasta que se realice el análisis final con 198 eventos de muerte ocurridos.

Prácticamente el 90% de las pacientes han recibido algún tratamiento tras la progresión al tratamiento del ensayo, principalmente exemestano con o sin everolimus y monoquimioterapia (capecitabina o paclitaxel). El beneficio de estos sucesivos tratamientos se mantuvo por igual en los dos grupos, por lo que el beneficio de haber recibido palbociclib se mantiene en las líneas siguientes de tratamiento.

En cuanto a la QoL (14), la combinación palbociclib + fulvestrant obtuvo una mejora marginal con respecto a placebo + fulvestrant en la valoración general en la escala EORTC QLQ-C30, con una puntuación de 66,1 (IC 95 %: 64,5 — 67,7) vs. 63,0 (IC 95 %: 60,6 — 65,3), p: 0,0313. En la puntuación de las subescalas, el grupo de tratamiento solo fue superior al control en la subescala funcional de emoción, y en las subescalas de síntomas de dolor y de náuseas/vómitos, de la escala EORTC QLQ-C30. Por otra parte se observaron diferencias significativas a favor del grupo control en la subescala de síntomas: pérdida de pelo de la escala EORTC QLQ-BR23, sin diferencias en el resto de subescalas.

Estudio PALOMA-1 (15)

El estudio fase I/II PALOMA-1 no se ha considerado estudio pivotal por la EMA dados los resultados de los dos estudios fase III.

Se trata de un ensayo fase I/II que comparaba mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ y HER2 – metastásico a recibir de forma abierta palbociclib y letrozol frente a letrozol, en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, en dos cohortes sucesivas, para comparar su SLP. Se aleatorizaron 165 pacientes; los resultados mostraron un beneficio significativo en mejoría de la SLP para el brazo de la combinación frente a la monoterapia (20,2 meses frente a 10,2 meses, HR de 0,488, IC 95% 0,319-0,748, $p=0,0004$). En este estudio sí se presentaron los datos de SG, con una mediana de 37,5 meses en el grupo de palbociclib + letrozol y de 33,3 meses en el de letrozol, con un HR de 0,813, y sin diferencias estadísticamente significativas.

Seguridad

El perfil de seguridad global de palbociclib se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en los estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado RH+ y Her2- (9, 12, 15). En conjunto, el perfil de seguridad es consistente entre los diferentes estudios.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado, notificadas en pacientes tratados con palbociclib en los ensayos clínicos aleatorizados, fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Las reacciones adversas de palbociclib más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado ≥ 3 fueron neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga e infecciones.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 34,4 % de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación; asimismo se produjo una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 4,1 % de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación. La media de la intensidad relativa de dosis de palbociclib fue del 94% en el estudio PALOMA-2 y del 87% en el estudio PALOMA-3, indicando una tolerancia aceptable para las respectivas combinaciones.

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 703 pacientes (80,6 %) que recibieron palbociclib independientemente de la combinación (estudios PALOMA-1, PALOMA-2 Y PALOMA-3), notificándose neutropenia de grado 3 en 482 pacientes (55,3 %) y neutropenia de grado 4 en 88 pacientes (10,1 %). La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (13-317 días) y la mediana de duración de la neutropenia de grado ≥ 3 fue de 7 días en los 3 estudios clínicos aleatorizados. Se ha notificado neutropenia febril en el 0,6 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con fulvestrant y en el 1,8 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con letrozol.

Por tanto, la adición de palbociclib a letrozol o fulvestrant se asocia con un incremento significativo de la tasa de eventos de mielosupresión, principalmente neutropenia grado 3, que lleva a una alta proporción de pacientes con interrupciones temporales del tratamiento, así como retraso o reducción de la dosis.

La elevación de transaminasas, en cualquier grado, se constató en el 8-8,5% de las pacientes tratadas dentro de los ensayos clínicos, y fue de grado 3-4 en el 1,8-2% de las pacientes.

Se han comunicado datos de un pooled-analysis de los 3 estudios publicados en referencia a la toxicidad acumulada tras un tiempo prolongado de administración (hasta 3 años) sin que haya un incremento temporal de los efectos adversos y descartando por tanto el riesgo de toxicidad acumulativa o toxicidad tardía.

DISCUSIÓN

Palbociclib ha sido estudiado en combinación en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado negativo para Her 2 y positivo para el receptor hormonal. Las combinaciones incluyen un antagonista del receptor de estrógeno, fulvestrant (estudio PALOMA-3) en pacientes hormonorresistentes en primera o sucesivas líneas de tratamiento para enfermedad metastásica y un inhibidor de la aromatasas, letrozol (estudios PALOMA-1 y -2) en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica. Todos los estudios han empleado la SLP como variable primaria de eficacia y, entre otras, la TRG y la SG como secundarias.

Los resultados de los estudios muestran diferencias en las medianas de SLP entre los brazos de palbociclib en combinación respecto a placebo en combinación del orden de 6-10 meses, todos ellos con HR del orden de 0,5 y con intervalos de confianza dentro de la significación estadística. Estos resultados se consideran además relevantes en la práctica clínica y fueron consistentes en los subgrupos analizados (edad, ECOG, estado menopáusico asumiendo tratamiento con agonistas de LHRH, presencia o no de enfermedad visceral, administración previa de quimioterapia, administración previa de hormonoterapia adyuvante o el intervalo libre de enfermedad desde la adyuvancia). Las diferencias en TRG son aproximadamente del 10%. En cuanto a los datos de SG aún eran inmaduros en los 3 estudios, no habiéndose demostrado por el momento superioridad en el estudio PALOMA-1 ni habiéndose alcanzado la mediana de SG en los estudios PALOMA-2 y -3. Por otra parte, no se observa un efecto en la calidad de vida.

Los estudios presentados asumen que en pacientes pre-perimenopáusicas, el uso de análogos de LHRH + IA es comparable al uso de IA en posmenopáusicas; este escenario es aceptable en base a la práctica clínica habitual y a la guías de tratamiento europeas e internacionales, si bien los resultados en pacientes hormonorresistentes pre-perimenopáusicas en primera y sucesivas líneas de tratamiento para enfermedad metastásica se basan en los datos de 99 pacientes con este estado menopáusico tratadas con la adición de goserelina en el brazo de tratamiento que les correspondiera dentro del estudio PALOMA-3. En primera línea el fármaco no ha sido probado en este tipo de pacientes.

También se asume que pueden extrapolarse los resultados obtenidos con letrozol y goserelina a cualquier inhibidor de la aromatasas (anastrozol y exemestano) y a cualquier agonista de LHRH, lo que estaría avalado según su intercambiabilidad en la práctica clínica habitual.

Por regla general, la primera línea de tratamiento en mujeres postmenopáusicas incluye el uso de un inhibidor de aromatasas, comparador directo de palbociclib (PALOMA-1 y PALOMA-2), habiéndose obtenido resultados favorables para éste último.

En pacientes que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo, el estudio FALCON (16) obtuvo una SLP de 16,6 meses con el uso de fulvestrant a altas dosis en primera línea de tratamiento respecto a los 13,8 meses observados para anastrozol, no observándose diferencias significativas en el subgrupo de pacientes con enfermedad visceral y siendo más pronunciado el efecto en pacientes sin enfermedad visceral (22,3 meses frente a 13,8 meses). Como se ha comentado anteriormente en los análisis de subgrupos, en el estudio PALOMA-2 los resultados fueron significativos independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad visceral.

Se dispone de otro estudio (FIRST) (17) donde también se compara fulvestrant con anastrozol. En este estudio fase II, fulvestrant obtuvo un aumento de la SG respecto al comparador (54,1 vs. 48,4 meses; HR: 0,70, IC95 %: 0,50 - 0,98; $p: 0,04$).

El uso de fulvestrant y un IA se ha estudiado en varios ensayos de tratamiento en primera línea (18). En el estudio SWOG0226 (18) la combinación de fulvestrant y anastrozol tiene un beneficio estadísticamente significativo pero pequeño frente a anastrozol (15 vs. 13,5 meses); sin embargo, estos resultados no se confirman en los estudios FACT y SOFEA (19-20), lo que hace poco atractiva esta combinación excepto en casos muy seleccionados.

En caso de haber empleado en primera línea de tratamiento un IA y de haber conseguido un beneficio clínico, podría valorarse el tratamiento con un segundo IA o fulvestrant, habiéndose demostrado el beneficio de la combinación de palbociclib frente a fulvestrant en el estudio PALOMA-3. En relación al IA, el estudio BOLERO-2 (21), que incluyó un 81% de pacientes en segunda y tercera línea de tratamiento hormonal, comparó la combinación de exemestano y everolimus frente a exemestano, observándose un aumento de la SLP (7,8 vs. 3,2 meses; hazard ratio [HR], 0,45; IC 95%, 0,38-0,54; p : 0,001). No hay una comparación directa entre IA + palbociclib frente a IA + everolimus. Tampoco existe ninguna comparación indirecta con rigor metodológico para poder obtener conclusiones fiables sobre los resultados de eficacia o seguridad comparadas de ambos tratamientos. Sí se aprecian diferencias en el perfil de toxicidad de ambas combinaciones, con diferente impacto clínico; mientras la combinación de palbociclib presenta efectos adversos centrados en la toxicidad hematológica (neutropenia, leucopenia, etc.), la combinación con everolimus presenta una toxicidad más dispersa entre estomatitis, anemia, disnea, etc.

En el caso de pacientes premenopáusicas, con cáncer de mama avanzado, RH+ y Her2-, las diferentes guías clínicas y la práctica habitual avalan hacer el mismo tratamiento que las postmenopáusicas, añadiendo una supresión/ablación ovárica.

Por el momento, no se dispone de ningún biomarcador que permita identificar las pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con palbociclib.

El principal efecto de seguridad es la mielosupresión (neutropenia en grado 3 principalmente) que dio lugar a mayores reducciones de dosis y suspensiones temporales de tratamiento que el brazo control, si bien no hubo un aumento preocupante en el número de infecciones por neutropenia. En cualquier caso, es particularmente relevante el manejo del medicamento por especialistas, ya que probablemente los pacientes tratados con palbociclib requieran controles más frecuentes que con la terapia habitual, especialmente aquellos tratados en primera línea debido a la baja toxicidad de los fármacos utilizados y al menor deterioro de las pacientes. De los estudios realizados se desprende que no parece haber un riesgo de toxicidad acumulativa o toxicidad tardía.

CONCLUSIÓN

En el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la adición de palbociclib al tratamiento de referencia consigue aumentos significativos en la SLP tanto en primera línea (24,8 meses en el grupo de palbociclib + letrozol frente a 14,5 meses en el grupo de letrozol; HR: 0,58), como en pacientes previamente tratados (11,2 meses en el grupo de palbociclib + fulvestrant frente a 4,6 meses en el grupo de fulvestrant; HR: 0,49) sin un efecto sobre la calidad de vida. Sin embargo, no se dispone de datos maduros de SG. Los pacientes candidatos a tratamiento pueden por tanto haber progresado después de la hormonoterapia previa en el contexto adyuvante (durante el tratamiento o en los 12 meses posteriores a su finalización) o metastásico.

La mielosupresión, y más concretamente la neutropenia, es la principal toxicidad del fármaco. Sin embargo se ha manejado fácilmente en los estudios con retrasos y/o reducciones de dosis. El tratamiento se mantiene hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se aconseja una monitorización leucocitaria antes de cada ciclo y a las dos semanas de los dos primeros ciclos, así como cuando esté clínicamente indicado. Si aparece neutropenia de grado 3 o

superior, se aconseja monitorizar una semana después. También es aconsejable monitorizar periódicamente la posible aparición de otras reacciones adversas.

En primera línea, y a la espera de los datos de SG, los datos de SLP de la combinación palbociclib + letrozol muestran un beneficio importante comparado con las alternativas existentes, con un perfil de toxicidad aceptable. Por tanto, desde un punto de vista clínico, esta combinación se podría priorizar sobre las alternativas existentes.

En segunda línea de enfermedad metastásica, tras progresión a hormonoterapia, con los datos actuales y de nuevo a la espera de los resultados de SG, no es posible determinar si palbociclib + fulvestrant es una combinación superior a everolimus + exemestano. El perfil de toxicidad de ambas combinaciones es diferente.

En mujeres pre- o perimenopáusicas, el tratamiento debe combinarse con un agonista de LHRH.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras realizar el análisis farmacoeconómico, en el caso de tratamiento en primera línea, no se considera necesario modificar el posicionamiento, y en segunda línea, la elección del tratamiento deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Las Cifras del Cáncer en España 2016. SEOM:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf Acceso diciembre 2016.
2. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):946-55.
3. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, et al. CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016;76(4 Suppl):Abstract nr P3-07-39.
4. 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):3069-103.
5. NCCN Guidelines. Breast Cancer.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acceso diciembre 2016.
6. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid 2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
7. Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, et al. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol*. 2016 2(2):253-60.
8. EMA Assessment report Ibrance.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Acceso diciembre 2016.
9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20):1925-1936.
10. Finn RS, Jiang Y, Rugo HS, et al. Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC). *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. LBA15.
11. Rugo, H, Diéras V, Gelmon K, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2-metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. 225PD.
12. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med*. 2015;373(3):209-19.
13. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, 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;17:425-39.
14. Harbeck N, Iyer S, Turner N 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. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047-54.
15. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
16. Ellis MJ, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. FALCON: A Phase III Randomized Trial of Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. 225PD.
17. Bertson JF, Lindemann JP, Lombart-Cussac A et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):503-11.
18. Pritchard KI, Chia SK, Simmons C, et al. Enhancing Endocrine Therapy Combination Strategies for the Treatment of Postmenopausal Hormone Receptor-Positive/HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Nov 18. pii: theoncologist.2016-0185. [Epub ahead of print].
19. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
20. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):989-98.
21. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366:520-529, 2012.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

Miguel Ángel Seguí-Palmer.

Oncólogo médico del Hospital de Sabadell-Consorcio Sanitario Parc Taulí de Sabadell (Barcelona).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.