



# **Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y Seguridad.**

Acosta García, Héctor

Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y seguridad. Héctor Acosta García, Raúl García Estepa. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

34 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-946228-3-0

1. Neoplasias de la mama / Farmacoterapia. 2. Inhibidores de Proteínas Quinasas 3. Síntesis de la evidencia I. García Estepa, Raúl II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-946228-3-0

**Cita sugerida:** Acosta García H, García Estepa R. Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

## Autoría

**Hector Acosta García.** *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

**Raúl García Estepa.** *Doctor en Farmacia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

### **Contribución de los autores:**

HAG ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

HAG y RGE han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados.

Finalmente HAG ha establecido los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

### **Conflicto de interés:**

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

## Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	10
4.1. Metodología.....	10
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	12
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia .....	26
5. Puntos clave .....	30
6. Referencias .....	31
7. Anexos.....	33

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

## 1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En septiembre de 2016, Palbociclib, Ibrance® recibió la opinión positiva de la *European Medicines Agency* (EMA)<sup>1</sup> para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo, HER2 negativo.

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado: Palbociclib.**

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.</b>	Palbociclib. Ibrance®. L01XE33.
<b>Mecanismo de acción</b>	Palbociclib: inhibidor de la quinasa dependiente de ciclinas CDK 4 y CDK6. Las ciclinas D1 y CDK 4/6 son vías de señalización que conducen a la proliferación celular en el cáncer de mama.
<b>Indicaciones aprobadas</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	<p>Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo y negativo para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano 2 (HER2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En combinación con inhibidores de la aromatasa.</li> <li>• En combinación con fulvestrant en mujeres que ya han recibido terapia hormonal previa.</li> </ul> <p><i>En mujeres pre- o perimenopáusicas, la terapia endocrina se debe combinar con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).</i> (EMA, 26/05/16)<sup>2</sup>.</p>
<b>Posología recomendada</b>	Un comprimido 125 mg una vez al día durante 21 días descansando 7 días. La dosis puede bajar a 100 mg o 75 al día debido a toxicidad.
<b>Vía de administración</b>	Oral.
<b>Presentación</b>	Comprimidos orales.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Pfizer.
EMA: <i>European Medicines Agency</i> .	

## 2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de mama es una patología que afecta fundamentalmente a mujeres aunque también se ve ocasionalmente en hombres. Anatómicamente se distinguen 2 tipos de cáncer, carcinoma *in situ*, cuando no se ha propagado hacia tejidos mamarios circundantes, y carcinoma infiltrante, cuando sí lo ha hecho. A su vez, dependiendo del lugar hacia donde prolifera el tumor, se pueden subdividir fundamentalmente en carcinoma ductal, cuando se origina en el conducto mamario, y carcinoma lobulillar, cuando se origina en los lobulillos productores de leche. La combinación de estas variantes da como resultado 4 tipos principales de cáncer, aunque existen otros minoritarios. El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente con un 80 % de los casos aproximadamente<sup>3,4</sup>.

El cáncer de mama es actualmente el segundo tumor más frecuente en el mundo, aunque es el más frecuente en mujeres. En el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de casos en todo el mundo, con una tasa de incidencia variable entre países. En Europa la incidencia es mayor en los países más occidentales, ocupando España una posición intermedia (84,9 casos/100 000 mujeres), aunque algo inferior a la media europea (94,2 casos/100 000 mujeres). Es la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo con 522 000 fallecimientos al año, siendo la causa más común de muerte por cáncer en mujeres en los países desarrollados<sup>5,6</sup>. En España, el cáncer de mama ocupa el cuarto lugar en cuanto a incidencia en la población general, con aproximadamente 26 000 casos nuevos al año, que representan el 11,7 % del total de tumores diagnosticados. En mujeres sigue siendo el cáncer más representado con casi el 30 % de los casos. En 2012 murieron en España 6 075 pacientes a causa del cáncer de mama<sup>7</sup>.

Aproximadamente un 5 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presenta metástasis a distancia al diagnóstico, y se estima que un 30 % de las diagnosticadas en un estadio precoz experimentarán una recurrencia con metástasis. La mediana de supervivencia se sitúa en 2,8 años para las diagnosticadas *de novo* con metástasis y en 2,3 tras sufrir una recaída con metástasis<sup>8</sup>. La expresión en las células tumorales de una serie de biomarcadores va a afectar al pronóstico de la enfermedad y va a condicionar el tratamiento de la misma. En base a esto los tumores se pueden clasificar en 4 grupos: receptor hormonal (ER) positivo, receptor HER2 positivo, ER positivo y HER2 positivo, y triple negativo, representando un 60-65 %, 20-25 %, 10-12 % y 10-15 % del total respectivamente<sup>9</sup>. La supervivencia depende en gran medida de estos biomarcadores. En cáncer de mama localmente avanzado o metastásico la mediana de supervivencia se sitúa en los 3,0 años para el grupo ER positivo, HER2 negativo; en 3,1 años para los tumores HER2 positivo; y es menor en los tumores triple negativo con 1,9 años<sup>8</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (noviembre 2016) publicadas en los últimos tres años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN). Se utilizaron términos libres.

Además, se buscó en las webs de las siguientes organizaciones:

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): (<http://www.seom.org/>).
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO): (<http://www.esmo.org/>).
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO): (<http://www.asco.org/>).
- *BC Cancer Agency*: (<http://www.bccancer.bc.ca/>).
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): (<https://www.nccn.org/>).

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo, HER2 negativo, depende del estado climaterico de las pacientes. En primera línea se basa fundamentalmente en el tratamiento endocrino con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol o exemestano). En segunda línea existe la posibilidad de utilizar fulvestrant a altas dosis o la combinación de everólimus y exemestano en mujeres postmenopáusicas, mientras que en premenopáusicas no hay opciones claras de tratamiento. Además en mujeres premenopáusicas, independientemente de la línea de tratamiento utilizada, siempre se debe realizar la supresión ovárica, ya sea quirúrgica, con radiación o farmacológica con inhibidores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La quimioterapia quedaría reservada para casos hormono-refractarios y para enfermedad de evolución rápida o sintomática que amenace la vida del paciente. La adición de otros fármacos como bevacizumab es controvertida.

Se seleccionaron aquellas GPC que describían el tratamiento sistémico del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo. Se excluyó una guía de la ESMO y otra de la ASCO debido a que fueron localizadas 2 guías elaboradas por cada sociedad, y se seleccionaron aquellas que eran más específicas de la patología y la población. Las recomendaciones de las diferentes GPC se describen a continuación:

#### **ASCO. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer, 2016<sup>10</sup>:**

- Las mujeres premenopáusicas que no han recibido tratamiento para la enfermedad metastásica, deberían ser tratadas con supresión ovárica y tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte). En pacientes ya tratadas previamente para la enfermedad metastásica y que han fracasado/recaído, una opción es mantener la supresión ovárica sin tratamiento adicional. Otra opción en estas pacientes sería tratar de igual forma que a las pacientes postmenopáusicas (a continuación) aunque la evidencia que avala esta práctica es prácticamente inexistente.
- Las mujeres postmenopáusicas que no han recibido tratamiento para la enfermedad metastásica, deben ser tratadas con un inhibidor de la aromatasas no esteroideo como opción preferente (calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte), además podrían

recibir fulvestrant a altas dosis en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (calidad de la evidencia intermedia, recomendación moderada). También se les podría ofrecer un inhibidor de la aromatasa combinado con palbociclib. En segunda línea las pacientes podrían recibir un inhibidor de la aromatasa esteroideo o tamoxifeno, dependiendo del régimen previo y de la respuesta que hubiesen tenido; everólimus combinado con exemestano; y fulvestrant a altas dosis o combinado con palbociclib.

**NCCN Guidelines versión 2.2016. Invasive breast cancer, 2016<sup>11</sup>:**

- En mujeres premenopáusicas tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa junto a supresión ovárica son las primeras opciones (categoría 1)\*.
- En mujeres postmenopáusicas las inhibidores de la aromatasa son la primera opción (categoría 1), quedando tamoxifeno como una alternativa (categoría 2A)\*.

*\*Categoría 1: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad alta. Categoría 2A: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad baja.*

**Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico, 2015<sup>8</sup>:**

- En mujeres premenopáusicas se recomienda, en primera línea, la terapia endocrina con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa combinados o no con análogos de la GnRH (recomendación fuerte), dando prioridad a tamoxifeno sobre los inhibidores de la aromatasa (recomendación débil). En segunda línea se recomienda utilizar alguna terapia endocrina no utilizada en primera línea, pero solo en caso de que la paciente hubiese respondido anteriormente a la terapia endocrina (opiniones de expertos).
- En mujeres postmenopáusicas se recomienda, en primera línea, un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (recomendación fuerte). En pacientes con una recaída en menos de un año durante el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa, se recomienda tamoxifeno, fulvestrant a altas dosis o una combinación de everólimus y exemestano (recomendación débil). En las recaídas durante el tratamiento adyuvante después del año se debe valorar la reintroducción del régimen utilizado anteriormente (opiniones de expertos). En segunda línea se recomienda fulvestrant a altas dosis o la combinación everólimus más exemestano (recomendación fuerte).

**ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), 2014<sup>12</sup>:**

- En mujeres premenopáusicas la supresión ovárica combinada con terapia endocrina es la primera opción (nivel de evidencia: 1A)\*, siendo tamoxifeno la mejor de las alternativas (nivel de evidencia 1B)\*. Fulvestrant no ha sido estudiado en esta población. Tras recaída el tratamiento óptimo es incierto (nivel de evidencia 1A)\*, las opciones disponibles incluyen: tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa (con mecanismo de acción diferente al utilizado en primera línea), fulvestrant a altas dosis, megestrol y everólimus combinado con un inhibidor de la aromatasa.
- En mujeres postmenopáusicas tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa son considerados la mejor opción (nivel de la evidencia: 1A)\*, siendo fulvestrant a altas dosis una opción alternativa (nivel de evidencia: 1B)\*. La adición de everólimus a

exemestano podría considerarse en pacientes que hayan progresado a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (anastrozol, letrozol) (nivel de evidencia: 1B)\*.

*\*Nivel de evidencia 1A: recomendación fuerte basada en evidencia de calidad alta. Nivel de evidencia 1B: recomendación fuerte basada en evidencia de calidad moderada.*

**NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009. Actualizada en 2014<sup>13</sup>:**

- En mujeres premenopáusicas se recomienda tamoxifeno junto a supresión ovárica como primera línea en pacientes que no lo han recibido previamente (recomendación basada en evidencia de moderada y alta calidad).
- En mujeres postmenopáusicas se recomiendan los inhibidores de la aromatasa, sin preferencia por ninguno en concreto, tanto en pacientes sin historia previa de tratamiento endocrino, como en aquellas que hubiesen sido tratadas previamente con tamoxifeno (recomendación basada en evidencia de alta calidad).
- Los varones con cáncer de mama metastásico deberían ser tratados con tamoxifeno (recomendación basada en evidencia de baja calidad).

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### 4.1 Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de agencias reguladoras como la EMA (para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR), en el caso que ya estuviera publicado) y la FDA (*Food and Drug Administration*).

También se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NIPHNO), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination HTA Database* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan International Network) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *palbociclib and breast cancer*.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, EU *Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>14</sup>.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)**  
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, <i>naïve</i> a terapia endocrina o que ya la han recibido previamente.
<b>Intervención</b>	Palbociclib
<b>Comparadores</b>	<p>Mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas que no han recibido tratamiento para la enfermedad avanzada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno.</li> <li>• Inhibidor de la aromatasa (exemestano, letrozol, anastrozol).</li> </ul> <p><i>En mujeres premenopáusicas se deberá realizar una supresión ovárica ya sea quirúrgica o farmacológica con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh).</i></p> <p>Mujeres postmenopáusicas que han progresado tras o durante el tratamiento con terapia endocrina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno (en caso de progresión a un inhibidor de la aromatasa).</li> <li>• Inhibidor de la aromatasa (en caso de progresión a tamoxifeno).</li> <li>• Fulvestrant a altas dosis.</li> <li>• Everólimus combinado con exemestano.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia y seguridad</b>	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Supervivencia libre de progresión.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Tasa de respuesta.</li> <li>• Duración de la respuesta.</li> <li>• Beneficio clínico.</li> </ul> <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos.</li> <li>• Eventos adversos graves.</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

#### Justificación sobre la selección de los comparadores:

En mujeres premenopáusicas siempre se debe ofrecer la supresión hormonal, ya sea quirúrgica o farmacológica con antagonistas de la GnRH (goserelina, leuprorelina, triptorelina). En la mayoría de GPC actuales tamoxifeno aparece como la opción preferente en pacientes premenopáusicas que no hayan sido tratadas para la enfermedad avanzada o metastásica. No existe evidencia de calidad que avale, de forma consistente, una opción en pacientes que han fracasado a una primera línea con terapia endocrina. Las opciones son limitadas y se reducen a la supresión hormonal o, en caso de que el tratamiento endocrino utilizado en primera línea haya aportado beneficio, utilizar otro tratamiento endocrino diferente. Por otra parte no están autorizados ni fulvestrant ni everólimus y su uso no puede ser recomendado con la evidencia disponible actualmente.

En mujeres postmenopáusicas que no hayan sido tratadas para la enfermedad avanzada o metastásica la opción preferente son los inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno.

En segunda línea se puede utilizar tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas dependiendo de la respuesta previa, fulvestrant a altas dosis o everólimus combinado con exemestano.

## 4.2 Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 24 de noviembre de 2016) un total de 154 artículos (24 en *The Cochrane Library*, 2 en CRD y 128 en MEDLINE). Finalmente se incluyeron 3 artículos correspondientes a 3 estudios.

En la página web de la CADTH, se localizó el informe *Palbociclib (Ibrance) for advanced breast cancer*<sup>15</sup>, en el que se analizaban aspectos clínicos y farmacoeconómicos de la indicación de palbociclib en combinación con letrozol para pacientes que no han recibido tratamiento hormonal previo. El informe se divide en 3 partes, la primera (*Initial Clinical Guidance Report*) y la segunda (*Initial Economic Guidance Report*), sirven de apoyo para la formulación de las recomendaciones por el comité de expertos, que se hacen en la tercera (*Expert Review Committee. Initial Recommendation*). El informe no ha sido adoptado por contener información en una sola de las indicaciones y porque el formato del mismo se consideró no adecuado para la adaptación. Sin embargo, a continuación se hace un pequeño resumen de los aspectos clínicos más relevantes.

El informe *Initial Clinical Guidance Report* fue realizado con el fin de servir de apoyo en la toma de decisiones al comité de expertos encargado de hacer recomendaciones sobre las condiciones de financiación de palbociclib en Canadá. En el informe se analiza principalmente un metanálisis en red, realizado por el titular de la comercialización del fármaco, en el que se compara a palbociclib con agentes en monoterapia utilizados en primera línea. Posteriormente, en respuesta a la crítica del grupo elaborador del informe, el fabricante realizó un segundo análisis enfrentando a palbociclib + letrozol con diferentes regímenes utilizados en segunda línea de tratamiento. El metanálisis muestra que la combinación alcanzó una supervivencia libre de progresión (SLP) mayor frente a todos los regímenes estudiados excepto frente a exemestano + everólimus y a fulvestrant a altas dosis. Así mismo no demostró mejorar la supervivencia global (SG) frente a ninguno de los regímenes estudiados. Sin embargo los autores consideraron insuficiente la credibilidad y relevancia globales del metanálisis. Las principales limitaciones del mismo fueron la omisión de ciertos regímenes en el primer análisis, la no inclusión de ciertos resultados con especial relevancia (eventos adversos), la heterogeneidad de los estudios incluidos, y la incapacidad para ajustar el análisis ante la influencia de dicha heterogeneidad.

En el informe elaborado por el comité de expertos (*Expert Review Committee. Initial Recommendation*), se recomienda la financiación de palbociclib solo en caso de que se mejorara la relación coste-efectividad hasta un nivel aceptable. Esta recomendación se basa en un beneficio clínico moderado en la SLP, aunque no en la SG, sin haber sido evaluada su influencia sobre la calidad de vida de los pacientes.

Para analizar los resultados de eficacia y seguridad en el presente informe se incluyeron los 2 ECA pivotaes PALOMA-2<sup>16</sup> en pacientes previamente no tratadas con terapia endocrina; y PALOMA-3<sup>17</sup>, en pacientes previamente tratadas, se muestran también los

resultados de calidad de vida de este mismo estudio extraídos de otra publicación<sup>18</sup>. Además se muestran los resultados del estudio PALOMA-1<sup>19</sup>, que en un principio iba a servir como ECA pivotal pero que finalmente se incluyó como estudio de apoyo. El informe EPAR<sup>20</sup> se empleó además para contrastar y completar la información de las publicaciones de los ECA.

### Ensayo clínico PALOMA-2<sup>16</sup>

En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4 y figura 1). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

**Tabla 3. Características del ensayo clínico PALOMA-2.**

<b>Estudio</b>	PALOMA-2. Palbociclib y letrozol en cáncer de mama avanzado.
<b>Diseño</b>	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con comparador activo para evaluar eficacia y seguridad. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 a recibir palbociclib + letrozol o placebo + letrozol hasta progresión o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la localización de la enfermedad (visceral, ósea, ambas...), periodo libre de progresión tras la terapia (neo) adyuvante previa (más de 12 meses entre el fin de la terapia adyuvante y la progresión o menos de 12 meses/enfermedad metastásica <i>de novo</i> ), y hormonoterapia (neo) adyuvante previa o no.
<b>Duración</b>	El reclutamiento se realizó desde febrero de 2013 a julio de 2014.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Palbociclib combinado con letrozol conseguirá aumentar la supervivencia libre de progresión al menos 4 meses con respecto al control (13 meses vs. 9 meses).
<b>Grupo palbociclib + letrozol (n = 444)</b>	Palbociclib 125 mg/24 h durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
<b>Grupo placebo + letrozol (n = 222)</b>	Placebo una vez al día durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
<b>Variables evaluadas</b>	Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión (SLP).</li> </ul> Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global (SG).</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva*.</li> <li>• Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable durante 24 semanas o más).</li> <li>• Duración de la respuesta.</li> <li>• Tasa de eventos adversos.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	El estudio se diseñó para detectar, con una potencia del 90 %, una mejora en SLP del 31 % [ <i>Hazard Ratio</i> (HR): 0,69] con test de una cola alfa de 0,025, entre el grupo de tratamiento y el grupo control, asumiendo una mediana de SLP de 9 meses para el brazo de placebo + letrozol y de 13 para el de palbociclib + letrozol. Para el análisis principal, se requerían 347 eventos de progresión o muerte, por lo que se calculó un tamaño de muestra de 650 pacientes (aproximadamente 433 en asignados al grupo de tratamiento y 217 al control). La estimación de los HR se efectuó según el modelo estratificado de regresión de Cox.  Se realizó un análisis por intención de tratar tanto para eficacia como para seguridad.
<b>Criterios de Inclusión</b>	Mujeres adultas post-menopáusicas, con cáncer de mama

	avanzado ER positivo, HER2 negativo, enfermedad localmente recurrente no resecable o metastásica, no tratamiento previo con terapia anticancerosa para enfermedad avanzada, presencia de enfermedad medible según los criterios RECIST o enfermedad ósea solo, ECOG: 0-2.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Metástasis cerebrales, enfermedad HER2 positiva confirmada, enfermedad sintomática visceral que comprometa la vida del paciente, terapia adyuvante o neoadyuvante con letrozol o anastrozol en los 12 meses previos, tratamiento previo con un inhibidor CDK4/6.
<b>Características basales grupo palbociclib + letrozol (n = 444) vs. placebo + letrozol (n = 222)</b>	<p>Edad mediana (años): 62 vs. 61.</p> <p>ECOG (%):</p> <p>0: 58 vs. 46.</p> <p>1: 40 vs. 53.</p> <p>2: 2 vs. 1.</p> <p>Presencia de la enfermedad (%):</p> <p>Visceral: 48 vs. 50.</p> <p>No visceral: 52 vs. 50.</p> <p>Intervalo libre de enfermedad (meses desde fin de tratamiento adyuvante hasta progresión) (%):</p> <p>&gt; 12 meses: 40 vs. 42.</p> <p>≤ 12 meses: 22 vs. 22.</p> <p>Enfermedad metastásica <i>de novo</i>: 38 vs. 37.</p> <p>Tratamiento previo hormonal neoadyuvante o adyuvante (%):</p> <p>No: 44 vs. 43.</p> <p>Si: 56 vs. 57.</p> <p>Tratamiento quimioterápico neoadyuvante o adyuvante para el primer diagnóstico (%):</p> <p>No: 52 vs. 51.</p> <p>Si: 48 vs. 50.</p> <p>Terapia hormonal más reciente (%):</p> <p>Inhibidores de la aromatasa: 37 vs. 35.</p> <p>Antiestrógenos: 62 vs. 60.</p> <p>Otros: 2 vs. 6.</p> <p>Número de sitios con presencia de la enfermedad (%):</p> <p>1: 31 vs. 30.</p> <p>2: 26 vs. 23.</p> <p>3: 25 vs. 28.</p> <p>≥ 4: 17 vs. 19.</p>
<b>Seguimiento</b>	Los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 23 meses.
*Respuesta objetiva: respuesta completa o parcial de acuerdo a los criterios RECIST 1.1.	

**Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo clínico PALOMA-2.**

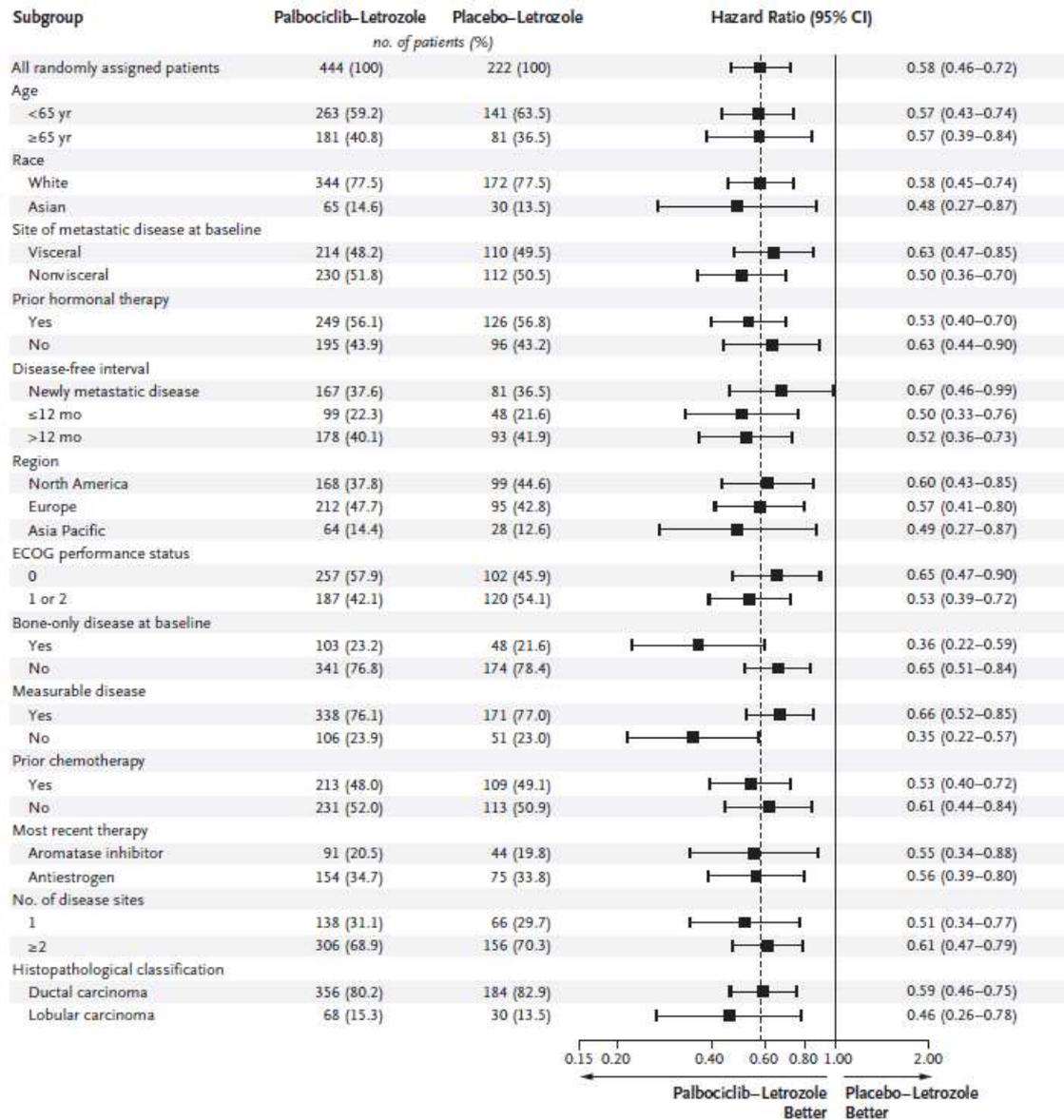
Variables	Palbociclib + letrozol (n = 444)	Placebo + letrozol (n = 222)	RR, OR o HR (IC 95 %; p)
<b>SLP, mediana (meses) (IC 95 %)</b>	24,8 (22,1 — NA)	14,5 (12,9 — 17,1)	HR: 0,58 (0,46 — 0,72; p < 0,0001)
<b>SG, mediana (meses)</b>	ND	ND	ND
<b>Respuesta objetiva (%) (IC 95 %)</b>	42,1 (37,5 — 46,9)*	34,7 (28,4 — 41,3)*	OR: 1,4 (0,98 — 2,01; p = ns)
<b>Beneficio clínico (%) (IC 95 %)</b>	84,9 (81,2 — 88,1)	70,3 (63,8 — 76,2)	OR: 2,39 (1,58 — 3,59; p < 0,0001)
<b>Duración de la respuesta, mediana (meses) (IC 95 %)</b>	22,5 (19,8 — 28)	16,8 (14,2 — 28,5)	ND
*El 2 % de los pacientes tuvieron respuestas completas en el grupo de palbociclib + letrozol y el 2,3 % en el de placebo + letrozol, el resto fueron parciales.			
SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. RR: riesgo relativo. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. NA: no alcanzado. ND: no disponible. ns: no significativo.			

Se realizó una evaluación ciega e independiente de la variable principal de eficacia (SLP) en la que ambos brazos obtuvieron resultados más favorables. El brazo de palbociclib + letrozol

alcanzó una mediana de SLP de 30,5 meses y el brazo de placebo + letrozol de 19,3; con un HR: 0,65 (IC 95 %: 0,51 — 0,84;  $p = 0,001$ ), resultados, en términos relativos, algo menos favorables al brazo experimental.

La superioridad del régimen combinado fue consistente en todos los subgrupos preespecificados (Figura 1).

**Figura 1. Resultados de subgrupos de la variable principal de eficacia.**



Fuente: Finn et al<sup>6</sup>.

**Tabla 5. Resultados de seguridad del ensayo clínico PALOMA-2.**

Parámetro	Palbociclib + letrozol (n = 444)						Placebo + letrozol (n = 222)					
	Total		Grado 3		Grado 4		Total		Grado 3		Grado 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA	439	99	276	62	60	14	212	96	49	22	5	2
Neutropenia	294	66	207	47	38	9	7	3	1	< 1	1	< 1
Cansancio	166	37	8	2	0	0	61	28	1	< 1	0	0
Náuseas	156	35	1	< 1	0	0	58	26	4	2	0	0
Artralgia	148	33	3	< 1	0	0	75	34	1	< 1	0	0
Alopecia	146	33	0	0	0	0	35	16	0	0	0	0
Diarrea	116	26	6	1	0	0	43	19	3	1	0	0
Tos	111	25	0	0	0	0	42	20	0	0	0	0
Leucopenia	106	24	63	14	3	< 1	1	< 1	0	0	0	0
Anemia	103	23	23	5	1	< 1	20	9	4	2	0	0
Dolor lumbar	96	22	6	1	0	0	48	22	0	0	0	0
Cefalea	95	21	1	< 1	0	0	58	26	4	2	0	0
Rubefacción	93	20	0	0	0	0	68	31	0	0	0	0
Disminución en el recuento de neutrófilos	87	20	59	13	8	2	7	3	1	< 1	0	0
Estreñimiento	86	19	2	< 1	0	0	34	15	1	< 1	0	0
Astenia	75	17	10	2	0	0	26	12	0	0	0	0
Disminución del recuento de leucocitos	72	16	46	10	0	0	4	2	0	0	0	0
Vómitos	69	16	2	< 1	0	0	37	17	3	1	0	0
Dolor en extremidades	68	15	1	< 1	0	0	39	18	3	1	0	0
Estomatitis	68	15	1	< 1	0	0	13	6	0	0	0	0
Disminución del apetito	66	15	3	< 1	0	0	20	9	0	0	0	0
Disnea	66	15	5	1	0	0	30	9	3	1	0	0
Insomnio	66	15	0	0	0	0	26	8	0	0	0	0
Mareos	63	14	2	< 1	0	0	33	15	0	0	0	0
Nasofaringitis	62	14	0	0	0	0	22	10	0	0	0	0
Rash	61	14	2	< 1	0	0	22	10	0	0	0	0
Infección del tracto respiratorio alto	59	13	0	0	0	0	25	11	0	0	0	0
Sequedad de piel	55	12	0	0	0	0	13	6	0	0	0	0
Pirexia	55	12	0	0	0	0	19	9	0	0	0	0
Mialgia	53	12	0	0	0	0	20	9	0	0	0	0
Infección del tracto urinario	53	12	5	1	0	0	17	8	0	0	0	0
Dolor abdominal	50	11	4	1	0	0	12	5	0	0	0	0
Edema periférico	50	11	0	0	0	0	14	6	0	0	0	0
Disgeusia	45	10	0	0	0	0	11	5	0	0	0	0
Dispepsia	41	9	0	0	0	0	27	12	0	0	0	0
Ansiedad	36	8	0	0	0	0	25	11	0	0	0	0

El 77,9 % de los pacientes en el grupo de palbociclib + letrozol experimentaron un evento adverso (EA) grado 3-5, mientras que en el grupo de placebo + letrozol lo hicieron el 26 % de los pacientes. Las principales diferencias se observaron en la frecuencia de EA grado 3-4 hematológicos, con una frecuencia mucho mayor de neutropenia (66 % vs. 1 %) y algo menor de leucopenia (25 % vs. 0 %), anemia (5 % vs. 2 %) y trombocitopenia (2 % vs. 0 %). Se observaron 8 casos (1,8 %) de neutropenia febril grado 3-4 en el grupo de palbociclib + letrozol y ninguno en el de placebo + letrozol.

Los eventos adversos no hematológicos más comunes en ambos grupos fueron cansancio, náuseas y artralgia. Por otra parte en el grupo de palbociclib + letrozol se documentaron más casos de alopecia, diarrea, tos y estomatitis, que en el grupo de placebo + letrozol.

En el grupo de palbociclib + letrozol 43 pacientes (9,7 %) tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a un EA mientras que en el grupo control lo hicieron 13 pacientes (5,9 %).

Se documentaron 10 muertes en el grupo de tratamiento (2,3 %) y 4 (1,8 %) en el grupo control. De las 14 muertes, 1 de ellas se consideró relacionada con el tratamiento en el grupo control, ninguna en el grupo de tratamiento.

Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, en base a esto el estudio PALOMA-2 presenta riesgo de sesgo poco claro en 2 de los dominios propuestos. Ver Anexo I.

Ensayo clínico PALOMA-3<sup>17</sup>

En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 6) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 7 y 8 y figura 2). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 9.

**Tabla 6. Características del ensayo clínico PALOMA-3.**

<b>Estudio</b>	PALOMA-3. Palbociclib combinado con fulvestrant frente a placebo con fulvestrant como tratamiento para el cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo, que ha progresado a una primera línea de terapia endocrina para la enfermedad avanzada.
<b>Diseño</b>	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo para evaluar eficacia y seguridad. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 a recibir palbociclib + fulvestrant o placebo + fulvestrant hasta progresión o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la sensibilidad al tratamiento previo (definida como beneficio clínico documentado con al menos una terapia hormonal previa para la enfermedad metastásica, o al menos 24 meses de terapia adyuvante previa a la recurrencia), del estado climatérico y de la presencia de metástasis viscerales.
<b>Duración</b>	El reclutamiento se realizó desde octubre de 2013 a agosto de 2014.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Palbociclib combinado con fulvestrant conseguirá aumentar la supervivencia libre de progresión al menos 3,38 meses con respecto al control (9,38 meses vs. 6 meses).
<b>Grupo palbociclib + fulvestrant (n = 347)</b>	Palbociclib 125 mg/24h durante 21 días y descansando 7 días + fulvestrant 500 mg/14 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable*.
<b>Grupo placebo + fulvestrant (n = 174)</b>	Placebo durante 21 días y descansando 7 días + fulvestrant 500 mg/14 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable*.
<b>Variables evaluadas</b>	Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión†.</li> </ul> Variables secundarias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva‡.</li> <li>• Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable durante 24 semanas o más).</li> <li>• Duración de la respuesta.</li> <li>• Tasa de eventos adversos.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	Se calculó que eran necesarios 238 eventos de progresión o muerte para, con una potencia del 90 % y un nivel de significación estadística unilateral de 0,025, detectar un aumento en la SLP de 3,38 meses (HR: 0,64) en el grupo de tratamiento con respecto al control (9,38 meses en el grupo de palbociclib + fulvestrant vs. 6 meses en el grupo de placebo + fulvestrant).

	El análisis de la eficacia fue por intención de tratar (ITT). El análisis de seguridad se hizo en todos los pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento.
<b>Criterios de Inclusión</b>	Mujeres adultas post o pre-menopáusicas, con cáncer de mama metastásico ER positivo, HER2 negativo que hubiesen progresado a una terapia endocrina (con un inhibidor de la aromatasas en pacientes postmenopáusicas o tamoxifeno en premenopáusicas), enfermedad que haya 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, enfermedad medible a través de los criterios RECIST (versión 1.1) o enfermedad ósea con lesiones líticas, ECOG: 0-1 y se permitía haber recibido una línea de tratamiento adyuvante con quimioterapia.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Haber recibido un inhibidor CDK, fulvestrant, everólimus u otro inhibidor de la vía PI3K/mTOR, metástasis viscerales sintomáticas que pusieran en riesgo la vida del paciente, metástasis cerebrales.
<b>Características basales grupo palbociclib + fulvestrant (n = 347) vs. placebo + fulvestrant (n = 174)</b>	<p>Edad (mediana) (años): 57 vs. 56.            ECOG (%):                0: 59 vs. 67.                1: 41 vs. 33.            Estado climatérico (%):                Premenopausia: 21 vs. 21.                Postmenopausia: 79 vs. 79.            Presencia de la enfermedad (%):                Cualquier localización: 77 vs. 79.                Visceral: 59 vs. 60.                Pulmonar: 29 vs. 26.                Hepática: 37 vs. 47.                Peritoneal: 1 vs. 1.                Cerebral, pleural o ambas: 1 vs. 1.                Ósea solo: 22 vs. 21.                Otro (no visceral): 1 vs. 0.            Nº de líneas previas de tratamiento:                1: 46 vs. 52.                2: 40 vs. 35.                ≥ 3: 14 vs. 13.            Objetivo de terapia previa (%):                Tratamiento adyuvante: 21 vs. 23.                Tratamiento de la enfermedad metastásica: 79 vs. 76.            Intervalo libre de enfermedad (%):                Datos disponibles: 67 vs. 71.                &gt; 24 meses: 82 vs. 82.                12-24 meses: 13 vs. 15.                &lt; 12 meses: 5 vs. 2.            Tratamiento endocrino previo (%):                Inhibidor aromatasas: 39 vs. 40.                Tamoxifeno: 15 vs. 13.                Tamoxifeno e inhibidor aromatasas: 46 vs. 47.            Tratamiento endocrino previo (%):                Tratamiento adyuvante o neoadyuvante: 40 vs. 43.                Tratamiento de la enfermedad metastásica: 33 vs. 37.            Sensibilidad previa a terapia endocrina (%):                Si: 79 vs. 78.                No: 21 vs. 22.</p>
<b>Seguimiento</b>	La mediana de seguimiento de la población ITT fue de 8,9 meses.
<p><i>*Todas las mujeres premenopáusicas debían iniciar un tratamiento con un agonista de GnRH al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento.</i>  <i>†Supervivencia libre de progresión: evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos RECIST versión 1.1.</i>  <i>‡Respuesta objetiva: respuesta completa o parcial de acuerdo a los criterios RECIST.</i></p>	

**Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo clínico PALOMA-3.**

Variables	Palbociclib + fulvestrant (n = 347)	Placebo + fulvestrant (n = 174)	RR, OR o HR (IC 95 %; p)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %)	9,5 (9,2 — 11,0)	4,6 (3,5 — 5,6)	HR: 0,46 (0,36 — 0,59; p < 0,0001)
Fallecimientos, n (%)*	36 (10,3)	21 (12,1)	NA
Respuesta objetiva, n (%) (IC 95 %)†	66 (19) (15 — 23,6)	15 (9) (4,9 — 13,8)	OR: 2,47 (1,36 — 4,91; p = 0,0019)
Beneficio clínico, n (%) (IC 95 %)	237 (67) (61,3 — 71,5)	69 (40) (32,3 — 47,3)	OR: 3,05 (2,07 — 4,61; p < 0,0001)
Duración de la respuesta, mediana (meses) (IC 95 %)‡	10,4 (8,3 — NA)	9,0 (5,6 — NA)	ND
*En el momento del análisis solo se habían producido el 29 % de los 197 eventos necesarios para la realización del análisis de SG, ante la imposibilidad de realizar dicho análisis se muestran solo los fallecidos en el momento del corte de datos.			
†En el grupo de tratamiento no hubo respuestas completas y en el grupo control hubo 4 (2 %).			
‡Datos obtenidos del informe EPAR <sup>20</sup> . Fecha de corte de datos: 23/10/2015.			
SLP: supervivencia libre de progresión. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. RR: riesgo relativo. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. NA: no alcanzado. ND: no disponible.			

La mutación de la PIK3CA, es un evento común en los tumores de mama ER positivos, y confiere resistencia a los moduladores de receptores estrogénicos como fulvestrant. Se realizó un análisis de subgrupos en pacientes con mutaciones PIK3CA y no mutados. Los pacientes con mutaciones (resultados de los grupos tratamiento y control agregados) alcanzaron una SLP de 5,8 meses (IC 95 %: 5,3 — 9,5), frente a 9,2 meses (IC 95 %: 7,5 — 10,8) en los pacientes sin mutaciones, sin diferencias significativas (HR: 1,26, IC 95 %: 0,94 — 1,68; p = ns), aunque con una tendencia hacia un mejor resultado en los pacientes sin mutaciones. Los resultados comparativos de los grupos control y tratamiento en estos subgrupos pueden verse en la tabla 8.

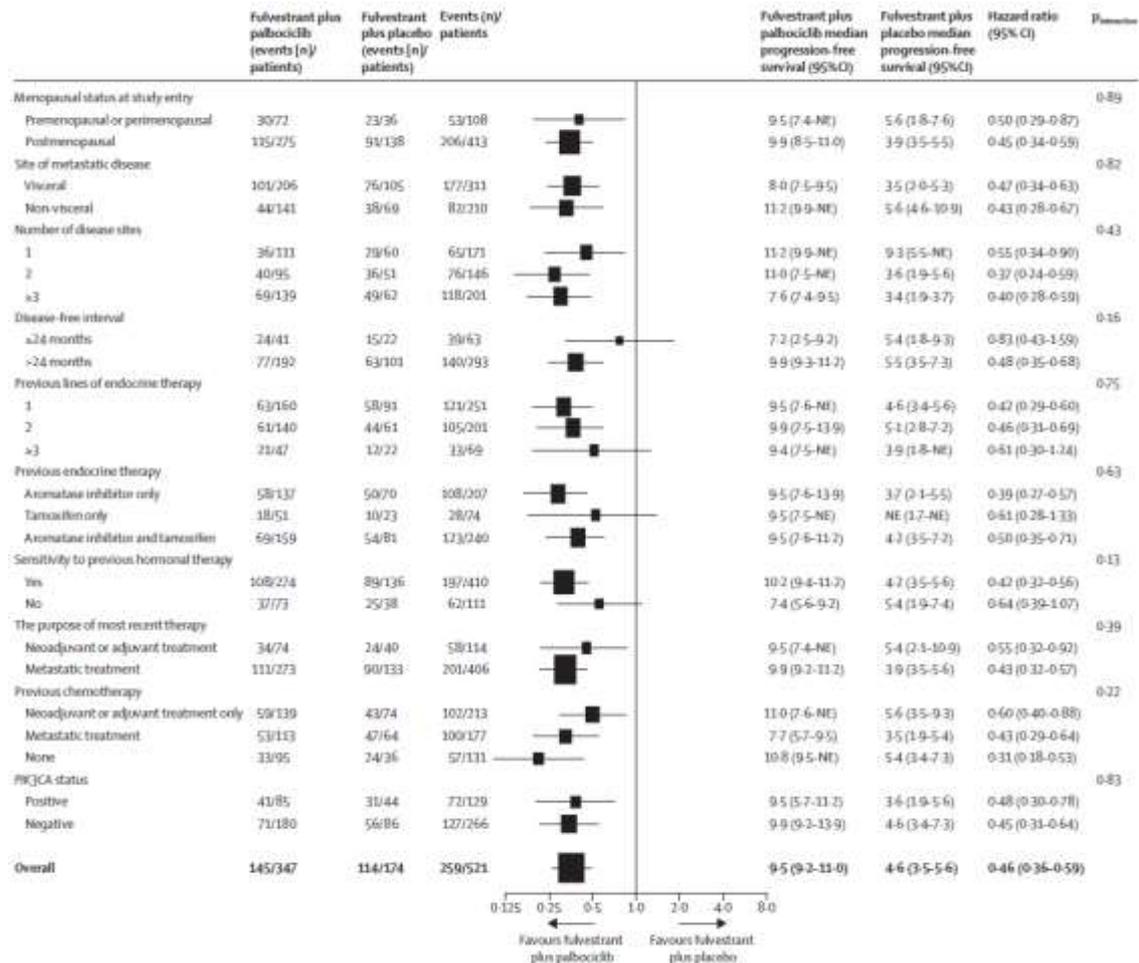
**Tabla 8. Resultados de subgrupos en función de la mutación PIK3CA del ensayo clínico PALOMA-3.**

Variables	Pacientes PIK3CA salvaje			Pacientes PIK3CA mutado		
	Palbociclib + fulvestrant (n = 180)	Placebo + fulvestrant (n = 86)	RR, OR o HR (IC 95 %; p)	Palbociclib + fulvestrant (n = 85)	Placebo + fulvestrant (n = 44)	RR, OR o HR (IC 95 %; p)
SLP, mediana (meses) (IC95 %)	9,9 (9,2 — 13,9)	4,6 (3,4 — 7,3)	HR: 0,45 (0,31 — 0,64; p < 0,0001)	9,5 (5,7 — 11,2)	3,6 (1,9 — 3,6)	HR: 0,48 (0,3 — 0,78; p < 0,002)
Respuesta objetiva, n (%) (IC 95 %)*	53 (29) (22,9 — 36,7)	16 (19) (11 — 28,4)	OR: 1,78 (0,92 — 3,66; p = ns)	13 (15) (8,4 — 24,7)	7 (16) (6,6 — 30,1)	OR: 1,16 (0,38 — 3,95; p = ns)
Beneficio clínico, n (%) (IC 95 %)	129 (72) (64,5 — 78,1)	34 (40) (29,2 — 50,7)	OR: 4,21 (2,35 — 7,76; p = 0,0001)	51 (60) (48,8 — 70,5)	16 (36) (22,4 — 52,2)	OR: 2,17 (0,93 — 5,04; p = ns)
*Solo se observaron respuestas completas en el subgrupo de PIK3CA salvaje tratado con fulvestrant en monoterapia (4 pacientes, 5 %), el resto de las respuestas fueron parciales.						
SLP: supervivencia libre de progresión. IC95 %: intervalo de confianza al 95 %. RR: riesgo relativo. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. ns: no significativo.						

La superioridad del régimen combinado fue consistente en casi todos los subgrupos

preespecificados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con un período libre de enfermedad previo igual o menor a 24 meses, en los que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previas, en los que habían recibido tamoxifeno previamente y en aquellos que no habían presentado sensibilidad a la terapia endocrina previamente; aunque en todos ellos se aprecia una tendencia hacia la superioridad del grupo de tratamiento. No se observaron diferencias intrasubgrupo en ninguno de los subgrupos (Figura 2).

Figura 2. Resultados de subgrupos de la variable principal de eficacia.



Fuente: Cristofanilli et al<sup>17</sup>.

Tabla 9. Resultados de seguridad del ensayo clínico PALOMA-3.

Parámetro	Palbociclib + fulvestrant (n = 345)						Placebo + fulvestrant (n = 172)					
	Grado 1-2		Grado 3		Grado 4		Grado 1-2		Grado 3		Grado 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Hematológicos</b>												
Neutropenia	56	16	189	55	34	10	5	3	0	0	1	1
Anemia	86	25	10	3	0	0	16	9	3	2	0	0
Leucopenia	76	22	93	27	2	1	5	3	1	1	1	1
Trombocitopenia	65	19	6	2	2	1	0	0	0	0	0	0
<b>No hematológicos</b>												
Infecciones	137	40	6	2	1	< 1	47	27	5	3	0	0
Cansancio	127	37	8	2	0	0	47	27	2	1	0	0
Náuseas	112	32	0	0	0	0	46	27	1	1	0	0

Palbociclib en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico  
AETSA 2017

Cefalea	78	23	2	1	0	0	33	19	0	0	0	0
Diarrea	74	21	0	0	0	0	31	18	1	1	0	0
Estreñimiento	66	19	0	0	0	0	27	16	0	0	0	0
Alopecia	58	17	0	0	0	0	11	6	0	0	0	0
Vómitos	57	17	1	< 1	0	0	24	14	1	1	0	0
Enrojecimiento facial	53	15	0	0	0	0	28	16	1	1	0	0
Disminución del apetito	49	14	3	1	0	0	13	8	1	1	0	0
Rash	50	14	2	1	0	0	9	5	0	0	0	0
Dolor lumbar	47	14	4	1	0	0	26	15	3	2	0	0
Tos	51	15	0	0	0	0	22	13	0	0	0	0
Artralgia	48	14	1	< 1	0	0	27	16	0	0	0	0
Dolor en extremidades	43	12	0	0	0	0	18	10	3	2	0	0
Estomatitis	41	12	2	1	0	0	4	2	0	0	0	0
Mareos	40	12	1	< 1	0	0	16	9	0	0	0	0
Disnea	39	11	0	0	1	< 1	12	7	2	1	0	0
Pirexia	37	11	1	< 1	0	0	9	5	0	0	0	0
Insomnio	32	9	1	< 1	0	0	12	7	0	0	0	0
Dolor abdominal	25	7	2	1	0	0	9	5	1	1	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	25	7	2	1	0	0	12	7	0	0	0	0
Dolor musculoesquelético	25	7	1	< 1	0	0	11	6	1	1	0	0
Aumento de AST	15	4	9	3	0	0	5	3	3	2	0	0
Dolor en el lugar de inyección	21	6	1	< 1	0	0	17	10	0	0	0	0
Depresión	19	6	2	1	0	0	9	7	1	1	0	0
Hipertensión	14	4	7	2	0	0	3	2	1	1	0	0
Aumento de ALT	13	4	6	2	0	0	6	3	0	0	0	0
Dolor óseo	15	4	2	1	0	0	5	3	2	1	0	0
Dolor	16	5	1	< 1	0	0	12	7	2	1	0	0
Distensión abdominal	15	4	1	< 1	0	0	8	5	0	0	0	0
Reflujo gastroesofágico	14	4	2	1	0	0	3	2	0	0	0	0
Dolor abdominal superior	13	4	1	< 1	0	0	13	8	0	0	0	0

El 97,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento experimentaron al menos un EA, por el 89 % en el grupo control. El perfil de EA fue diferente entre ambos fármacos, se produjo una mayor frecuencia de EA en el grupo de tratamiento especialmente EA hematológicos, pero también infecciones, cansancio, náuseas, alopecia, rash y estomatitis. Centrando la atención en los EA hematológicos, el grupo de tratamiento presentó una frecuencia mayor de EA grado 3-4, especialmente neutropenia (65 % vs. 1 % en el grupo de tratamiento y en el control respectivamente), pero también leucopenia (28 % vs. 2 % en el grupo de tratamiento y en el control respectivamente) y trombocitopenia (7 % vs. 0 % en el grupo de tratamiento y en el control respectivamente). Sin embargo, la mayor frecuencia de neutropenia en el grupo de tratamiento no se tradujo en una mayor frecuencia de neutropenias febriles (3 casos en el grupo de tratamiento vs. 1 en el grupo control).

Se reportaron EA graves en 44 (13 %) pacientes en el grupo de tratamiento frente a 30 pacientes (17 %) en el grupo control. Se incluyeron en este análisis los EA relacionados con la progresión de la enfermedad.

Catorce pacientes (4 %) discontinuaron el tratamiento debido a un EA en el grupo de palbociclib + fulvestrant, mientras que en el grupo de placebo + fulvestrant lo hicieron 3 (2 %).

No se produjeron fallecimientos directamente relacionados con EA, durante el periodo de tratamiento o en los 28 días posteriores a la finalización del tratamiento, en ninguno de los dos grupos.

#### Resultados de calidad de vida:

Posteriormente a la publicación de los resultados de eficacia y seguridad Harbeck *et al.*<sup>18</sup> publicaron los resultados de calidad de vida del estudio PALOMA-3. Para la valoración de la

calidad de vida se utilizó la escala EORTC QLQ-C30 versión 3.0, que contiene 30 preguntas repartidas en 1 subescala global, 5 subescalas funcionales y 3 subescalas de síntomas. Además se empleó la escala EORTC QLQ-BR23, un módulo de la anterior en el que se hacen 23 preguntas adicionales relacionadas específicamente con el cáncer de mama, y que se dividen en 4 subescalas funcionales y 4 de síntomas.

El 96,9 % y el 95,8 % de los pacientes en la escala EORTC QLQ-C30, y el 93,8 % y el 95,8 % en la escala EORTC QLQ-BR23, respondieron más de una pregunta en el grupo de tratamiento y control respectivamente. La combinación palbociclib + fulvestrant obtuvo una mejora marginal con respecto a placebo + fulvestrant en la valoración general de 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.

#### Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, en base a esto el estudio PALOMA-3 presenta riesgo de sesgo bajo para casi todos los dominios propuestos. Ver Anexo I.

#### Ensayo clínico PALOMA-1<sup>19</sup>

El ensayo clínico PALOMA-1 fue un estudio diseñado en un primer momento como ECA pivotal pero que finalmente se consideró como de apoyo. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 10) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 11 y figura 3). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 12.

**Tabla 10. Características del ensayo clínico PALOMA-1.**

<b>Estudio</b>	PALOMA-1. Palbociclib combinado con letrozol frente a monoterapia con letrozol como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo.
<b>Diseño</b>	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con comparador activo para evaluar eficacia y seguridad. Las pacientes fueron reclutadas en 2 cohortes diferentes y aleatorizadas 1:1 a recibir palbociclib más letrozol o letrozol en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la localización de la enfermedad (visceral, ósea, ambas...) y del periodo libre de progresión (más de 12 meses entre el fin de la terapia adyuvante y la progresión o menos de 12 meses/enfermedad metastásica <i>de novo</i> ).
<b>Duración</b>	El reclutamiento se realizó desde diciembre de 2009 a mayo de 2012.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Palbociclib combinado con letrozol conseguirá aumentar la supervivencia libre de progresión al menos 4,5 meses con respecto al control (13,5 meses vs. 9 meses).
<b>Grupo palbociclib + letrozol (n = 84)</b>	Palbociclib 125 mg/24 h durante 21 días y descansando 7 + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
<b>Grupo letrozol (n = 81)</b>	Letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
<b>Variables evaluadas</b>	Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión.</li> </ul>

	<p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva.</li> <li>• Beneficio clínico (definido como la suma de la tasa de respuesta total y parcial, y enfermedad estable durante 24 semanas o más).</li> <li>• Duración de la respuesta.</li> <li>• Tasa de eventos adversos.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	<p>Se calculó un tamaño de muestra de 60 pacientes en la cohorte 1 para hacer un análisis preliminar de seguridad y eficacia. En la cohorte 2 se asumió que ocurrirían un total de 114 eventos de SLP, y, usando un test alfa unilateral de 0,10, un tamaño de muestra de 150 pacientes permitiría detectar, con una potencia del 80 %, un aumento de 4,5 meses (13,5 vs. 9) en el grupo de tratamiento con respecto al control (HR: 0,67).</p> <p>Se realizó un análisis intermedio no planificado de los pacientes de la cohorte 1, basado en 31 eventos de SLP, y se observó que casi el doble de los pacientes asignados al grupo control abandonó el estudio por progresión de la enfermedad. En base a esto y por medio de una enmienda al protocolo, se decidió parar el reclutamiento de la cohorte 2 y proceder al análisis de los resultados de ambas cohortes de forma conjunta, cuando inicialmente había sido planeado analizar los resultados de eficacia solo de la cohorte 2.</p> <p>El análisis de la eficacia fue por intención de tratar (ITT).</p>
<b>Criterios de Inclusión</b>	Mujeres adultas post-menopáusicas, con cáncer de mama avanzado ER positivo, HER2 negativo, enfermedad localmente recurrente no resecable o metastásica, ECOG: 0-1.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Metástasis cerebrales, tratamiento previo para la enfermedad metastásica, terapia adyuvante o neoadyuvante con letrozol en los 12 meses previos, cualquier patología o toma de medicamentos que pudiera interferir de forma considerable el curso de la enfermedad o la acción del fármaco.
<b>Características basales grupo palbociclib + letrozol (n = 84) vs. letrozol (n = 81)</b>	<p>Edad mediana (años): 63 vs. 64.</p> <p>ECOG (%): 0: 55 vs. 56. 1: 45 vs. 44.</p> <p>Estadio de la enfermedad (%): III: 2 vs. 1. IV: 98 vs. 99.</p> <p>Presencia de la enfermedad (%): Visceral: 44 vs. 53. Ósea solo: 20 vs. 15. Otro (no visceral): 36 vs. 22.</p> <p>Intervalo libre de enfermedad (meses desde fin de tratamiento adyuvante hasta progresión) (%): &gt; 12 meses: 30 vs. 37. ≤ 12 meses o enfermedad <i>de novo</i>: 70 vs. 63. Enfermedad <i>de novo</i> solo: 52 vs. 46. Ósea solo: 20 vs. 15. Otro (no visceral): 36 vs. 22.</p> <p>Tratamiento sistémico previo (%): 32 vs. 28. Ninguno: 52 vs. 46. Quimioterapia: 40 vs. 46. Hormonal: 32 vs. 35.     Tamoxifeno: 29 vs. 30.     Anastrozol: 10 vs. 14.     Letrozol: 2 vs. 1.     Exemestano: 5 vs. 2.</p>
<b>Seguimiento</b>	El grupo de palbociclib combinado con letrozol tuvo una mediana de seguimiento de 29,6 meses y el de letrozol en monoterapia, de 27,9.
Supervivencia libre de progresión: de acuerdo a los criterios RECIST 1.0. Respuesta objetiva: respuesta completa o parcial de acuerdo a los criterios RECIST.	

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo clínico PALOMA-1.

Variables	Palbociclib + letrozol (n = 84)	Letrozol (N= 81)	RR, OR o HR (IC 95 %; p)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %)	20,2 (13,8 — 27,5)	10,2 (5,7 — 12,6)	HR: 0,488 (0,319 — 0,748; p = 0,0004)
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	37,5 (28,4 — NA)	33,3 (26 — NA)	HR: 0,813 (0,492 — 1,345; p = ns)
Respuesta objetiva, n (%) (IC 95 %)	36 (43) (32 — 54)*	27 (33) (23 — 45)*	p = ns
Beneficio clínico, n (%) (IC 95 %)	68 (81) (71 — 89)	47 (68) (47 — 69)	p = 0,0009
Duración de la respuesta, mediana (meses) (IC 95 %)	20,3 (13,4 — 25,8)	11,1 (9,3 — 31,6)	ND

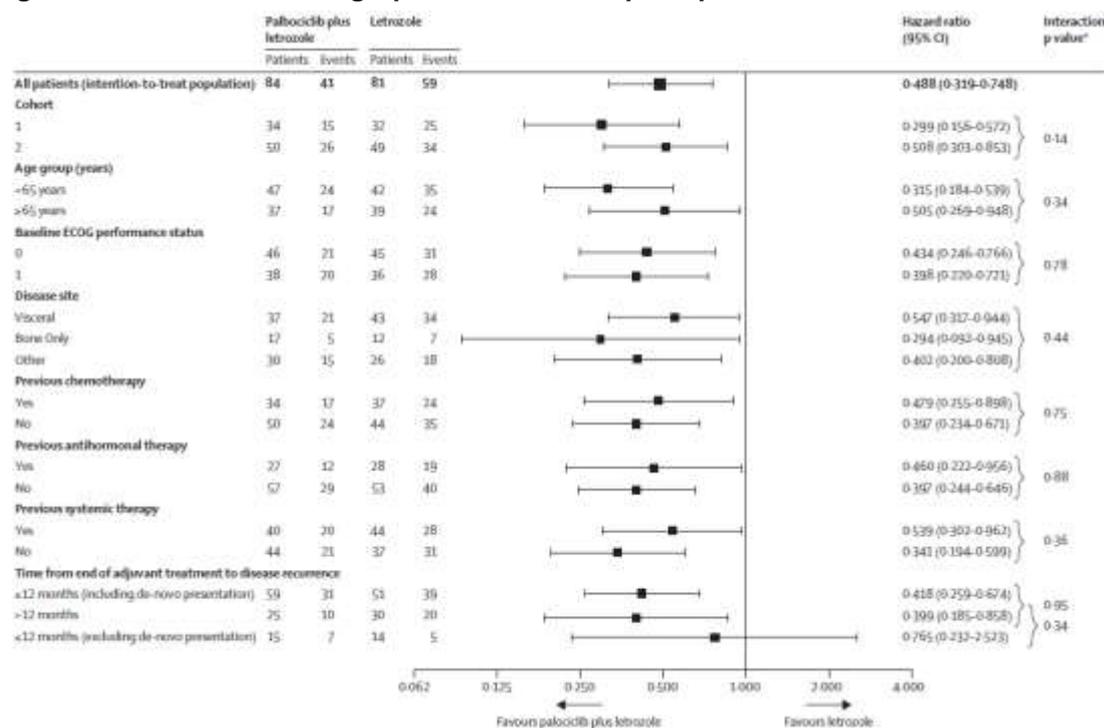
\*Solo el 1 % de las pacientes tuvieron respuestas completas en ambos grupos, en el resto de pacientes las respuestas fueron parciales.

SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. RR: riesgo relativo. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. NA: No alcanzado. ND: No disponible. ns: no significativo.

Con el objetivo de disminuir el riesgo de sesgo debido al no cegamiento de los evaluadores, se realizó un análisis *post-hoc* por un comité independiente que sí era ciego. En este análisis ambos brazos tuvieron una SLP considerablemente mayor comparada con el análisis no enmascarado (mediana SLP: 25,7 meses [IC 95 %: 17,7 — NA] en el grupo de palbociclib + letrozol vs. 14,8 [IC 95 %: 9,3 — 20,4] en el grupo de placebo + letrozol). Sin embargo en este análisis no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos (HR: 0,621; IC 95 %: 0,378 — 1,019; p = ns).

La superioridad del régimen combinado fue consistente en todos los subgrupos preespecificados excepto en el subgrupo en el que la enfermedad había progresado en menos de 12 meses tras la finalización del tratamiento adyuvante. Además no se observaron diferencias intrasubgrupo en ninguno de los subgrupos (Figura 3).

Figura 3. Resultados de subgrupos de la variable principal de eficacia.



Fuente: Finn et al<sup>19</sup>.

Tabla 12. Resultados de seguridad del ensayo clínico PALOMA-1.

Parámetro	Palbociclib + letrozol (n = 84)						Letrozol (n = 81)					
	Grado 1-2		Grado 3		Grado 4		Grado 1-2		Grado 3		Grado 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier EA	19	23	49	59	14	17	46	64	16	21	0	0
Neutropenia	17	20	40	48	5	6	3	4	1	1	0	0
Leucopenia	20	24	16	19	0	0	2	3	0	0	0	0
Cansancio	30	36	2	2	2	2	17	22	1	1	0	0
Anemia	24	29	4	5	1	1	4	5	1	1	0	0
Náuseas	19	23	2	2	0	0	9	12	1	1	0	0
Artralgia	18	22	1	1	0	0	10	13	2	3	0	0
Alopecia	18	22	NA	NA	NA	NA	2	3	NA	NA	NA	NA
Diarrea	14	17	3	4	0	0	8	10	0	0	0	0
Rubefacción	17	21	0	0	NA	NA	9	12	0	0	NA	NA
Anorexia	12	14	2	2	0	0	8	10	0	0	0	0
Afonía	11	13	2	2	0	0	5	6	1	1	0	0
Nasofaringitis	13	16	0	0	0	0	8	10	0	0	0	0
Dolor lumbar	11	13	0	0	1	1	11	14	1	1	0	0
Cefalea	12	14	0	0	0	0	8	10	0	0	0	0
Vómitos	12	14	0	0	0	0	2	3	1	1	0	0
Astenia	9	11	2	2	0	0	3	4	0	0	0	0
Dolor óseo	8	10	1	1	1	1	3	4	0	0	0	0
Estreñimiento	10	12	0	0	0	0	7	9	0	0	0	0
Tos	10	12	0	0	0	0	8	10	0	0	0	0
Estomatitis	10	12	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
Epistaxis	9	11	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Gripe	8	10	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
Dolor musculoesquelético	8	10	1	1	0	0	5	6	0	0	0	0
Infección del trato respiratorio superior	8	10	1	1	0	0	2	3	0	0	0	0
Mareo	8	10	0	0	0	0	3	4	0	0	0	0
Neuropatía periférica	8	10	0	0	0	0	4	5	0	0	0	0
Dolor orofaríngeo	8	10	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Dolor en extremidades	8	10	0	0	0	0	6	8	0	0	0	0

El 100 % de los pacientes tratados con palbociclib + letrozol sufrieron un EA frente al 84 % en el grupo de letrozol. Hubo diferencias significativas en contra de palbociclib + letrozol, en la aparición de anemia y alopecia. Además se aprecia una clara tendencia a una mayor frecuencia de EA grado 3-4 hematológicos (neutropenia, leucopenia y anemia) en el grupo de palbociclib + letrozol. Los EA graves observados en más de un paciente en el grupo de palbociclib + letrozol fueron embolismo pulmonar en 3 pacientes (4 %), dolor lumbar en 2 pacientes (3 %) y diarrea en 2 pacientes (3 %).

El 33 % de los pacientes en el grupo de palbociclib tuvieron que suspender alguna dosis debido a EA, mientras que en el grupo de letrozol solo lo hizo el 4 %. La principal causa de discontinuación fue la progresión de la enfermedad (50 % de los pacientes en el grupo de palbociclib + letrozol vs. 70 % en el de letrozol). Once de los pacientes del grupo de palbociclib + letrozol tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a un EA (13 %) mientras que en el grupo control lo hicieron 2 (2 %). Los abandonos de estos 2 pacientes se debieron a EA relacionados con la medicación, mientras que en grupo de palbociclib + letrozol los abandonos debidos a EA relacionados con la medicación fueron 6 (7 %).

Se documentó una muerte durante el tratamiento en el grupo de palbociclib + letrozol no relacionada con la medicación de estudio. La causa del fallecimiento fue la progresión de la enfermedad.

Evaluación de la calidad del estudio:

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, en base a esto el estudio PALOMA-1 tiene importantes fuentes de sesgo, presentando riesgo de sesgo alto en 3 de las 7 categorías. Ver Anexo I.

### 4.3 Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Palbociclib se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico principalmente en mujeres post-menopáusicas tanto en primera como en segunda línea, aunque también ha sido ensayado en mujeres premenopáusicas en segunda línea en el estudio PALOMA-3<sup>17</sup>.

Los comparadores utilizados en los ECA pivotaes y en el ECA de apoyo PALOMA-1<sup>19</sup> se consideran válidos. Los estudios PALOMA-2<sup>16</sup> y PALOMA-1 usaron letrozol como comparador, que es actualmente uno de los tratamientos recomendados en pacientes postmenopáusicas que no han sido previamente tratadas para la enfermedad avanzada. En el estudio PALOMA-3 se usó fulvestrant a altas dosis. En mujeres postmenopáusicas es uno de los tratamientos de elección. Sin embargo, en mujeres premenopáusicas que han fracasado a un tratamiento previo para la enfermedad avanzada, no hay un tratamiento de referencia, aparte de la supresión ovárica. Por tanto la utilización de fulvestrant a altas dosis no estaría indicado en estas pacientes, aunque como comparador se puede considerar válido, ya que las alternativas serían placebo o el uso de otro tratamiento que no esté indicado *a priori*.

Las variables utilizadas son las más comúnmente empleadas en esta patología y, aunque el uso de la SLP como variable principal de eficacia no sea lo más adecuado, por ser una variable subrogada, se puede considerar aceptable. Los autores del estudio PALOMA-3 además proporcionaron resultados de calidad de vida, no así en los otros 2 estudios. Una limitación de los estudios es que los datos eran aún inmaduros para poder medir la SG, cuando estos datos estén disponibles se podrá determinar con más exactitud la eficacia del fármaco. Otra limitación vendría dada por la variable compuesta "beneficio clínico" en la que el fármaco consigue resultados favorables. Las variables compuestas están sujetas a un cierto grado de incertidumbre por las limitaciones metodológicas que presenta su uso.

Los análisis de subgrupos fueron preespecificados y se muestran los resultados en todos los estudios. Estos análisis muestran consistencia en los subgrupos analizados, con superioridad del grupo de tratamiento frente al control en casi todos ellos. Aunque en algunos subgrupos concretos no se detectaron diferencias significativas. Sin embargo parece más probable que estos hallazgos se deban más al azar y a la disminución del tamaño de muestra y de eventos, que a una falta de diferencias real.

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos pivotaes es alta, el estudio PALOMA-1, que era de apoyo, sí tiene importantes fuentes de sesgo, debidas principalmente al no enmascaramiento del estudio.

En relación al no cegamiento del PALOMA-1, y con el objetivo de disminuir el riesgo de sesgo, se realizó una evaluación ciega de la SLP *post-hoc*. En este análisis se observó una tendencia hacia una superioridad del grupo tratamiento sobre el control pero sin diferencias significativas. Esto, unido al riesgo de sesgo que presenta el estudio, hace que la superioridad del régimen que contiene palbociclib vista en el análisis no ciego, genere cierta desconfianza.

Respecto a la validez externa, de modo general, la población incluida en los ensayos se asemeja a la población diana salvo en algunos aspectos. No se ha probado prácticamente

en ningún paciente con puntuación ECOG superior a 1. En el estudio PALOMA-2 se podían incluir a pacientes con ECOG 2 pero solo se incluyeron 9 pacientes en el brazo de tratamiento. Por tanto, el efecto del fármaco en pacientes con un peor estado basal no ha sido casi estudiado. Por otro lado, el fármaco ha sido autorizado tanto en primera como en segunda línea en pacientes premenopáusicas, sin embargo solo se ha evaluado en segunda línea en combinación con fulvestrant y en un número bajo de pacientes (72). Para la indicación en primera línea se ha asumido su actividad en estas pacientes extrapolando los resultados de los 2 ECA pivotaes y el ECA de apoyo PALOMA-1.

A continuación, en la Tabla 13 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

**Tabla 13. Aplicabilidad de la evidencia.**

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	Solo el estudio PALOMA-3 incluyó a pacientes premenopáusicas, por tanto el fármaco solo ha sido probado como segunda línea en estas pacientes. Además el número de pacientes incluidas no fue muy elevado (72). En los estudios se excluyó a las pacientes con metástasis cerebrales. No hubo prácticamente pacientes con puntuación ECOG mayor a 1. Solo se podían incluir según criterios de inclusión/exclusión en el estudio PALOMA-2, pero se incluyeron únicamente 9 pacientes.
<b>Intervención</b>	La dosis y régimen empleados de palbociclib coinciden con las indicaciones autorizadas en ficha técnica.
<b>Comparadores</b>	El comparador se considera adecuado en las dos indicaciones y en todos los estudios.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque los datos de supervivencia global eran inmaduros en los dos ensayos pivotaes. No se han proporcionado los resultados de calidad de vida del estudio PALOMA-2.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico de los ensayos pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla 14 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo **PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de palbociclib en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 14. Gaps de evidencia.

Pregunta de investigación				
<b>Justificación para el uso del fármaco</b>				
Palbociclib es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. El fármaco ha sido autorizado tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, en primera línea, asociado a letrozol, y en segunda o posteriores asociado a fulvestrant a altas dosis. Para estas indicaciones existen alternativas terapéuticas, aunque el fármaco se añadiría a dos de las terapias actualmente utilizadas aumentando su eficacia, por lo que podría suponer una aportación relevante al tratamiento de la enfermedad.				
<b>Población</b> Pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en primera línea o posteriores.	<b>Intervención</b> Palbociclib 125 mg/24 h durante 21 días y descansando 7 días + letrozol 2,5 mg/24 h de forma continua en primera línea. Palbociclib 125 mg/24 h durante 21 días y descansando 7 días + fulvestrant 500 mg/14 días en segunda o posteriores líneas.		<b>Comparador/es</b> Tamoxifeno. Letrozol. Anastrozol. Exemestano. Fulvestrant a altas dosis. Everólimus + exemestano.	
<b>Diseños de los estudios</b> Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.				
<b>Variable Resultado - 1</b>	<b>Variable Resultado - 2</b>	<b>Variable Resultado - 3</b>	<b>Variable Resultado - 4</b>	<b>Variable Resultado - 5</b>
SG	SLP	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Estado actual de la evidencia disponible				
<b>Variable Resultado - 1</b>	<b>Variable Resultado - 2</b>	<b>Variable Resultado - 3</b>	<b>Variable Resultado - 4</b>	<b>Variable Resultado - 5</b>
1 ECA:  PALOMA-1. Palbociclib + letrozol vs letrozol	3 ECA:  PALOMA-2 PALOMA-1 Palbociclib + letrozol vs. letrozol  PALOMA-3 Palbociclib + fulvestrant vs. fulvestrant	1 ECA:  PALOMA-3 Palbociclib + letrozol vs. letrozol	3 ECA:  PALOMA-2 PALOMA-1 Palbociclib + letrozol vs. letrozol  PALOMA-3 Palbociclib + fulvestrant vs. fulvestrant	3 ECA:  PALOMA-2 PALOMA-1 Palbociclib + letrozol vs. letrozol  PALOMA-3 Palbociclib + fulvestrant vs. fulvestrant
Gaps de evidencia				
<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>	<b>Resultados</b>	<b>Diseño</b>
Pacientes premenopáusicas previamente no tratadas.  Pacientes con ECOG > 1.  Pacientes con metástasis cerebrales.  Pacientes que han fracasado a una línea de	-----	Everólimus + exemestano	Datos de SG maduros.	-----

tratamiento conteniendo palbociclib.				
--	--	--	--	--

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con palbociclib en las dos indicaciones en las que ha sido autorizado, y que resultan de interés por cubrir los *gaps* de evidencia son:

- NCT02917005. *Palbociclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer (FATIMA)*<sup>21</sup>: Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia/seguridad de palbociclib + exemestano en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, que no han sido tratadas previamente para la enfermedad avanzada. Resultados esperados para marzo de 2019.
- NCT02738866. *Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor*<sup>22</sup>: Ensayo clínico fase 2, de un solo brazo de tratamiento para estudiar el efecto de la combinación palbociclib + fulvestrant en pacientes que han fracasado previamente a una primera línea con palbociclib + inhibidor de la aromatasa. Resultados esperados para enero de 2019.
- Hay actualmente en marcha numerosos estudios con el fármaco en las dos indicaciones autorizadas. Los resultados de los mismos probablemente permitirán determinar con mayor exactitud el efecto del fármaco sobre la SG y la calidad de vida y el comportamiento que tiene en sujetos con un peor estado funcional basal (ECOG: 2).

El estudio PALOMA-1 es el único que aporta resultados comparativos de SG entre el brazo de palbociclib y el brazo control. Este estudio sin embargo presenta un alto riesgo de sesgo, por lo que lo ideal sería disponer de los datos maduros de SG de los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3.

## 5. Puntos clave

La combinación palbociclib más letrozol administrada en ciclos de 28 días a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, que no hayan sido tratadas anteriormente para la enfermedad avanzada, ha demostrado ser más eficaz en términos de supervivencia libre de progresión que letrozol en monoterapia, aunque no ha demostrado aún aportar beneficios en la supervivencia global.

El fármaco también ha sido ensayado, combinado con fulvestrant a altas dosis, en pacientes pre y postmenopáusicas que habían sido tratadas previamente para la enfermedad avanzada. En este caso la combinación también fue superior a un comparador activo, fulvestrant a altas dosis, en supervivencia libre de progresión. La combinación también demostró ser superior en otras variables secundarias como tasa de respuesta objetiva. Los datos de la variable final, supervivencia global, aun eran inmaduros.

La superioridad de ambas combinaciones frente a su comparador ha resultado consistente entre los diferentes subgrupos. El fármaco no ha sido ensayado en primera línea en mujeres premenopáusicas a pesar de haber obtenido la autorización, y la experiencia de uso en pacientes con ECOG > 1 es prácticamente inexistente.

La combinación ha resultado más tóxica que sus comparadores, en especial la toxicidad hematológica (principalmente neutropenia y leucopenia), en la que la frecuencia de eventos adversos y eventos adversos graves ha sido considerablemente superior. Esto sin embargo no ha repercutido en la calidad de vida de los pacientes, donde el fármaco ha obtenido resultados similares o incluso superiores en algunos aspectos a la terapia habitual. Los eventos adversos pueden ser manejados con la práctica clínica habitual, aunque sí es probable que el régimen combinado requiera controles más frecuentes que la mayoría de los regímenes utilizados actualmente, especialmente en primera línea debido a la poca toxicidad de letrozol.

## 6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Ibrance® (palbociclib) [Internet]. Londres: EMA; sep 2016. Procedure number: EMA/CHMP/597497/2016. [consultado 22.11.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003853/WC500217199.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003853/WC500217199.pdf)
2. European Medicine Agency (EMA). Ibrance®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Londres: EMA; nov 2016 [consultado 25.11.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003853/WC500217196.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf)
3. Martín, M, Herrero A, Echavarría I. "El cáncer de mama". Arbor 2015;191(773):a234.
4. Asociación Española contra el cáncer. [Internet]. Madrid: AECC; 2016 [consultado 22.11.2016]. URL: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/incidencia.aspx>.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
7. Seociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2016. [Internet]. Madrid: SEOM; 2016. [consultado 22.11.2016]. URL: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf)
8. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía GEICAM de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Guía resumida 2015. [Internet]. Madrid: Comuniland; 2015 [consultado 22.11.2016]. URL: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_538\\_AF%20GUIA%20GEICAM\\_resumida.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_538_AF%20GUIA%20GEICAM_resumida.pdf)
9. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
10. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3069-103.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Invasive brast cáncer. Versión 2.2016. [Internet]. Fort Wasington: NCCN; 2016. [consultado 22.11.2016]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
12. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):1871-88.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. [Internet]. Londres: NICE; 2009. [consultado 22.11.2016]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>

14. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH). Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation for Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer. [Internet]. Ottawa: CADTH; nov 2016 [consultado 25.11.2016]. URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_palbociclib\\_ibrance\\_resub\\_abc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf)
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;17;375(20):1925-36.
17. 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.
18. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F. 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 Jun;27(6):1047-54.
19. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, 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 Jan;16(1):25-35.
20. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Ibrance®. [Internet]. Procedure Number: EMEA/H/C/003853/0000: Londres: EMA; nov 2016 [consultado 25.11.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003853/WC500217198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf)
21. Hamdy A. Azim. Palbociclib in PreMenopausal Women With ER Positive/HER-2 Negative MetAstatic Breast Cancer (FATIMA). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 20.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917005>. NCT02917005.
22. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor: En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 20.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738866>. NCT02738866.

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>14</sup>.

Dominios	Estudio PALOMA-2
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro†
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones<sup>14</sup>.</p> <p>*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que en el apartado de material y métodos del estudio se especifica que se midieron resultados de calidad de vida y no se encontró información al respecto ni en la publicación ni en el informe EPAR. Se debería haber aportado esta información o justificar su no inclusión.</p> <p>†El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 3 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.</p>	

Dominios	Estudio PALOMA-3
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones<sup>14</sup>.</p> <p>*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 5 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio.</p>	

Dominios	Estudio PALOMA-1
Generación de la secuencia	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo alto*

<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b>	Riesgo de sesgo alto†
<b>Datos de resultado incompletos</b>	Riesgo de sesgo bajo
<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	Riesgo de sesgo bajo
<b>Otras fuentes de sesgo</b>	Riesgo de sesgo alto‡

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones<sup>14</sup>.

\*El riesgo de sesgo alto es debido al carácter abierto del estudio. Los resultados de seguridad se pueden ver influenciados al saber el paciente el tratamiento al que ha sido asignado. Por otra parte el cegamiento no hubiera supuesto una incomodidad excesiva para el paciente, ni un cambio muy grande en la logística del estudio, al ser el tratamiento oral y con una posología relativamente sencilla.

†El riesgo de sesgo alto es debido al carácter abierto del estudio. La medición de ciertas variables, entre ellas la variable principal de eficacia (SLP), otras variables de eficacia secundarias (respuesta objetiva, beneficio clínico), y las variables de seguridad, es relativamente subjetiva. Por tanto sus resultados pueden verse influenciados por el conocimiento por parte de los evaluadores de la asignación del tratamiento. Aunque los criterios RECIST 1.0, utilizados en la valoración de la eficacia, intenten ser lo más objetivos posible, siempre existe cierto grado de subjetividad a la hora de interpretar los resultados de las técnicas de imagen. Se realizó un análisis retrospectivo posterior por un comité evaluador independiente y enmascarado, sin embargo las decisiones clínicas se tomaron en base al análisis no enmascarado, y los resultados de la variable principal de eficacia son considerablemente diferentes.

‡Otra fuente importante de sesgo es debida al análisis de los resultados. En un principio se planificó analizar los resultados únicamente de la cohorte 2, pero finalmente, y en base a un análisis intermedio no preespecificado, se paró el reclutamiento de la cohorte 2, y se analizaron los datos de ambas cohortes conjuntamente y, aunque los datos de los pacientes de la cohorte 2 no se conocían, los de la cohorte 1 si eran conocidos.

‡Por otra parte hay cierto riesgo de sesgo debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, han mantenido relaciones económicas con dicho laboratorio.