

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

TITULO

(Ibrance®) en el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo.

15 de diciembre de 2016.

1. RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial. Cada año se diagnostican en España 26.500 nuevos casos, con unas 6000-6500 muertes al año por esta causa. 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 (RH) positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente o luminales) y HER2 negativo (RH+ y Her2-), tumores HER2 positivo (sobrexpresan 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.

En las pacientes que debutan con enfermedad metastásica (aproximadamente el 5%) y las pacientes que presentan una recaída a distancia tras el tratamiento inicial (20-25%) el tratamiento sistémico es la principal opción.

La supervivencia global media del cáncer de mama metastásico en nuestro medio para la pacientes con tumores RH+ y Her2- es de 38 meses; en este subgrupo de pacientes, el 30-35% de las pacientes están vivas más allá de los 5 años del diagnóstico de enfermedad diseminada. De acuerdo con las principales guías de práctica clínica, 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 la paciente, o cuando hay una afectación visceral importante o muy sintomática.

Actualmente, la primera línea de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas incluye habitualmente el uso de un inhibidor de aromatasa (IA), con tiempos medianos a la progresión de 10-14 meses. En la segunda y sucesivas líneas de tratamiento, en caso haber conseguido un beneficio clínico con una primera línea de tratamiento hormonal, las opciones de tratamiento también pasan por el tratamiento endocrino, en caso de el 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, alguno de estos tumores presentan una hormono-resistencia inicial o, más frecuentemente, adquirida tras una o más líneas de tratamiento endocrino. En ese momento frecuentemente la pacientes reciben quimioterapia, con baja-moderada actividad clínica y normalmente asociada a una toxicidad significativa. Otra opción terapéutica es la inhibición de una diana terapéutica molecular, mTOR, con everolimus; este fármaco añadido a un tratamiento con exemestano ha demostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión (PFS) 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 puede representar un importante avance en el arsenal terapéutico del cáncer de mama metastásico.

Al añadir palbociclib al tratamiento endocrino estándar se prolonga significativamente la PFS en comparación con el tratamiento endocrino en la primera y siguientes líneas de tratamiento del cáncer de mama metastásico RH+ y Her2-. En la primera línea, en el estudio PALOMA-2, la adición de palbociclib a letrozol se asocia con una PFS significativamente más larga que solo con letrozol (24.8 vs. 14.5 meses; HR 0,576 [0,46; 0,72], $p < 0.000001$). Además, la combinación de palbociclib y fulvestrant, en el estudio PALOMA-3, demuestra una PFS significativamente más prolongada comparado con

fulvestrant (11.2 vs 4.6 meses, HR 0,497 [0,398; 0,620], $p < 0,000001$) cuando se usa en líneas posteriores de tratamiento, tanto en enfermas premenopáusicas o perimenopáusicas (con goserelina durante el tratamiento del estudio, empezando 4 semanas antes de la randomización) como postmenopáusicas, que han progresado a una línea inicial de tratamiento hormonal.

El nivel de evidencia se sustenta en los resultados dos ensayos aleatorizados fase III y en un ensayo aleatorizado fase II, que avalan la actividad y seguridad del fármaco. En los estudios clínicos realizados, el beneficio en tiempo libre de progresión dobla el del fármaco comparador. La principal toxicidad es la neutropenia, con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retraso y/o reducción de dosis. Los estudios de calidad de vida no demuestran deterioro de esta durante el tratamiento con palbociclib.

El beneficio clínico de palbociclib, combinado con letrozol o fulvestrant, es independiente de la edad, el ECOG, el estado menopáusico (asumiendo tratamiento con agonistas de LHRH en pacientes pre o perimenopáusicas), la presencia o no de enfermedad visceral, la administración previa de quimioterapia, la administración previa de hormonoterapia adyuvante o el intervalo libre de enfermedad desde la adyuvancia.

Estos resultados representan un gran avance terapéutico, que debería confirmarse con los datos de supervivencia global, que todavía no están maduros. Las pacientes con cáncer de mama metastásico tienen opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico, por lo que es importante que un nuevo tratamiento que prolonga el tiempo a la progresión se incorpore rápidamente al arsenal terapéutico disponible en este grupo de pacientes para ayudarlas a mantener su calidad de vida el máximo tiempo posible y a retrasar el inicio de la quimioterapia.

La recomendación de SEOM es la aprobación del uso de palbociclib en pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico RH+ y HER2-, junto con un inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento endocrino (pudiendo haber recibido una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada) o, junto con fulvestrant, en pacientes que han progresado al tratamiento con un inhibidor de aromatasa, ya sea en primera línea de enfermedad metastásica o en los 12 meses siguientes a la finalización de

la adyuvancia. En las pacientes premenopáusicas las indicaciones terapéuticas son las mismas, con la condición de añadir al tratamiento un agonista de LHRH.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

Palbociclib es el primer inhibidor selectivo y reversible de CDK4 y CDK6 que ofrece resultados con impacto clínico en cáncer de mama metastásico. Su mecanismo de acción en novedoso, está demostrada su sinergia con el tratamiento endocrino en pacientes con cáncer de mama y su toxicidad es tolerable y manejable.

2. 1. Identificación y descripción del fármaco

2.1.1. Nombre genérico

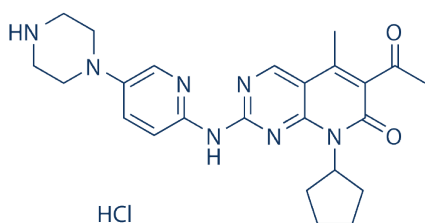
Palbociclib

2.1.2. Nombre comercial

Ibrance

2.1.3. Estructura química

La fórmula molecular de palbociclib es $C_{24}H_{29}N_7O_2$, y su peso molecular es 447.54 daltons. Su fórmula estructural es:



2.1.4. Indicación clínica evaluada

Palbociclib en el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo:

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

En mujeres pre o perimenopáusicas este tratamiento se debe combinar con un agonista de LHRH.

2.1.5. Laboratorio

Pfizer.

2.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína-quinasa, código ATC: L01XE33.

2.1.7. Vía de administración

Vía oral (cápsulas duras)

2.1.8. Tipo de dispensación

Dispensación hospitalaria

2.1.9. Presentaciones y precios.

IBRANCE 75 mg cápsulas duras

IBRANCE 100 mg cápsulas duras

IBRANCE 125 mg cápsulas duras

2.2. Área de acción farmacológica

2.2.1. Mecanismo de acción

La pérdida de regulación del ciclo celular es uno de los rasgos biológicos definitorios del cáncer; se han descrito varias alteraciones genéticas de las proteínas que regulan el ciclo general en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama.

Durante la proliferación celular, la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular está bajo el control de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), que se activan mediante la formación de complejos específicos con ciclinas reguladoras. A pesar del gran número de CDKs y ciclinas, solo pocas de ellas están claramente implicadas en la patogénesis del cáncer de mama.

CDK4 y CDK6 se activan por la unión a la ciclina D en la parte inicial de la fase G1. La fosforilación por complejos de ciclina-CDK activa de la proteína del retinoblastoma (pRb) y otros miembros de la misma familia de proteínas (p107 y p130) conduce a la liberación de

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. El mecanismo molecular que explicaría este beneficio de la combinación se debería a la inhibición de la fosforilación de Rb mediante dos vías: la supresión directa de la actividad de CDK4/CDK6 por palbociclib y a la inhibición indirecta de CDK4/CDK6 después de la reducción de los niveles de ciclina D1 por los agentes anti-estrógenicos.

Los estudios in vivo en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos (RE+) derivado de un paciente (HBCx-34) mostraron que la combinación de palbociclib y letrozol aumenta la inhibición de la fosforilación de Rb, la vía de señalización descendente y el crecimiento del tumor dependiente de la dosis. También se ha estudiado in vitro la combinación de palbociclib y tamoxifeno en líneas celulares de cáncer de mama con RE+, observando una actuación sinérgica. En conjunto, esta evidencia ofrece la justificación biológica para evaluar la combinación del tratamiento anti-hormonal y el palbociclib en pacientes con cáncer de mama RH+ y HER2-.

Electrofisiología cardíaca

El efecto de palbociclib sobre la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) se evaluó mediante el cambio de ECG seriados a partir de los datos basales y farmacocinéticos en 77 pacientes con cáncer de mama. El límite superior del IC del 95 % unilateral del incremento de QTc, desde el valor basal en todos los puntos temporales con concentraciones en estado estacionario a la dosis recomendada de 125 mg (esquema 3/1), fue de menos de 8 ms. Por lo tanto, y a la dosis recomendada, no se han observado efectos relevantes sobre el intervalo QT con palbociclib.

2.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

FDA:

Aprobación (accelerated approval) en la indicación de primera línea endocrina en el cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en pacientes posmenopáusicas, en combinación con Letrozol. 3 de febrero de 2015.

Aprobación en la indicación de tratamiento endocrino en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, que han progresado a una línea anterior de tratamiento hormonal, en combinación con Fulvestrant. 19 de febrero de 2016

EMA:

Aprobación en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento endocrino inicial, y en combinación con Fulvestrant en pacientes que han recibido tratamiento hormonal previo. 14 de noviembre de 2016.

HEALTH CANADA:

Aprobación en la indicación de primera línea endocrina en el cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+ y HER2-, en pacientes posmenopáusicas, en combinación con Letrozol. 10 de mayo de 2016

NICE:

Dictamen previsto para junio de 2017

2.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

El tratamiento con palbociclib se debe iniciar y supervisar por un médico con formación específica y experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

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.

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días. En mujeres pre/perimenopáusicas el tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29, y una vez cada 28 días a partir de entonces. Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant.

Se debe recomendar a las pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si la paciente vomita u olvida una dosis, ese día no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual.

Palbociclib se debe tomar con alimentos, preferiblemente en una comida para asegurar una exposición uniforme. Palbociclib no se debe tomar con pomelo o zumo de pomelo. Las cápsulas de palbociclib se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar o abrir antes de tragarlas).

Palbociclib se debe almacenar a temperatura ambiente (20 a 25 °C),

2.2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de palbociclib se ha evaluado en pacientes con tumores sólidos, incluyendo el cáncer de mama avanzado, y en voluntarios sanos.

2.2.4.1. Absorción

La C_{max} media de palbociclib se alcanza generalmente entre 6 y 12 horas tras la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta media de palbociclib después de una dosis por vía oral de 125 mg es del 46%. En el rango de administración de 25 mg a 225 mg, el área bajo la curva (AUC) y la C_{max} suelen aumentar proporcionalmente con la dosis. El estado estacionario se alcanzó en un plazo de 8 días después de la administración repetida una vez al día. Con la administración diaria repetida, palbociclib se acumula con una tasa media de acumulación del 2,4 (intervalo de 1,5 a 4,2).

Efecto de los alimentos

En aproximadamente el 13% de la población en condiciones de ayuno, la absorción y la exposición a palbociclib fueron muy bajas. La ingesta de alimentos aumentó la exposición a palbociclib en este pequeño subconjunto de la población, pero no alteró la exposición a palbociclib en el resto de la población en un grado clínicamente relevante. En comparación con palbociclib administrado en condiciones de ayuno durante la noche, el AUC_{inf} y la C_{max} de palbociclib aumentaron con la ingesta de comida 1 hora antes y 2 horas después de la administración de palbociclib en un 21% y un 38% cuando se administró con alimentos ricos en grasas, en un 12% y un 27% cuando se administró con alimentos bajos en grasa, y en un 13% y un 24% cuando se administró con alimentos moderados en grasas. Además, la ingesta de alimentos redujo significativamente la

variabilidad interindividual e intraindividual de la exposición a palbociclib. Sobre la base de estos resultados, palbociclib se debe tomar con alimentos (ver sección 2.2.3).

2.2.4.2. Distribución

La unión de palbociclib a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue aproximadamente del 85% e independiente de la concentración. In vitro, la captación de palbociclib por los hepatocitos humanos se produjo fundamentalmente por difusión pasiva. Palbociclib no es sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

2.2.4.3. Metabolismo

Los estudios in vitro e in vivo indican que palbociclib sufre un extenso metabolismo hepático en humanos. Después de la administración por vía oral de una dosis única de 125 mg de [¹⁴C] palbociclib a humanos, las principales vías metabólicas primarias de palbociclib incluyeron la oxidación y la sulfonación, mientras que la acilación y la glucuronidación contribuyeron como vías menores. Palbociclib fue la principal sustancia derivada del fármaco circulante en el plasma.

La mayor parte se excretó como metabolitos. En las heces, el conjugado de ácido sulfámico de palbociclib fue el principal componente relacionado con el medicamento, constituyendo el 25,8% de la dosis administrada. Los estudios in vitro con hepatocitos humanos, fracciones S9 y citosólicas hepáticas, y enzimas de sulfotransferasa (SULT) recombinantes indicaron que el CYP3A y SULT2A1 están principalmente involucradas en el metabolismo de palbociclib.

2.2.4.4. Eliminación

La media geométrica aparente de la eliminación (CL/F) oral de palbociclib fue de 63 l/h y la media de la semivida de eliminación plasmática fue de 28,8 horas en pacientes con cáncer de mama avanzado. En 6 varones sanos a quienes se les administró una única dosis por vía oral de [¹⁴C]palbociclib, se recuperó una mediana del 92% de la dosis radiactiva total administrada en un plazo de 15 días; la principal vía de excreción fueron las heces (74% de la dosis), mientras que el 17% de la dosis se recuperó en la orina. La excreción de palbociclib inalterado en las heces y la orina fue del 2% y del 7% de la dosis administrada, respectivamente.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 2D6, y no es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 o 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Los estudios *in vitro* indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir la actividad del transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) a concentraciones clínicamente relevantes.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y peso corporal

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer (50 varones y 133 mujeres, con edades entre los 22 y 89 años, y con un peso corporal entre los 38 y 123 kg), el sexo no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib, y la edad y el peso corporal tampoco tuvieron ningún efecto clínico importante sobre la exposición a palbociclib.

Población pediátrica

La farmacocinética de palbociclib no se ha evaluado en pacientes ≤ 18 años.

Insuficiencia hepática

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 40 pacientes presentaban insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN, o bilirrubina total $> 1,0$ - $1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST), la insuficiencia hepática leve no tuvo ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST).

Insuficiencia renal

Según un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 183 pacientes con cáncer, en el que 73 pacientes presentaban insuficiencia renal leve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) y 29 pacientes presentaban insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvieron ningún efecto sobre la exposición a palbociclib. La farmacocinética de palbociclib no se ha estudiado en pacientes con

insuficiencia renal grave.

2.3. Evaluación de la eficacia

2.3.1. Ensayos clínicos disponibles. Programa PALOMA (Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer)

Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-2: Palbociclib en combinación con letrozol

La eficacia de palbociclib en combinación con letrozol frente a letrozol con placebo se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 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 y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada.

Un total de 666 mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas en una proporción 2:1 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 según la localización de la enfermedad (visceral frente a 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 frente a ≤ 12 meses frente a > 12 meses), y por el tipo de tratamiento (neo) adyuvante previo contra el cáncer (hormonoterapia previa frente a ninguna hormonoterapia previa). Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), no fueron elegibles en el reclutamiento del estudio.

Se permitía el tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con un IA 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.

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 PFS evaluada por el investigador según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluían la respuesta objetiva (OR), la tasa de beneficio clínico (CBR), la seguridad y el cambio en la calidad de vida (QoL). Para la PFS se estimó que eran necesarios 347 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio tuviera un 90% de poder para detectar un riesgo relativo de 0,69 (que representa una reducción del 31% en el riesgo o un 44% de aumento de la mediana del tiempo libre de progresión de la enfermedad de palbociclib más letrozol frente placebo más letrozol [13 meses frente a 9 meses]), a un nivel alfa unilateral de 0,025.

Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-3: Palbociclib en combinación con fulvestrant.

La eficacia de palbociclib en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo se evaluó en un estudio 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 (neo) adyuvante o metastásico.

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 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 frente a 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.

Las pacientes con afectación visceral avanzada y sintomática, con riesgo de complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (incluyendo pacientes con derrames masivos no controlados [pleural, pericárdico, peritoneal], linfangitis pulmonar y afectación hepática superior al 50%), 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 PFS evaluada por el investigador según RECIST 1.1. Los análisis de apoyo de la PFS se basaron en revisión radiológica central independiente. Las variables secundarias incluían OR, CBR, OS, seguridad y tiempo hasta el deterioro (TTD) en la variable dolor. Para la PFS se estimó que eran necesarios 238 eventos de progresión de la enfermedad o muerte para que el estudio tuviera un 90% de poder para detectar un riesgo relativo de 0,64 (que representa una reducción del 36% en el riesgo o un 56% de aumento de la mediana de tiempo libre de progresión de la enfermedad del palbociclib más fulvestrant frente placebo más fulvestrant [9.38 meses frente a 6 meses]), a un nivel alfa unilateral de 0,025.

2.3.2. Resultados de los ensayos clínicos

2.3.2.1. Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-2: Palbociclib en combinación con letrozol.

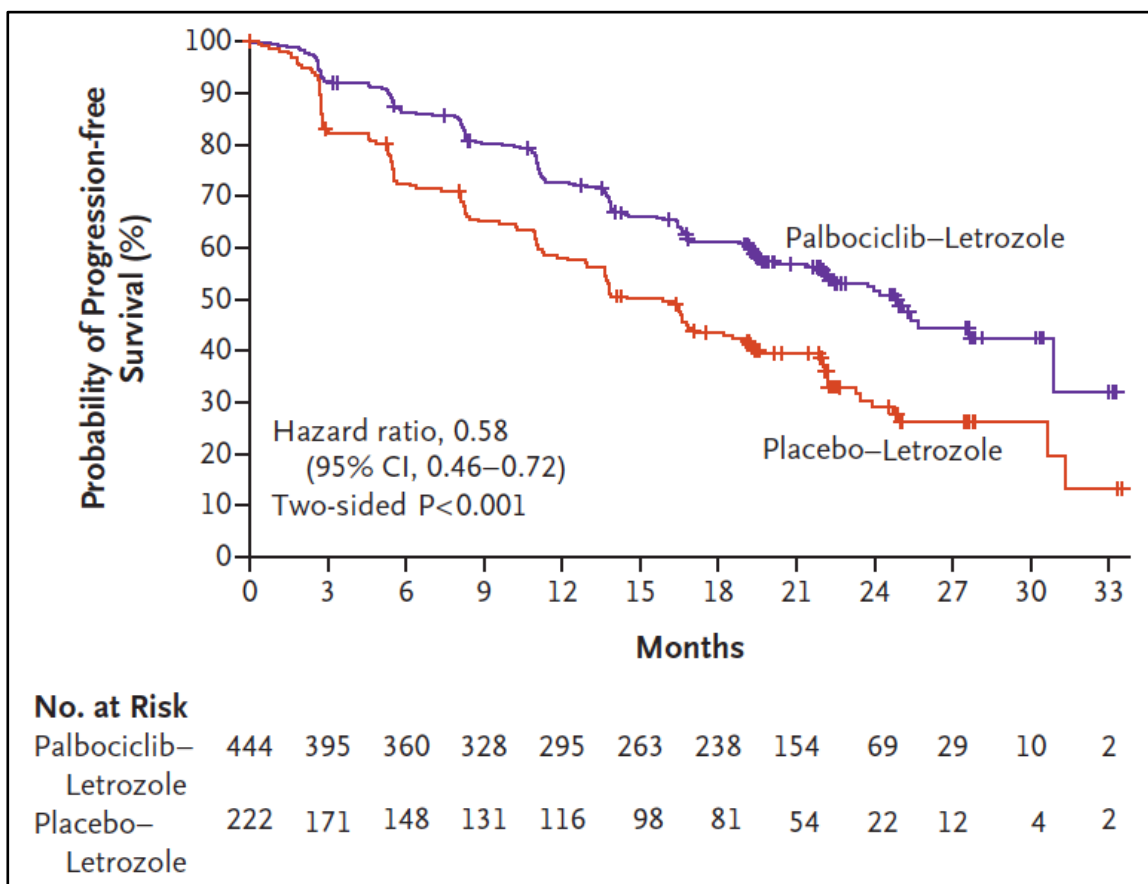
En un periodo de 18 meses se aleatorizaron 666 pacientes (444 palbociclib, 222 placebo). Las características basales (demográficas y factores pronósticos) de las pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de

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 la 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, 197 en el brazo de palbociclib (43.7% de las pacientes) y 137 en el brazo de placebo (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 la 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 PFS. 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 PFS 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. (Figura 2). La revisión independiente de los datos mostró resultados similares (HR 0.65, IC 95%; 0.51, 0.84), $p = 0.001$). La duración media del seguimiento fue de 23 meses.

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA-2



Los datos de eficacia del estudio PALOMA-2 se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar)

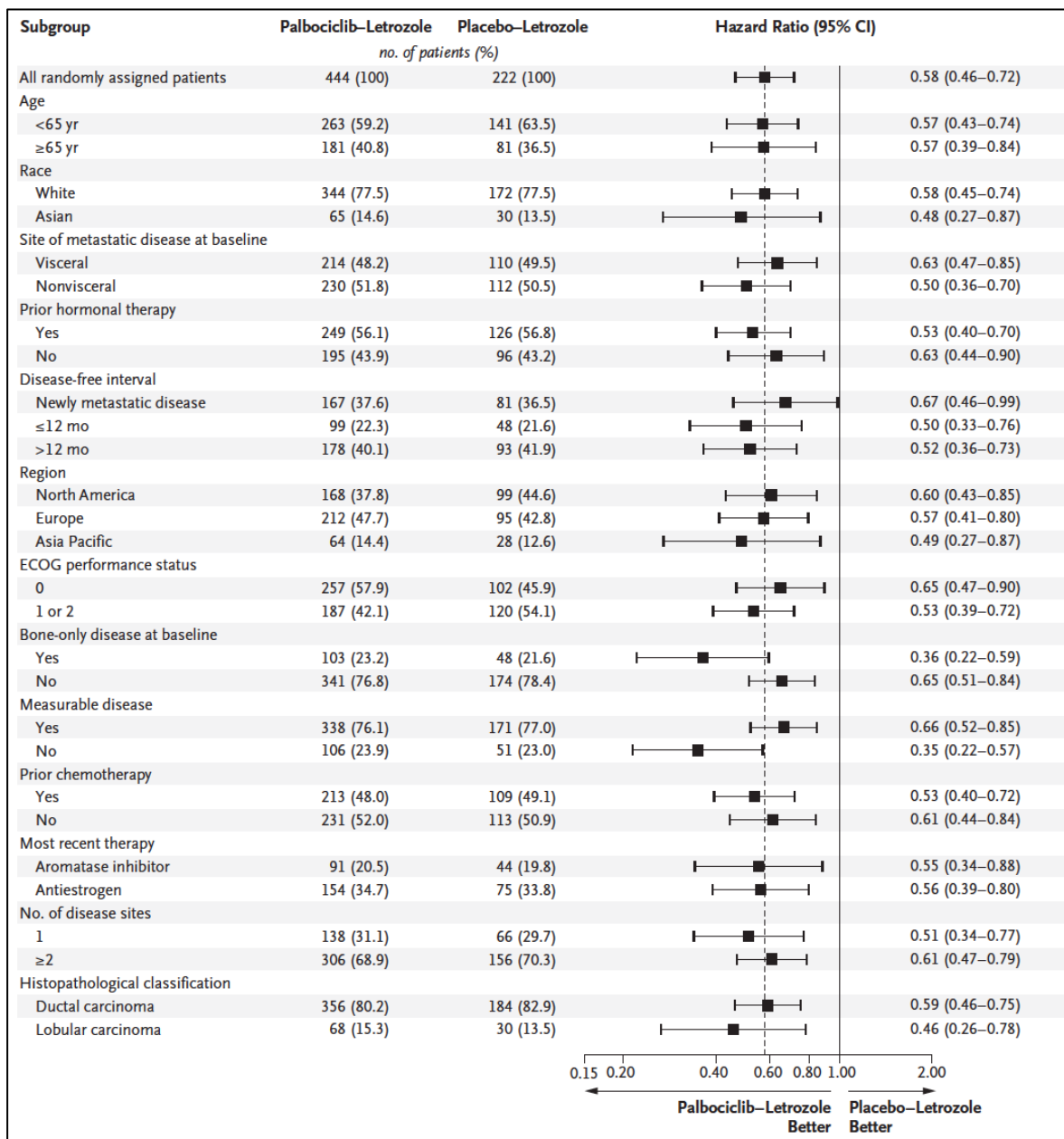
	Fecha de corte de 26 de febrero 2016	
	Palbociclib con letrozol (N=444)	Placebo con letrozol (N=222)
Supervivencia libre de progresión		
Evaluación del investigador, número de eventos (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17.1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,576 (0,46; 0,72), p<0.000001	
Revisión radiográfica independiente, número de eventos (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Mediana [meses (IC del 95%)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor p unilateral	0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532	
Variables secundarias de eficacia* (evaluación del investigador)		
OR [% (IC del 95%)]	42,1 (37,5; 46,9)	34.7 (28,4; 41,3)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	55,3 (49,9; 60,7)	44.4 (36,9; 52,2)
DOR (enfermedad medible) [meses (IC del 95%)]	22,5 (19,8; 28,0)	16.8 (15,4; 28,5)
CBR [%(IC del 95%)]	84,9 (81,2; 88,1)	70.3 (63,8; 76,2)

*Criterios de valoración de respuesta basados en las respuestas confirmadas. N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; DOR = duración de respuesta.

Se realizó una serie de análisis de la PFS en subgrupos pre-especificados, según los factores pronósticos y las características basales, para investigar la consistencia interna del efecto del tratamiento (Figura 3). 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. Esto fue evidente en el caso de las pacientes con metástasis

viscerales (HR del 0,67 [IC del 95%: 0,50; 0,89], mediana de la supervivencia libre de progresión [mPFS] 19,2 meses frente a 12,9 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,34; 0,67], mPFS no alcanzada [NR] frente a 16,8 meses) y en las pacientes con solo enfermedad ósea (HR del 0,36 [IC del 95%: 0,22; 0,59], mPFS NR frente a 11,2 meses) o sin solo enfermedad ósea (HR del 0,65 [IC del 95%: 0,51; 0,84], mPFS 22,2 meses frente a 14,5 meses). Los resultados también fueron consistentes en cuanto a si las pacientes habían recibido o no tratamiento hormonal previo, a si tenían un mayor o menor intervalo libre de enfermedad, a si el diagnóstico de enfermedad avanzada/metastásica era *de novo* o no, o a si tenían enfermedad medible o no.

Figura 3. Análisis de subgrupos para la PFS. Estudio PALOMA-2



En la tabla 2 se muestran medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en los subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Tabla 2. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral del estudio PALOMA-2 (población con intención de tratar)

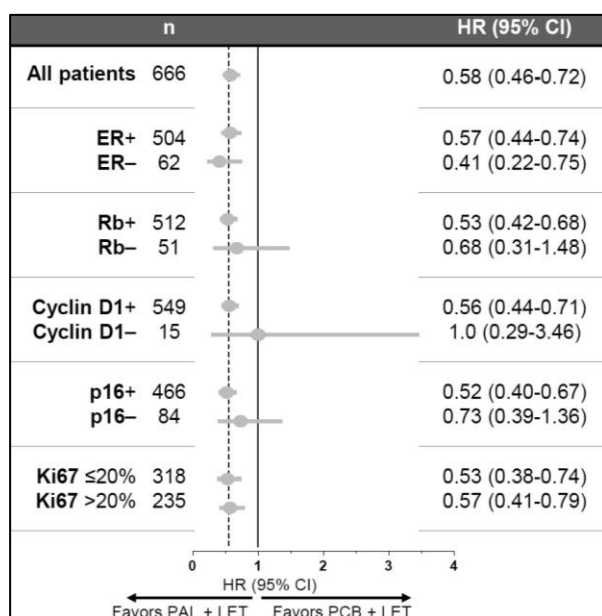
	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Palbociclib con letrozol (N=214)	Placebo con letrozol (N=110)	Palbociclib con letrozol (N=230)	Placebo con letrozol (N=112)
OR* [% (IC del 95%)]	55,1 (48,2; 61,9)	40,0 (30,8; 49,8)	30,0 (24,2; 36,4)	29,5 (21,2; 38,8)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	4,3 (2,0; 19,5)	5,3 (2,6; 16,6)	2,9 (2,1; 19,4)	5,4 (2,6; 22,2)

* Resultados de las respuestas basados en las respuestas confirmadas.

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva; TTR=tiempo hasta la primera respuesta del tumor.

Se ha realizado un análisis exploratorio de biomarcadores, en el que se han evaluado por inmunohistoquímica (IHQ) la expresión de los RE y los niveles de proteínas de la vía ciclinaD/CDK4-6/Rb. Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con letrozol en 512 pacientes con tumores con resultado positivo en la expresión de la proteína del Rb por IHQ (HR del 0,531 IC del 95%: 0,42; 0,68], mPFS 24,2 meses frente a 13,7 meses). La reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del brazo de palbociclib con letrozol, no fue estadísticamente significativa, en las 51 pacientes cuyos tumores mostraron un resultado negativo para la expresión de la proteína del Rb por IHQ (HR del 0,675 [IC del 95%: 0,31; 1,48], mPFS NR frente a 18,5 meses). Otros resultados se muestran en la figura 4.

Figura 4: Análisis de subgrupos por biomarcadores para la PFS. Estudio PALOMA-2.



Por tanto, este análisis exploratorio no identifica claramente un subgrupo de pacientes con cáncer de mama RH+ que no se beneficien de añadir palbociclib al letrozol, el beneficio del tratamiento tampoco parece limitarse al subgrupo de paciente con enfermedad “luminal B” (alta tasa de Ki67).

También se han comunicado recientemente los resultados de otro de los objetivos secundarios, el estudio de calidad de vida (QoL) de las pacientes incluídas en el estudio PALOMA-2. Los resultados muestran que la adición de palbociclib a letrozole 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.

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.

2.3.2.2. Estudio en fase 3 aleatorizado PALOMA-3: Palbociclib en combinación con fulvestrant.

En un periodo de 11 meses se aleatorizaron 521 pacientes (347 palbociclib, 174 placebo). 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.

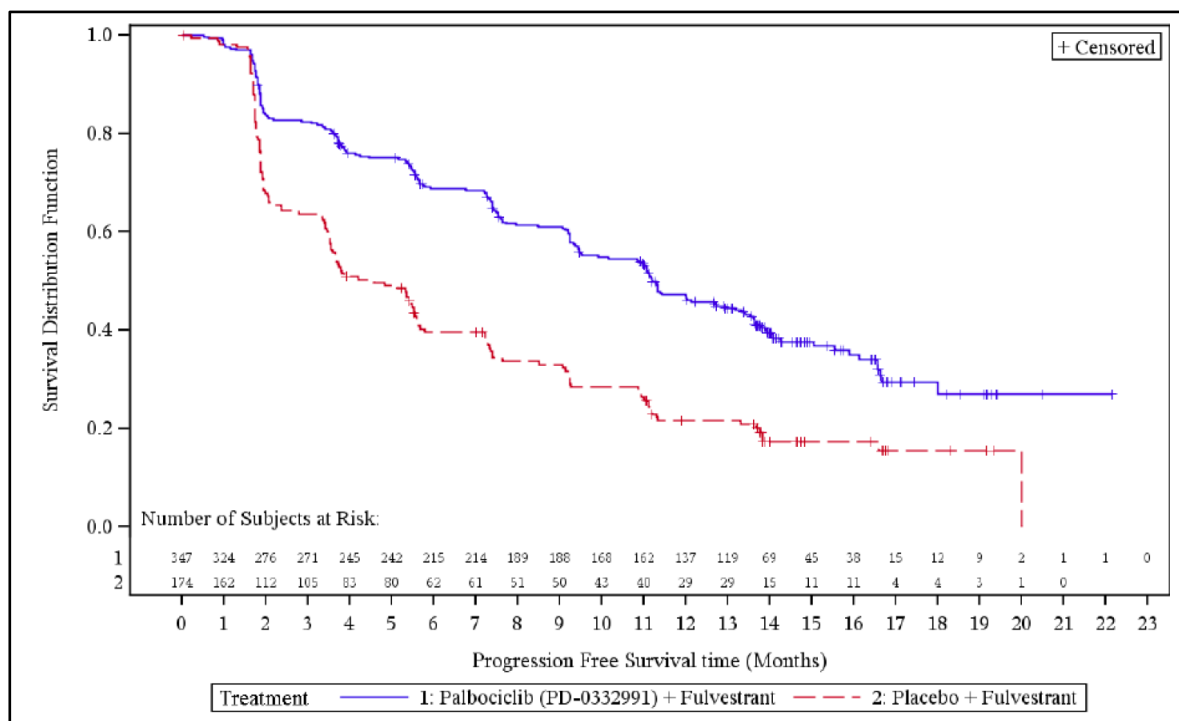
En el momento del último análisis (EPAR EMA), se habían contabilizado 333 eventos de progresión de enfermedad o muerte, 200 en el brazo de palbociclib (57.6% de las pacientes) y 133 en el brazo de placebo (76.4% de las pacientes). La intensidad de dosis relativa fue del 86% en las pacientes que recibieron palbociclib y fulvestrant y del 98% en las pacientes que recibieron placebo y fulvestrant; se redujo la dosis en el 34% de las pacientes que recibían palbociclib y en el 1.7% de las pacientes que recibían placebo; el 2.6% 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 mejoría de la PFS, evaluada por el investigador, en el análisis intermedio realizado en el 82% de los eventos de PFS planificados; los resultados cruzaron el límite Haybittle-Peto de eficacia especificado de antemano ($\alpha = 0,00135$), lo que demuestra una prolongación estadísticamente significativa de la PFS y un efecto del tratamiento clínicamente significativo.

El cociente de riesgo (hazard ratio, HR) observado fue 0,497 (intervalo de confianza [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 PFS 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. (Figura 5).

Figura 5. Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador, población con intención de tratar) – Estudio PALOMA-3



En la tabla 3 se presenta una actualización más completa de los datos de eficacia (extraída del informe EPAR de la EMA)

Tabla 3. Resultados de eficacia – Estudio PALOMA-3 (evaluación del investigador, población con intención de tratar)

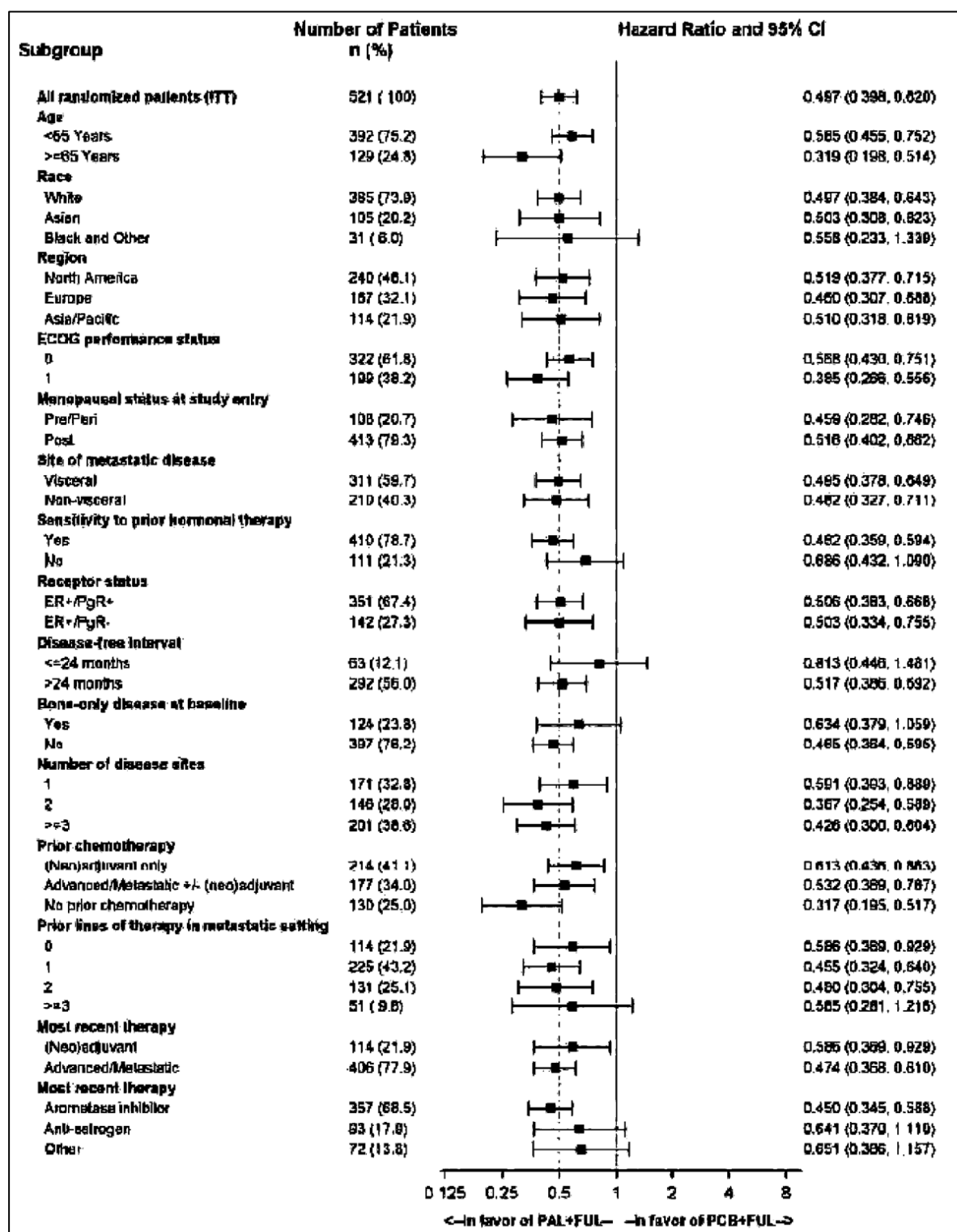
	Análisis actualizado (Fecha de corte de 23 de octubre de 2015)	
	Palbociclib con fulvestrant (N =347)	Placebo con fulvestrant (N =174)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Número de eventos (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [meses (IC del 95 %)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Cociente de riesgo (IC del 95%) y valor <i>p</i>	0,497 (0,398; 0,620), <i>p</i> <0,000001	
Variables secundarias de eficacia*		
OR [% (IC del 95%)]	21,0 (16,9; 25,7)	8,6 (4,9; 13,8)
OR (enfermedad medible) [% (IC del 95%)]	27,3 (22,1; 33,1)	10,9 (6,2; 17,3)
*DOR (enfermedad medible) [meses (IC del 95%)]	10,4 (8,3; NE)	9,0 (5,6; NE)
CBR [% (IC del 95%)]	66,3 (61,0; 71,2)	39,7 (32,3; 47,3)

*Criterios de valoración de respuesta basados en las respuestas confirmadas.

N = número de pacientes; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; OR = respuesta objetiva; CBR = tasa de beneficio clínico; DOR = duración de respuesta; PFS = supervivencia libre de progresión.

Se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo de palbociclib con fulvestrant en todos los subgrupos de pacientes individuales definidos por factores de estratificación y características basales (figura 6). Esto fue evidente en el caso de las mujeres pre/perimenopáusicas (HR del 0,46 [IC del 95 %: 0,28; 0,75]) y mujeres posmenopáusicas (HR del 0,52 [IC del 95 %: 0,40; 0,66]) y en las pacientes con enfermedad metastásica visceral (HR del 0,50 [IC del 95 %: 0,38; 0,65]) y enfermedad metastásica no visceral (HR del 0,48 [IC del 95 %: 0,33; 0,71]). También se observó un beneficio independientemente de las líneas de terapia previa en la enfermedad metastásica, tanto con 0 (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,37; 0,93]), como 1 (HR del 0,46 [IC del 95%: 0,32; 0,64]), como 2 (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,30; 0,76]), o ≥ 3 líneas (HR del 0,59 [IC del 95%: 0,28; 1,22]).

Figura 6. Análisis de subgrupos para la PFS. Estudio PALOMA-3



En la tabla 4 se muestran medidas adicionales de eficacia (OR y TTR) evaluadas en subgrupos de pacientes con o sin enfermedad visceral.

Tabla 4. Resultados de eficacia en enfermedad visceral y no visceral – Estudio PALOMA-3 (población con intención de tratar)

	Enfermedad visceral		Enfermedad no visceral	
	Palbociclib con fulvestrant (N=206)	Placebo con fulvestrant (N=105)	Palbociclib con fulvestrant (N=141)	Placebo con fulvestrant (N=69)
OR* [% (IC del 95%)]	28,0 (21,7; 34,3)	6,7 (2,7; 13,3)	11,3 (6,6; 17,8)	11,6 (5,1; 21,6)
TTR*, Mediana [meses (rango)]	3,8 (3,5; 14,0)	3,6 (3,5; 7,4)	3,7 (1,9; 5,7)	3,6 (3,4; 3,7)

* Respuesta basada en las respuestas confirmadas.

N=número de pacientes; IC = intervalo de confianza; OR = respuesta objetiva; TTR=tiempo hasta la primera respuesta del tumor.

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 tratamiento 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.

Los síntomas notificados por las pacientes fueron evaluados utilizando el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y su módulo para el cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 pacientes en el brazo de palbociclib con fulvestrant y 166 pacientes en el brazo

tratado únicamente con fulvestrant completaron el cuestionario al inicio del estudio y al menos en una visita posterior al inicio del estudio.

El tiempo hasta el deterioro se definió de antemano como el tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y la primera aparición de ≥ 10 puntos de incremento en la puntuación de los síntomas de dolor respecto al valor basal. La adición de palbociclib a fulvestrant dio lugar a una mejora de los síntomas al retrasar significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas de dolor en comparación con el tratamiento con placebo con fulvestrant (mediana de 8,0 meses frente a 2,8 meses; HR de 0,64 [IC del 95% 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

2.3.3 Otros ensayos que apoyan la indicación y seguridad de palbociclib

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 letrozol, en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, en dos cohortes sucesivas, para comparar su PFS. Se aleatorizaron 165 pacientes; los resultados mostraron un beneficio significativo en mejoría de la PFS 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, $p=0.0004$).

2.3.4. Evaluación en población mayor de 65 años

Se han comunicado datos de un *pooled-analysis* de los 3 estudios publicados en referencia a la evolución de las pacientes de mayor edad, en que se muestra que tanto para el grupo de 65 a 74 años (25% de las pacientes incluidas), como para el grupo de 75 o más años (10% de las pacientes incluidas). En global, el beneficio de añadir palbociclib al tratamiento endocrino estándar era similar en los diferentes grupos de edad; no había diferencias significativas en cuanto a la farmacocinética del palbociclib ni a la toxicidad, aunque había una mayor frecuencia de neutopenia en pacientes ≥ 75 años.

2.3.5. Evaluación de la validez de los ensayos y utilidad práctica de los resultados

En los dos estudios fase III analizados, los grupos de tratamiento estuvieron bien balanceados en función de los factores de estratificación; no hay objeciones al diseño global de los estudios. Las características basales de la pacientes eran similares entre los dos brazos de cada estudio, hay pequeños desequilibrios que no se consideran que puedan afectar a los resultados globales.

Tanto en el PALOMA-2 como en el PALOMA-3 se alcanza el objetivo primario del estudio, con una prolongación significativamente estadística y clínicamente relevante de la supervivencia libre de progresión. Estos resultados se confirman y son consistentes en los análisis de subgrupos; también los resultados de OR, CBR y DOR confirman el beneficio de añadir palbociclib al tratamiento estándar, así como el análisis central independiente en el PALOMA-2.

Los datos de supervivencia global son inmaduros y no informativos en ambos estudios, pero dado el gran efecto observado en la PFS, así como el análisis de la muertes acaecidas sin progresión, es muy improbable un efecto perjudicial de palbociclib en la supervivencia global.

Las indicaciones propuestas asumen una serie de extrapolaciones a partir de las poblaciones de los estudios pivotaes:

- de letrozol a cualquier inhibidor de aromatasa (IA)
- de goserelina a cualquier agonista de LHRH

Ambas son aceptadas por la EMA en base a su intercambiabilidad en la practica clínica habitual.

También se asume que en las pacientes pre-perimenopáusicas, el uso de análogos de LHRH + IA es comparable al uso de IA en posmenopáusicas; la EMA también considera totalmente aceptable este escenario en base a la práctica clínica habitual y a la guías de tratamiento europeas e internacionales. Hay que hacer notar que los resultados en pacientes pre-perimenopáusicas se basa en los datos de 99 pacientes con este estado menopáusico tratadas con la adición de goserelina al brazo de tratamiento que les correspondiera dentro del estudio PALOMA-3

La utilidad práctica de los resultados es inmediata una vez se apruebe y financie el fármaco, dada la magnitud del efecto descrita en ambos estudios pivotaes que debe considerarse claramente de relevancia clínica, con 5 y 10 meses de mejoría en la mediana de la supervivencia libre de progresión con HR de 0.42 y 0.58 respectivamente.

El beneficio clínico de palbociclib, combinado con letrozol o fulvestrant, es independiente de la edad, el ECOG, el estado menopáusico (asumiendo tratamiento con agonistas de LHRH en pacientes pre o perimenopáusicas), la presencia o no de enfermedad visceral, la administración previa de quimioterapia, la administración previa de hormonoterapia adyuvante o el intervalo libre de enfermedad desde la adyuvancia.

La superioridad se establece con robustez estadística en todos los objetivos de eficacia primarios y por un perfil de tolerancia adecuado para las pacientes, acompañado de una mejor calidad de vida. Además, de las diferencias estadísticas, la magnitud clínica del beneficio es importante, por lo que el tratamiento con palbociclib es un avance muy significativo para las pacientes con cáncer de mama avanzado RE+ y HER2- tanto en primera como en segunda línea de tratamiento endocrino.

2.3.6. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han identificado Revisiones sistemáticas sobre la eficacia de palbociclib en la indicación analizada.

2.3.7. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias.

NCCN Guidelines versión 2.2016. Considera palbociclib + letrozol como una opción en primera línea de tratamiento endocrino en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado/metastásico, y palbociclib + fulvestrant en pacientes postmenopáusicas que han progresado a un inhibidor de aromatasa. Asume las mismas indicaciones en caso de mujeres pre-perimenopáusicas con la adición de análogos de LHRH.

Endocrine Therapy for HR+ Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline, septiembre 2016. Coincidentes con las guías NCCN, considera que palbociclib + IA o palbociclib + fulvestrant son opciones adecuadas de tratamiento en

primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama RE+ y HER2-metastásico, postmenopáusicas o premenopáusicas con la adición de análogos de LHRH.

Guidelines of the AGO Breast Committee, abril 2016 (guía alemana). Considera la adición de palbociclib a Letrozol y fulvestrant, tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas (con o sin adición de análogos de LHRH), con un nivel de evidencia 1b.

2.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Si revisamos las guías de práctica clínica de ASCO, la guía de la NCCN, la guía de ESMO, el consenso del 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2) la guía SEOM de cáncer de mama metastásico y la guía GEICAM de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, las recomendaciones de tratamiento en esta situación (cáncer de mama metastásico RH+ y Her2-) son muy similares; como primera opción se propone el tratamiento endocrino (excepto para el escenario de enfermedad agresiva que amenaza la vida de la paciente o cuando hay dudas muy fundadas de la existencia de una resistencia primaria al tratamiento hormonal).

La elección entre los diferentes tratamientos hormonales disponibles se decide habitualmente en función del tratamiento endocrino adyuvante que se haya recibido, los efectos secundarios potenciales, el tiempo a la progresión del tratamiento previo y el estado menopáusico de la paciente.

Actualmente, la primera línea de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas incluye habitualmente el uso de un inhibidor de aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano), con tiempos medianos a la progresión de 10-14 meses, la comparación directa de palbociclib + IA frente a IA, favorece claramente el brazo que incluye el inhibidor de ciclinas (estudio PALOMA-2). El tamoxifeno no se considera un tratamiento razonable en la primera línea de enfermedad metastásica, excepto en casos excepcionales.

Otra opción es fulvestrant, un estudio reciente (estudio FALCON) en primera línea, en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo, ha mostrado una mediana de PFS de 16.6 meses (frente a los 13.8 meses para anastrozol), esta diferencia se acentúa en el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral 22.3 meses (frente a 13.8 meses), mientras que no hay diferencias significativas en el subgrupo de pacientes

con enfermedad visceral. A este respecto, en el estudio PALOMA-2, el beneficio significativo se da tanto en pacientes con metástasis viscerales (HR del 0,67 [IC del 95%: 0,50; 0,89], mediana de PFS 19,2 meses frente a 12,9 meses) o sin metástasis viscerales (HR del 0,48 [IC del 95%: 0,34; 0,67], mediana de PFS no alcanzada frente a 16,8 meses).

El uso de fulvestrant y un IA se ha estudiado en varios ensayos de tratamiento en primera línea. En el estudio SWOG0226 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, por lo que, en conjunto con los resultados del estudio FALCON, hacen poco atractiva esta combinación excepto en casos muy seleccionados.

En la segunda y sucesivas líneas de tratamiento, en caso haber conseguido un beneficio clínico con una primera línea de tratamiento hormonal, las opciones de tratamiento endocrino son básicamente las mismas, en caso de el uso de IA en primera línea la opción es un segundo IA o fulvestrant, con medianas de PFS de 3-6 meses; el estudio PALOMA-3 demuestra la superioridad de Fulvestrant + palbociclib frente a fulvestrant. Otra opción posible en segunda y tercera línea es el uso de un inhibidor de aromatasa (habitualmente exemestano) en combinación con everolimus (un inhibidor de la vía mTOR/PI3K); el estudio BOLERO-2, que comparaba, básicamente en segunda y tercera línea de tratamiento hormonal (un 19% de pacientes recibió el tratamiento en primera línea), la combinación de exemestano y everolimus, frente a exemestano; los resultados mostraron un beneficio significativo en PFS (7.8 vs. 3.3 meses). No hay una comparación directa entre IA + palbociclib frente a IA + everolimus, por lo que habrá que tener en cuenta el valor absoluto de la mediana de PFS (11,5 meses para palbociclib y 7.8 meses para everolimus en una población similar) y las claras diferencias en el perfil de toxicidad.

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

Hay dos fármacos en estudio de la misma familia que palbociclib; respecto a ribociclib se han publicado los resultados del estudio MONALEESA-2, similar en diseño y población al PALOMA-2, y que replica los resultados en PFS del palbociclib, con una HR de 0.556, y

se esperan los resultados del MONALEESA-3 (similar al PALOMA-3) y del MONALEESA-7 (primera línea, solo en pacientes premenopáusicas). Del tercer fármaco de la familia, Abemaciclib, solo se han comunicado resultados preliminares, coincidentes básicamente con palbociclib y ribociclib, pero con un perfil de toxicidad ligeramente diferente.

2.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

2.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La Food & Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han evaluado la eficacia y seguridad clínica de palbociclib, y recomiendan su uso en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama RE+ y HER2- localmente recidivante irresecable o metastásico, en las dos indicaciones que se analizan (primera y segunda línea). No recomiendan ni sugieren limitaciones de la población que puede beneficiarse del tratamiento.

2.5.2. Categorización

Se recomienda el uso de palbociclib en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2-, junto con un inhibidor de aromatasa en primera línea de tratamiento endocrino (pudiendo haber recibido una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada) o, junto con fulvestrant, en pacientes que han progresado al tratamiento con un inhibidor de aromatasa, ya sea en primera línea de enfermedad metastásica o en los 12 meses siguientes a la finalización de la adyuvancia.

En las pacientes premenopáusicas las indicaciones terapéuticas son las mismas, con la condición de añadir al tratamiento un agonista de LHRH.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

2.5.3. Innovación

Palbociclib es el primer inhibidor selectivo y reversible de CDK4 y CDK6 que ofrece resultados con impacto clínico en cáncer de mama metastásico. Su mecanismo de acción en novedoso, está demostrada su sinergia con el tratamiento endocrino en pacientes con cáncer de mama y su toxicidad es tolerable y manejable.

2.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Más allá de la expresión de receptores hormonales y la no sobre-expresión de Her2, los estudios del papel de la mayor o menor sobre-expresión de diferentes proteínas de la vía metabólica implicada (Rb, ciclina D1 o p16) no han demostrado hasta el momento que el beneficio clínico de palbociclib se asocie a un determinado biomarcador, aunque parece haber un menor beneficio en el reducido grupo pacientes sin sobre-expresión de la proteína del retinoblastoma. Tampoco un índice Ki67 mayor o menor (tanto con un corte al 15% como al 20%) parece discriminar ningún grupo con un beneficio diferenciado.

En segunda línea de tratamiento se ha estudiado la influencia de la presencia de las mutaciones en el gen de los RE (ESR1), las mutaciones ESR1 son muy raras en el cáncer de mama primario, pero tienen una alta prevalencia en los cánceres de mama avanzados tratados previamente con IA. En el estudio PALOMA-3 las mutaciones ESR1 se encontraron en el plasma del 25.3% de las pacientes, pero su presencia no se asociaba a ninguna diferencia en el beneficio clínico de palbociclib, por lo que este biomarcador tampoco es útil en la selección del tratamiento en la segunda línea.

2.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres en España, supone un 29% de todos los cánceres en la mujer; el año 2012 se diagnosticaron 25215 casos de cáncer de mama en España, esperándose 26500 casos para el año 2016. La mortalidad es de unos 6000-6500 casos/año.

Solo un número reducido de pacientes se diagnostican con un cáncer de mama metastásico (CMM) de debut (como máximo un 5% de los casos; la mayor parte de los casos de CMM se diagnostica como una recaída después de una enfermedad inicialmente limitada. Se estima que actualmente un 20-25% de estas pacientes desarrollarán metástasis a distancia.

Según el estudio el Alamo III, publicado por GEICAM, al diagnóstico el 5% son pacientes en estadio IV, el 15% estadios III, el 47% estadios II, y el 33% estadios I. En general, el 60.5% de las pacientes con cáncer de mama son RH+ y Her2-.

La tasa de recaída metastásica de las pacientes RH+ y Her2-, con un horizonte temporal de 15 años desde el diagnóstico dada la larga evolución del cáncer de mama luminal

(según la base de datos del EBGTCG, con 61525 pacientes con largo seguimiento), es del 13% en pacientes con estadio I, del 25% en pacientes con estadio II, y de 44% en pacientes con estadio III).

Por tato, si asumimos una incidencia de 26500 casos/año, y una tasa de muertes por otra causa durante el largo periodo de seguimiento del 15-20% (45% de las pacientes con cáncer de mama son mayores de 60 años y el 22% mayores de 70 años) la cifra total de pacientes RH+ y Her2- que anualmente presentará enfermedad metastásica es de 3500-3700. En nuestro medio, aproximadamente el 70% de pacientes metastásicas con perfil luminal recibe una primera línea de tratamiento hormonal y un 60% una segunda línea, por lo que teóricamente serían candidatas a recibir palbociclib en primera línea unas 2450-2600 pacientes cada año, y en segunda línea unas 2100-2250 pacientes cada año (en este caso el número disminuiría progresivamente si las pacientes hubieran recibido palbociclib en primera línea).

2.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

2.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad. Seguridad en los ensayos clínicos comparativos

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-. En conjunto, el perfil de seguridad es consistente entre los diferentes estudios.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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 (≥ 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 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 0,9 % de los pacientes que recibieron palbociclib en combinación con fulvestrant y en el 2,1 % 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. Este tipo de toxicidad es muy frecuente en la práctica clínica habitual de la Oncología y es de fácil manejo, especialmente dado el bajo riesgo de infecciones neutropénicas.

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.

Se ha comunicado los datos de tolerancia y seguridad en una población de 238 pacientes tratadas dentro de un programa de uso expandido en EEUU (NCT02142868) con criterios de selección similares a los del estudio PALOMA-2; a causa de algún evento adverso se produjo un retraso temporal del tratamiento en el 48.3% de las pacientes, reducción de dosis en el 22.3% y abandono del tratamiento en el 6.2%. Se constató neutropenia grado

3 en el 43.7% de las pacientes y grado 4 en el 5%, así como neutropenia febril en 6 pacientes (2.5% de la población). De las 6 muertes acaecidas durante el estudio, ninguna se atribuyó a eventos adversos de palbociclib.

2.6.2. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes ≥ 65 años

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ límite superior de la normalidad [ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>1 \times$ ULN, o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST) para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará palbociclib a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de palbociclib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 30 ml/min). No se dispone de datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o que requieran hemodiálisis para proporcionar una recomendación sobre el ajuste de dosis. Se administrará palbociclib a pacientes con insuficiencia renal grave únicamente tras una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios y riesgos, y con una monitorización estrecha de los signos de toxicidad.

2.6.3. Contraindicaciones y otras precauciones.

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a palbociclib o a cualquier componente de la formulación.

Palbociclib contiene lactosa, por lo que se debe considerar cuidadosamente su uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la lactosa, deficiencia severa de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

2.6.4. Monitorización recomendada.

Recuento leucocitario antes de cada ciclo, en el día 14 de los dos primeros ciclos, una semana después de la aparición de una neutropenia grado 3, y cuando esté indicado clínicamente.

Monitorización clínica periódica de la toxicidad.

3. ESTUDIOS DE FARMACO-ECONOMÍA.

Solo hay publicado un estudio fármaco-económico del uso de palbociclib en el escenario de primera línea de enfermedad metastásica, desde el punto de vista del sistema de salud suizo. Con un modelo de Markov basado en los resultados del PALOMA-1, y con el precio actual de palbociclib en EEUU, concluye en una ganancia de 1.14 QALY y la necesidad de una disminución del precio cercana al 75% para que resulte costo-eficaz para el sistema sanitario suizo. Hay que resaltar las limitaciones del estudio (datos basados en el fase II y no en el fase III, precio estándar en EEUU, sistema sanitario suizo).

A una conclusión similar llega el informe inicial del pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), basándose también en los datos del PALOMA-1 y en el precio oficial de palbociclib en EEUU, considerando que, con los datos analizados, el tratamiento no se considera costo-efectivo y debería re-analizarse con los resultados del PALOMA-2.

4. CONCLUSIONES

Palbociclib debe considerarse la opción preferente de tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos positivos y HER2 negativo, en primera línea de tratamiento junto con un inhibidor de aromatasa, o junto con fulvestrant en segunda línea de tratamiento endocrino (siempre que no lo hayan recibido previamente); en mujeres premenopáusicas debe añadirse un tratamiento de supresión ovárica.

El nivel de evidencia se sustenta en los resultados de dos ensayos aleatorizados fase III y en un ensayo aleatorizado fase II, que avalan la actividad y seguridad del fármaco. En los estudios clínicos realizados, el beneficio en tiempo libre de progresión dobla el del fármaco comparador. Por el momento no hay ningún factor biológico o clínico que permita seleccionar un grupo de pacientes que no se beneficie de la inclusión de palbociclib en su tratamiento. La principal toxicidad es la neutropenia, con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retraso y/o reducción de dosis.

Estos resultados son un gran avance terapéutico, que debería confirmarse con los datos de supervivencia global.

5. RECOMENDACIONES FINALES

Aprobación del uso de palbociclib en las indicaciones:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no susceptible de tratamiento curativo, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo:

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

En mujeres pre o perimenopáusicas este tratamiento se debe combinar con un agonista de LHRH.

No hay actualmente evidencia suficiente para seleccionar su uso en función de la presencia o no de enfermedad visceral o de algún biomarcador.

6. BIBLIOGRAFÍA

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. 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.
3. 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.
4. Ficha técnica Ibrance.
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_es.pdf. Acceso diciembre 2016.
5. Zheng J, Amantea M, Wang D. Effect of palbociclib concentration on heart rate-corrected QT interval in patients with cancer. Poster presentation at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) Meeting; 9-13 Dec 2014; San Antonio, Texas, USA. Abstract P5-19-16.
6. FDA. Clinical Review IBRANCE (Palbociclib).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000MedR.pdf. Acceso diciembre 2016.
7. Summary Basis of Decision (SBD): IBRANCE 2016 Health Canada.
Acceso diciembre 2016.

8. DeMichele A, Clark A, Tan KS, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):995-1001.
9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. PALOMA-2: primary results from a phase 3 trial of palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer. Oral presentation at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3-7, 2016; Chicago, IL, USA.
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20):1925-1936.
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. 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.
13. 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.
- 14.** 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.
15. 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.

16. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Pre-/Perimenopausal Women With Metastatic Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: Results From PALOMA-3. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3–7, 2016; Chicago, IL, USA. Abstract 524.
17. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21:1–11.
18. Turner NC, Andre F, Cristofanilli M, et al. Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 6-10 Dec 2016, San Antonio, Texas, USA. P4-22-06.
19. 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.
20. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):67.
21. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated elderly women with HR+, HER2 advanced breast cancer: a pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies.

Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 6-10 Dec 2016, San Antonio, Texas, USA. P4-22-03.

22. 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].
23. 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
24. NCCN Guidelines. Breast Cancer.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acceso diciembre 2016.
25. AGO guidelines.
<http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016>. Acceso diciembre 2016
26. Gaviá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):946-55.
27. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid 2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
28. 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.
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.
30. Beeram M, Tolaney SM, Beck JT, et al. A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Endocrine and HER2-Targeted Therapies for Patients With Metastatic Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, no suppl 6, p. 225PD.

31. Ettl J. Palbociclib: First CDK4/6 Inhibitor in Clinical Practice for the Treatment of Advanced HR-Positive Breast Cancer. *Breast Care*. 2016;11(3):174-6.
32. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016 9;18(1):17.
33. Lauring J, Wolff AC. Evolving Role of the Estrogen Receptor as a Predictive Biomarker: ESR1 Mutational Status and Endocrine Resistance in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25):2950-2.
34. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 ;34(25):2961-8.
35. Stearns V, Smith JW, Patel R, et al. Safety results of the US Expanded Access Program (EAP) of palbociclib in combination with letrozole as treatment of post-menopausal women with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) for whom letrozole therapy is deemed appropriate. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 8-12 Dec 2015, San Antonio, Texas, USA. Poster P4-13-05.
36. Dieras V, Rugo HS, Gelmon K, et al. Long-term safety of palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naïve and previously treated women with HR+ HER2- advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. Poster presented at San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 6-10 Dec 2016, San Antonio, Texas, USA. P4-22-07.
37. Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):51-7.

38. pCODR expert review committee initial recommendation Palbociclib.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_abc_rec.pdf.
Acceso diciembre 2016.
39. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM. 1998-2001. Madrid 2014. ISBN: 84-938762-5-9.

7- DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado de consultor para Pfizer y Novartis, y es uno de los autores del informe de expertos de Palbociclib.