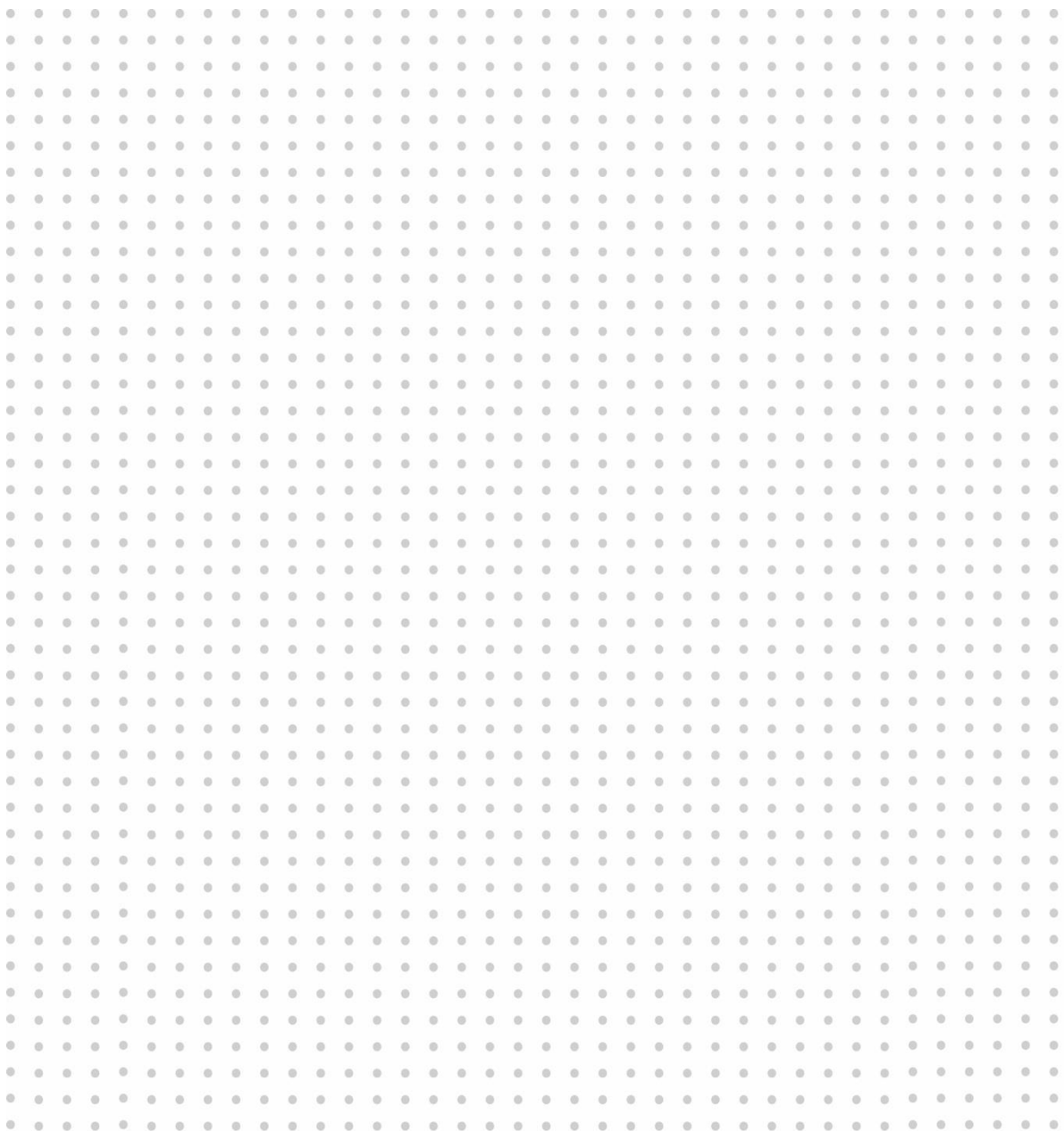




Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer de Mama

Tecnología Sanitaria Evaluada: Ixabepilona, Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Mama. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
Cirugía	11
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	12
Ixabepilona	12
Pertuzumab.....	13
Fulvestrant	15
Palbociclib	16
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	18
Pertinencia de la indicación	18
Seguridad	19
Umbral	19
Disponibilidad del Fondo	20
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	21
Pertuzumab.....	21
Fulvestrant primera línea	24
Fulvestrant segunda línea	27
Palbociclib	29
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	36
Resultados y descripción de evidencia encontrada	36
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	40
Acuerdo de riesgo compartido.....	41
Precio Máximo Industrial	41

Impacto presupuestario	42
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	44
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	46
Repercusiones éticas.....	46
Repercusiones sociales	46
Repercusiones Jurídicas	46
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	47
14. CONCLUSIÓN	48
REFERENCIAS	49
ANEXO. Perfil de Seguridad	54



CÁNCER DE MAMA

1. SOLICITUD

Ixabepilona, Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib para cáncer de mama.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de mama metastásico HER2 (+), HER2 (-) y triple (-).

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Ixabepilona, Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib.

4. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de mama es una enfermedad en su mayoría hormono dependiente (65%), debido al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. Cerca de 5-10% obedece a causas genéticas y sobre un 80 % son esporádicos. En relación a la incidencia y según lo reportado en el Primer Informe de los Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Biobío, quinquenio 2003-2007, se han estimado tasas de incidencia de 32,3, 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente.

Eficacia de los tratamientos

Pertuzumab

La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano disminuye la mortalidad en el cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico. La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.

Fulvestrant (primera línea)

Fulvestrant podría disminuir la mortalidad en comparación con inhibidores de aromatasa, pero la certeza de la evidencia es baja. Fulvestrant probablemente aumenta los efectos adversos severos en comparación con inhibidores de aromatasa.

Fulvestrant (segunda línea)

Fulvestrant no disminuye la mortalidad. Fulvestrant probablemente no aumenta los efectos adversos.

Palbociclib

Palbociclib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. Palbociclib aumenta la supervivencia libre de progresión, pero también aumenta de manera importante los efectos adversos (principalmente leucopenia y neutropenia).

Análisis Económico

Existe poca evidencia económica de los tratamientos analizados. En cuanto a las decisiones de cobertura de estos medicamentos, de otros países, es variado. NICE no recomienda ninguna de las tecnologías para los subgrupos metastásicos, en cambio CADTH si recomienda pertuzumab para metastásico, pero no así como tratamiento neoadyuvante. Cabe destacar, que ambos países condicionan el ingreso a su sistema de cobertura, a una baja en el precio del tratamiento por parte del laboratorio. Se destaca Uruguay que cubre ambas tecnologías en estudio.

El impacto presupuestario estimado para el primer año de pertuzumab fue de \$4.719 millones de pesos, \$921 millones de pesos para fulvestrant, y \$10.035 para palbociclib.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se recomienda ya que se encuentra implementada tanto la Red Ges como la Red LRS, actualmente en funcionamiento

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer de Mama	Ixabepilona	No	No se evaluó	Alerta de seguridad	Se excluyó por criterio de seguridad
Cáncer de Mama	Fulvestrant	Si	Favorable	No se excluye	
Cáncer de Mama	Palbociclib	Si	No favorable	Impacto presupuestario	El impacto calculado sobrepasa la disponibilidad del fondo
Cáncer de Mama	Pertuzumab	Si	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de mama es una enfermedad, debida al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así, cerca de 5-10% obedece a causas hereditarias y sobre un 85 % son esporádicos(1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, el más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo, que en los últimos 25 años duplicó el número de casos nuevos anuales. En cambio, la mortalidad en los países desarrollados ha disminuido debido a la detección temprana y tratamientos efectivos(1).

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, durante el año 2012 se diagnosticaron poco más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa estandarizada de 43.3 por 100 mil mujeres y fallecieron 521.817 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12.9 por 100.000 mujeres(1).

Para Sudamérica, la misma fuente calcula una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,1 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,0 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 24.681 mujeres y se producirían 75.907 casos nuevos en este continente(1).

En Chile, el cáncer de mama en 2012 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 15,69 por 100.000 mujeres, con 1367 defunciones mujeres y 4 de varones. Según género y edad, el cáncer de mama afecta preferentemente a mujeres mayores de 15 años.

De acuerdo al Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007(2), de la Unidad de Vigilancia de Enfermedades No transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública, 2012, la incidencia estimada por los Registros Poblacionales, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Bio-Bío, reportan tasas de incidencia que varían entre 32,3, 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente(2).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

EL diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe histológico positivo.

La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método de elección para la confirmación diagnóstica (3). Dependiendo de la presentación clínica y/o imagenológica de la enfermedad, las opciones de biopsia son:

- Biopsia core (guiada por US): en nódulos sólidos, palpables y no palpables, sospechosos, BI-RADS 4 y 5.
- Biopsia estereotáxica digital (BED): en microcalcificaciones y otras lesiones mamográficas sospechosas, como distorsiones del parénquima o asimetrías de densidad BI-RADS 4 y 5, no visibles en ecografía.
- Biopsia con aguja de Tru-cut: en tumores grandes o localmente avanzados.
- Biopsia radio-quirúrgica (BRQ): en lesiones sospechosas no palpables, cuando no se dispone de biopsia core ni de BED.
- Biopsia de piel: en casos sospechosos de carcinoma inflamatorio.
- Biopsia de pezón: en casos sospechosos de cáncer de Paget.
- Biopsia incisional: en caso de tumores localmente avanzados y que no se disponga de aguja de Tru-cut.
- Biopsia de localizaciones secundarias: en casos de cáncer metastásico.

Excepcionalmente, en casos de descarga por pezón, podría indicarse citología.

Las pacientes que hayan sido derivadas sin mamografía, se les debe realizar este examen. Una proporción de ellos requerirán además de ecotomografía mamaria y/o proyecciones mamográficas adicionales previo a la biopsia.

Las determinaciones de receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y de c-erb- 2 con técnica inmunohistoquímica, pudieran realizarse en la muestra obtenida por punción en los casos cuyo tratamiento primario no sea la cirugía.

Los estudios de extensión con radiografía de tórax y/o TC de tórax, ecografía de abdomen y pelvis y/o TC de abdomen y pelvis, cintigrama óseo y resonancia (cuando el TC es dudoso), están recomendados en pacientes con cáncer localmente avanzado y en pacientes con signos o síntomas de sospecha de compromiso sistémico, como dolor óseo, elevación de las fosfatasas alcalinas, alteración de pruebas hepáticas. Estos estudios no están indicados en pacientes en estadio I y II asintomáticos(4), en estos casos la persona debe ser informada por el médico especialista en mama del resultado de su biopsia, estatus RE, RP y HER2, de la solicitud de FISH, de la evaluación del comité oncológico con los tratamientos y secuencia a seguir.

No se recomienda el uso de PET o PET/CT en la estadificación de pacientes en etapa I ó II, por la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones de menores de 1 centímetro o de bajo grado y la baja sensibilidad en la detección de metástasis axilares; además, estas pacientes tienen una baja probabilidad de tener enfermedad metastásica, con una alta tasa de falsos positivos(5,6). La determinación del examen de FISH se efectúa siempre en caso que el HER-2 se informe positivo (2+ y 3+).

Una vez confirmado el diagnóstico y la estadificación, el paciente debe ser presentado por médico tratante a comité oncológico multidisciplinario, integrado por especialistas, patólogo, oncólogo médico, radioterapeuta y otros especialistas de ser necesario. Este comité debe evaluar antecedentes, confirmar o re definir estadificación, plantear el tratamiento y su secuencia.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Tabla 1: Tratamientos según subtipo para estadios I, II y III*

Subtipo	Tipo de terapia sistémica	Observaciones
Luminal A HER2 negativo Recepto estrógeno positivo Ki 67 < 20	Sólo terapia hormonal en la mayoría de los casos.	Muy pocas pacientes requieren citotóxicos (estado nodal alto u otros indicadores de riesgo).
Luminal B HER2 negativo Receptor estrógeno positivo RP < 20%	Terapia hormonal o quimioterapia.	La decisión de citotóxicos y el tipo de citotóxico depende de la extensión y agresividad tumoral, y otras características, incluyendo la expresión del receptor hormonal y las preferencias de la paciente.
Luminal B HER2 positivo Receptor estrógeno positivo Cualquier Ki67	Quimioterapia más anti HER2 más terapia hormonal.	No hay datos disponibles que sustenten la omisión de la quimioterapia en este grupo.
Sobreexpresión HER2 HER2 positivo (no luminal) o enriquecido. Recepto estrógeno negativo	Quimioterapia más anti HER2.	Paciente con muy bajo riesgo (T1A, sin compromiso ganglionar) podrían ser observadas sin administrar terapia sistémica adyuvante.
Triple negativo (ductal) HER2 negativo Receptor estrógeno negativo	Quimioterapia en la mayoría en los casos	Algunos subtipos histológicos de bajo riesgo posiblemente no requieran quimioterapia.

* Obtenido de la Guía de Práctica clínica de cáncer de mama, 2015, Ministerio de Salud, Chile(1).

Cirugía

1. Cirugía conservadora de la mama: el objetivo es entregar una sobrevida similar a una mastectomía y un ceno cosméticamente aceptable, junto con una baja tasa de recurrencia.
2. Disección axilar en personas con ganglios centinelas positivo en estadios I y II, se recomienda realizar la disección axilar en las situaciones siguientes (1):
 - Ganglios centinelas positivos, más de tres.
 - Ganglios centinelas positivos con compromiso extranodal, independiente del número.
 - Ganglios centinelas positivos, que no recibirán radioterapia adyuvante.
 - Tumores >5cm.
 - Cuando no es posible el estudio de ganglio centinela.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Ixabepilona

Es un citotóxico que pertenece a un grupo de medicamentos llamado epotilonas. Se espera que la ixabepilona bloquee la capacidad que tienen las células para modificar su esqueleto interno, lo que permite dividirse y multiplicarse, al no poder cambiar, las células no pueden dividirse y terminan muriendo. Se espera además que la ixabepilona afecte también a células no cancerosas, como las células nerviosas, lo que podría causar efectos secundarios.

Registro e Indicación

A pesar que cuenta con registro en el ISP (ver tabla 2 a continuación), este medicamento fue retirado del mercado por el laboratorio el año 2009 (posterior a la fecha de registro del ISP), según lo indica la EMA en Anexo de Seguridad adjunto.

Tabla 2: Registro en ISP para ixabepilona

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa	Principio Activo
F-16957/13	IXEMPRA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg CON DILUYENTE	2008-07-25	LABORATORIO BIOPAS S.A.	Ixabepilona
F-16958/13	IXEMPRA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 45 mg CON DILUYENTE	2008-07-25	LABORATORIO BIOPAS S.A.	Ixabepilona

Indicación

Indicado en combinación con capecitabina, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente al tratamiento con una antraciclina y un taxano, o para pacientes cuyo cáncer sea resistente a taxanos y se encuentre contraindicada la terapia con antraciclina. La resistencia a antraciclina se define como la evolución de la enfermedad mientras se encuentra en terapia o dentro de los 6 meses del periodo evolución de la enfermedad mientras se encuentra en terapia o dentro de los 12 meses del periodo adyuvante o de los 4 meses del periodo metastásico. Ixabepilona está indicado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes cuyos tumores sean resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina

Presentaciones

Polvo liofilizado para solución inyectable 15mg y 45mg con diluyente.

Laboratorio

Laboratorio Biopas SA

Posología

La dosis recomendada de Ixempra® es 40 mg/m² administrada por vía I.V. durante 3 horas cada 3 semanas. La dosis para pacientes con área de superficie corporal (ASC) mayor que 2.2 m² debe calcularse sobre la base de 2.2 m².

Pertuzumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que ataca los receptores HER2 de los tumores mamarios. Este interrumpe la activación intracelular del HER2, produciendo disminución del crecimiento celular y apoptosis. Es administrado por infusión intravenosa(7).

Registro e Indicación

Pertuzumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en tabla 3.

Tabla 3: Registro en ISP para pertuzumab

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2348/13	PERJETA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 420 mg/14 mL	2013-10-21	ROCHE CHILE LTDA.

Indicación

Cáncer de Mama Metastásico:

- Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable que no hayan recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica.

Tratamiento Neoadyuvante de Cáncer de Mama:

- Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contiene fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino
- Perjeta® está indicado en combinación con Trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o precoz (ya sea >2 cm de diámetro o nódulo positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama precoz.

Presentaciones

Concentrado para solución para infusión 420mg/14mL

Laboratorio

Pertuzumab de Roche

Posología

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Cuando se administre con pertuzumab la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es 8 mg/kg de peso corporal administrada en perfusión intravenosa seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administre con pertuzumab la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo en una pauta cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede aumentarse a 100 mg/m² en los ciclos posteriores si la dosis inicial se tolera bien (la dosis de docetaxel no se debe aumentar cuando se utilice en combinación con carboplatino, trastuzumab y pertuzumab)(8).



Fulvestrant

Fulvestrant es un antagonista de estrógeno perteneciente a la clase de agentes conocidos como reguladores de receptores selectivos de estrógenos (SERDs su sigla en inglés)(9).

Registro e Indicación

Fulvestrant cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en tabla 4.

Tabla 4: Registro en ISP para fulvestrant.

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-17316/13	FASLODEX® SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5 mL	2008-12-30	ASTRAZENECA S.A.
F-21754/15	FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5 mL	2015-03-17	LABORATORIO LKM S.p.A.
F-22622/16	FULVESTRANT SOLUCIÓN INYECTABLE 250 mg/5 mL	2016-04-28	LABORATORIOS EUROMED CHILE S.A.

Indicación

Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, local o metastásico, con receptores de estrógenos positivos, que presentan una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Presentaciones

Solución inyectable 250 mg/5 mL

Laboratorio

Fulvestrant de Astrazeneca es innovador y también es producido por Laboratorio LKM y laboratorios Euromed.

Posología

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada), la dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial(10).

Palbociclib

Es una molécula pequeña selectiva inhibidora de las quinasas ciclo dependientes 4 y 6, las cuales previenen la síntesis de ADN, mediante la prohibición de la progresión del ciclo celular de fase G1 a fase S(11).

Registro e Indicación

Palbociclib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en tabla 5.

Tabla 5: Registro en ISP para palbociclib.

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-21926/15	IBRANCE® CÁPSULAS 100 mg (PALBOCICLIB)	2015-06-23	PFIZER CHILE S.A.
F-21927/15	IBRANCE® CÁPSULAS 125 mg (PALBOCICLIB)	2015-06-23	PFIZER CHILE S.A.
F-21925/15	IBRANCE® CÁPSULAS 75 mg (PALBOCICLIB)	2015-06-23	PFIZER CHILE S.A.

Indicación

Palbociclib está indicado en combinación con letrozol para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica.

Palbociclib está indicado en combinación con la terapia endocrina para tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.
- con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior.

Presentaciones

Cápsulas 75mg, 100mg, 125mg

Laboratorio

Ibrance® de Pfizer Chile

Posología

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. El tratamiento con palbociclib debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

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. Consultar la ficha técnica de letrozol. 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 al mes a partir de entonces. Consultar la ficha de fulvestrant.

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, de acuerdo con la práctica clínica local.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el 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(12).

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Ixabepilona se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 2), e indicado, acorde a ISP para el siguiente subgrupo analizado en este informe

- Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente al tratamiento con una antraciclina y un taxano, o para pacientes cuyo cáncer sea resistente a taxanos y se encuentre contraindicada la terapia con antraciclina.
- Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes cuyos tumores sean resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

A pesar que cuenta con registro en el ISP (ver tabla 2), éste medicamento fue retirado del mercado por el laboratorio el año 2009 (posterior a la fecha de registro del ISP), según lo indica la EMA en Anexo de Seguridad adjunto.

Pertuzumab se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 3), e indicado, acorde a ISP para el siguiente subgrupo analizado en este informe:

- Cáncer de Mama Metastásico, pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable que no hayan recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica.

Fulvestrant se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 4), e indicado, acorde a ISP para el siguiente subgrupo analizado en este informe:

- Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, local o metastásico, con receptores de estrógenos positivos, que presentan una recidiva durante o después del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con un antiestrógeno.

Palbociclib se encuentra registrado (ver número de registro en tabla 5), e indicado, acorde a ISP para el siguiente subgrupo analizado en este informe:

- En combinación con letrozol para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica.
- En combinación con la terapia endocrina para tratamiento del cáncer de mama avanzado/metástasico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:
 - con letrozol como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.
 - con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior.

Seguridad

Ixabepilona, a pesar que cuenta con registro en el ISP (ver tabla 2), éste medicamento fue retirado del mercado por el laboratorio el año 2009 (posterior a la fecha de registro del ISP), según lo indica la EMA en Anexo de Seguridad adjunto.

Ixabepilona no cumple con este criterio, por lo tanto, no se continúa con su evaluación.

Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib cumplen el criterio, dado que no se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado.

Con fecha 13 de febrero de 2017, el ISP notificó el siguiente resumen de información de seguridad de agencias reguladoras de referencia:

- Pertuzumab: La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica o inmunosupresores puede ocurrir durante el mismo o después de un tiempo prolongado una vez finalizado.
- Siemens y Roche, fabricantes de endayos de estradiol, han comunicado que el fármaco fulvestrant (Faslodex®) puede causar elevación de estradiol en los resultados de los ensayos a casusa de su estructura similar a la hormona y puede causar reacción cruzada con anticuerpos usados en los inmunoensayos.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo Seguridad. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

El umbral de alto costo se calcula desde la perspectiva del paciente, por lo tanto, los precios aquí considerados, son precios de venta al público general.

El umbral de alto costo para pertuzumab fue calculado de la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente.
- Se utilizó la posología indicada: la dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

- El precio utilizado para este cálculo fue de \$2,5 millones por 420mg.

Este análisis genera un costo anual para el paciente, equivalente a más de \$35 millones de pesos, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

El umbral de alto costo para fulvestrant fue calculado de la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente.
- Se utilizó la posología indicada: la dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.
- El precio utilizado para este cálculo fue de \$250.000 por 250mg

Este análisis genera un costo anual para el paciente, equivalente a más de \$6 millones de pesos, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

El umbral de alto costo para palbociclib fue calculado de la siguiente forma:

- Se consideró el costo anual del tratamiento para el paciente.
- Se utilizó la posología indicada: 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.
- El precio utilizado para este cálculo fue de \$200.000 por 125mg.

Este análisis genera un costo anual para el paciente, equivalente a más de \$60 millones de pesos, por lo tanto, sobrepasa el umbral de alto costo, cumpliendo con este criterio.

Los tratamientos, aquí evaluados pertuzumab, fulvestrant y palbociclib sobrepasan el umbral de alto costo, por lo tanto, cumplen con este criterio.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda

De acuerdo a esto los medicamentos pertuzumab, fulvestrant y palbociclib cumplen con este criterio, ya que no superan la disponibilidad el fondo estimado al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de pertuzumab, fulvestrant y palbociclib en pacientes mujeres con cáncer de mama metastásico. Es importante destacar que cada medicamento se indica para un subgrupo altamente especificado.

Pertuzumab

Resultados de la búsqueda de evidencia

Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado, independiente del estado de expresión de receptores hormonales de sus tumores, en buen estado funcional, sin metástasis cerebrales, que no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. Pueden haber recibido trastuzumab antes, pero con un intervalo libre de enfermedad de al menos un año. No se aplica para pacientes que progresaron durante el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con terapia anti HER2, ni para pacientes con tumores que no sobreexpresan HER2.

Tabla 6. Características de la evidencia encontrada para pertuzumab.

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (13),(14),(15),(16), (17),(18),(19),(20), (21) que incluyen 1 ensayo aleatorizado (CLEOPATRA) (22).
Qué tipo de pacientes incluyó el estudio	El estudio CLEOPATRA incluyó pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica, ECOG 0 o 1, con un intervalo de a lo menos 12 meses entre haber completado tratamiento adyuvante o neoadyuvante y el diagnóstico de metástasis (para pacientes en recurrencia). El 48% tenía tumor con receptores hormonales positivos, y 50% eran HER2 enriquecido. Un 10% de las pacientes había recibido trastuzumab previamente. Se excluyeron pacientes con metástasis en sistema nervioso central, con exposición previa a dosis acumulada de doxorubicina >360 mg/m ² , y con fracción de eyección menor a 50% previo o durante el tratamiento con trastuzumab.
Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio	Grupo Intervención: Pertuzumab en dosis de carga de 840 mg endovenoso, seguido de 420 mg endovenoso cada 21 días hasta progresión de enfermedad o desarrollo de toxicidad no manejable. Trastuzumab y docetaxel administrados igual que en grupo control. Grupo Control: Trastuzumab en dosis de carga de 8 mg/Kg endovenoso y mantención de 6 mg/kg endovenoso cada 21 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad significativa. Docetaxel 75 mg/m ² endovenoso cada 21 días; se recomendaron al menos 6 ciclos de tratamiento.

Qué tipo de desenlaces midieron	Primario: Sobrevida libre de progresión Secundarios: Sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, efectos adversos.
Fuente de financiamiento	F. Hoffmann-La Roche/Genetech

Resumen de resultados pertuzumab

La información sobre los efectos de la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 808 pacientes (21).

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos pertuzumab



Pertuzumab

Tabla 7. Resumen de evidencia para Pertuzumab

Adición de pertuzumab para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo						
Pacientes	Cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico					
Intervención	Pertuzumab agregado al esquema de trastuzumab más taxano.					
Comparación	Trastuzumab más taxano.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Pertuzumab	CON Pertuzumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad 3 años	RR 0,77 (0,66 a 0,89) -- (1 ensayo/ 808 pacientes)	544 por 1000	419 por 1000	125 menos (60 a 185 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano disminuye la mortalidad en el cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,62 (1,20 a 2,20) -- (1 ensayo/ 804 pacientes) (referencia)	139 por 1000	225 por 1000	86 más (28 a 167 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano aumenta los efectos adversos grado 3 y 4
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos SIN pertuzumab están basados en los riesgos del grupo control del estudio. El riesgo CON pertuzumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						

Fulvestrant primera línea

Tabla 8. Resumen de evidencia para Fulvestrant

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos tres revisiones sistemáticas (23),(24),(25) que incluyen un estudio primario, el ensayo aleatorizado FIRST (26). Se realizó una búsqueda adicional de estudios en curso mencionados por las mismas revisiones, identificando un reporte del ensayo aleatorizado FALCON (27)
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	En el ensayo FIRST (26) se incluyeron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, que no hubieran recibido ninguna terapia endocrina previa para su enfermedad avanzada. La terapia endocrina para enfermedad tratada con intención curativa se permitió si ya estaba completada hace más de 12 meses. Las pacientes debían tener enfermedad medible, confirmada por criterios RECIST o lesiones óseas con componente lítico. No se permitía la inclusión de pacientes con crisis visceral, ni pacientes ya tratadas con otro agente “no aprobado”. En el ensayo FALCON (27) se incluyeron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos, estado funcional de la WHO de 0–2, y una o más lesiones medibles (o no medibles), que no hubieran recibido tratamiento hormonal previamente. No debían estar en crisis visceral, ni tener HER2 amplificado. Podían haber recibido una línea de quimioterapia, pero no de terapia endocrina para enfermedad avanzada.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: En ambos ensayos se utilizó fulvestrant 500 mg por vía intramuscular. En un ensayo (26) se administró en los días 0 y 14, y en el otro (27) en los días 0,14, 28 y luego cada 28 días. Comparación: Anastrozole (1 mg/día oral) en ambos ensayos. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión u otro criterio para discontinuación.
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: supervivencia libre de progresión (27) y tasa de beneficio clínico (26) Desenlaces secundarios: Tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y duración esperada de la respuesta. Beneficio clínico, duración del beneficio clínico, supervivencia global (27). Tasa de respuesta objetiva, tiempo hasta la progresión, duración del beneficio clínico y duración de la respuesta (26).
Fuente de financiamiento	Ambos ensayos financiados por AstraZeneca

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de fulvestrant versus inhibidor de aromatasa está basada en 2 ensayos aleatorizados (26),(27).

Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos fulvestrant primera línea



El resumen de los resultados es el siguiente:

Tabla 9. Resumen de evidencia para fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para primera línea en cáncer de mama avanzado

Fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para primera línea en cáncer de mama avanzado						
Pacientes	Mujeres con cáncer de mama avanzado sin tratamiento previo					
Intervención	Fulvestrant					
Comparación	Inhibidor de aromatasa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Fulvestrant	CON inhibidor de aromatasa	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,87 (0,75 a 1,03) (2 ensayos/ 666 pacientes) [4],[5]	445 por 1000	387 por 1000	58 menos (111 menos a 13 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Fulvestrant podría disminuir la mortalidad en comparación con inhibidores de aromatasa, pero la certeza de la evidencia es baja
Eventos adversos Grado 3 o 4	RR 1,23 (0,87 a 1,74) (2 ensayos/ 652 pacientes) [4],[5]	146 por 1000	180 por 1000	34 más (19 menos a 108 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Fulvestrant probablemente aumenta los efectos adversos grado 3 o 4 en comparación con inhibidores de aromatasa.
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos CON inhibidor de aromatasa están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON fulvestrant (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión para mortalidad, ya que el intervalo incluye la posibilidad de que ambas opciones sean superiores. En el caso de efectos adversos solo se disminuyó en un nivel						

Fulvestrant segunda línea

Tabla 10. Resumen de evidencia para Fulvestrant segunda línea

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos 8 revisiones sistemáticas (28),(29),(30),(31),(23),(24),(32),(33) que incluyen 5 estudios primarios (34),(35),(36),(37),(38), todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que expresa receptores hormonales (estrógeno, progesterona o ambos) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, progresando durante el tratamiento con terapia endocrina, en estado funcional 0-2 de la ECOG. Excluyeron pacientes con crisis visceral.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Intervención: Dos estudios usaron fulvestrant 500 mg IM día 1, 250 mg días 14, 28 y luego cada 28 días (34),(37). Tres estudios usaron 250 mg al mes IM (35),(36),(38). Comparación: Inhibidores de aromatasa. Tres estudios usaron anastrozol 1 mg VO (35),(36), (38); Dos estudios usaron exemestano 25 mg VO (34), (37).
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Tiempo a la progresión (34),(35),(36),(38) y sobrevida libre de progresión (37). Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, beneficio clínico, calidad de vida, seguridad.
Fuente de financiamiento	Astrazeneca (34),(35),(36), Cancer Research UK y Astrazeneca (37), No reportado (38)

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de Fulvestrant está basada en 3 ensayos (35),(36),(37) para el desenlace mortalidad (1329 pacientes), y 2 ensayos (34),(38) para el desenlace efectos adversos serios (927 pacientes).

Figura 3. Matriz de Evidencia de Epistemonikos fulvestrant segunda línea



El resumen de los resultados es el siguiente:

Tabla 11. Resumen de evidencia para fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para primera línea en cáncer de mama avanzado

Fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para segunda línea en cáncer de mama avanzado						
Pacientes	Cáncer de mama avanzado que expresa receptores hormonales progresando con primera línea de tratamiento endocrino					
Intervención	Fulvestrant					
Comparación	Inhibidor de aromatasa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Fulvestrant	CON Fulvestrant	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana seguimiento 27 meses	RR 0,98 (0,91 a 1,05) (3 ensayos/ 1329 pacientes) [10],[11], [12]	599 por 1000	587 Por 1000	12 menos (54 menos a 30 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Fulvestrant no disminuye la mortalidad.
Eventos adversos Serios	RR 1,04 (0,40 a 2,71) (2 ensayos, 927 pacientes) [9],[13]	18 por 1000	18 por 1000	0 (11 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Fulvestrant probablemente no aumenta los efectos adversos.
IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group *Los riesgos CON inhibidores de aromatasa están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON fulvestrant (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por sesgo de reporte, dado que tres de los cinco estudios no reportaron el desenlace de interés.						

Tabla 12. Resumen de evidencia para Palbociclib

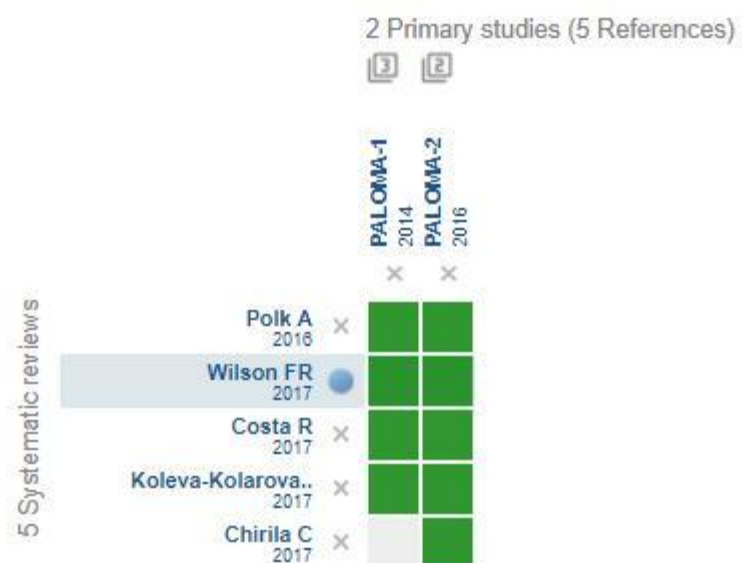
Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos cinco revisiones sistemáticas (39),(40),(15),(41),(42) que incluyen dos estudios primarios (43),(44); ambos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados, uno fase 2 (PALOMA-1) (43) y el otro fase 3 (PALOMA-2) (44).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	El PALOMA-1 (43) incluyó 165 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, receptores de estrógeno positivo, HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, con enfermedad medible por RECIST o metástasis óseas exclusivas, ECOG 0-1, con adecuada función de órganos. El haber recibido Letrozol durante los 12 meses antes del reclutamiento era criterio de exclusión, como también las metástasis cerebrales y el tratamiento previo con inhibidores de CDK. El PALOMA-2 (44) incluyó 666 pacientes; sus criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que en PALOMA-1 pero con algunas diferencias: excluyeron pacientes en crisis visceral y pacientes que progresaron mientras eran tratadas o hasta 12 meses después de haber recibido un inhibidor de aromatasa esteroideal. No excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, y permitían ECOG 0-2.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Grupo intervención: Letrozol 2,5 mg vía oral permanente más palbociclib, 125 mg al día por 21 días y luego 7 días de descanso. Grupo control: Letrozol 2,5 mg vía oral permanente ya sea solo (PALOMA-1) (43) o más placebo (PALOMA-2) (44). En ambos ensayos los tratamientos se mantenían hasta progresión, muerte, efectos adversos intolerables o retiro de consentimiento por paciente.
Qué tipo de desenlaces midieron	PALOMA-1 (43): Sobrevida libre de progresión (desenlace primario), respuesta, beneficio clínico, duración de la respuesta, sobrevida global, toxicidad. Mediana de seguimiento 28 meses. PALOMA-2 (44): Sobrevida libre de progresión (desenlace primario), sobrevida global (no reportada en la publicación), respuesta, duración de la respuesta, beneficio clínico, calidad de vida (reportada en otra publicación (45)). Mediana de seguimiento 23 meses.
Fuente de financiamiento	Ambos estudios fueron financiados por Pfizer

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de palbociclib está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyen 831 pacientes.

Un ensayo (43) reportó el desenlace mortalidad (165 pacientes), dos ensayos (44),(43) reportaron el desenlace sobrevida libre de progresión (831 pacientes) y efectos adversos (826 pacientes).

Figura 4. Matriz de Evidencia de Epistemonikos palbociclib



El resumen de los resultados es el siguiente:

Tabla 13. Resumen de evidencia para palbociclib como primera línea en cáncer de mama avanzado

Palbociclib como primera línea en cáncer de mama avanzado						
Pacientes	Cáncer de mama avanzado que expresa receptores hormonales, HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica					
Intervención	Palbociclib (agregado al tratamiento con inhibidores de aromatasa)					
Comparación	Placebo (agregado al tratamiento con inhibidores de aromatasa)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Palbociclib	CON Palbociclib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (a 2 años)	RR 0,70 (0,30 a 1,65) (1 ensayo/165 pacientes) [6]	136 por 1000	95 por 1000	41 menos (95 menos a 88 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Palbociclib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Sobrevida libre de progresión	RR 1,42 (1,22 a 1,67) -- (2 ensayos/831 pacientes) [6,7]	370 por 1000	525 por 1000	155 más (81 a 248 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Palbociclib aumenta la sobrevida libre de progresión. La certeza de la evidencia es alta.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 3,22 (2,61 a 3,98) -- (2 ensayos/826 pacientes) [6,7]	234 por 1000	754 por 1000	520 más (377 a 698 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Palbociclib aumenta de manera importante los efectos adversos. La certeza de la evidencia es alta.
Calidad de vida	En otra publicación [8] se reportó la calidad de vida de las pacientes del estudio PALOMA-2 usando la escala FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). No hubo diferencia tanto al comienzo del tratamiento como en el seguimiento (Evaluado hasta el final del tratamiento).					
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group. *Los riesgos SIN Palbociclib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON Palbociclib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ** El conjunto de evidencia evaluando mortalidad entregó una certeza menor que el conjunto de evidencia indirecta, por lo que se presenta la información proveniente de este último. ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.						

Consideraciones adicionales

Pertuzumab

Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado, independiente del estado de expresión de receptores hormonales de sus tumores, en buen estado funcional, sin metástasis cerebrales, que no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. Pueden haber recibido trastuzumab antes, pero con un intervalo libre de enfermedad de al menos un año. No se aplica para pacientes que progresaron durante el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con terapia anti HER2, ni para pacientes con tumores que no sobreexpresan HER2.

Los desenlaces seleccionados fueron considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Elegimos sobrevida global en lugar de sobrevida libre de progresión (que fue el outcome elegido por los autores del estudio CLEOPATRA) porque este último, si bien es ampliamente utilizado en estudios de pacientes con cáncer avanzado, no tiene una relación consistentemente demostrada con la sobrevida global en cáncer metastásico y no siempre se acompaña de sintomatología (11). Si bien no incluimos la calidad de vida en la tabla, por considerarla menos importante para la toma de decisión en el contexto de efectos claros sobre mortalidad, el tratamiento con pertuzumab no se asoció a un deterioro en la calidad de vida, sino que más bien aumentó del tiempo que tardaron en aparecer síntomas atribuibles al cáncer de mama (12). Por último, la toxicidad grado 3-4 se vio aumentada por la adición de pertuzumab, lo cual estuvo dado por más incidencia de diarrea y neutropenia febril, principalmente durante el periodo de concomitancia con la quimioterapia (10). Finalmente, es destacable que no se observó un aumento de la toxicidad cardíaca a pesar del doble bloqueo de HER2 (10).

Fulvestrant primera línea

Estos resultados se aplican a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama luminal avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico endocrino previo (para su enfermedad avanzada), en buen estado funcional. No se aplican a pacientes progresando durante el tratamiento con terapia endocrina. Se aplica para pacientes con metástasis viscerales, pero no a aquellas en crisis visceral (ej. meningitis carcinomatosa). Tampoco se aplican a pacientes con HER2 amplificado, cuyo tratamiento de primera línea incluye un anti HER2 además de quimioterapia (y no tratamiento endocrino).

Los desenlaces incluidos en este resumen fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores. Fulvestrant podría disminuir la mortalidad comparado con inhibidor de aromatasa, pero la certeza de la evidencia es baja; esto en contraposición al resultado obtenido con el desenlace primario de ambos estudios (sobrevida libre de progresión), pues en ambos la intervención superó al control. Esto está en línea con el discutible valor que tiene la sobrevida libre de progresión para predecir beneficio en mortalidad en cáncer de mama avanzado, una patología donde la terapia secuencial con distintos agentes disponibles y la larga sobrevida post tratamiento de primera línea podrían dificultar una demostración de beneficio a largo plazo

en mortalidad. Por otro lado, fulvestrant aumentó los efectos adversos grado 3 o 4 (sin un aumento significativo de los efectos adversos serios).

Fulvestrant segunda línea

Estos resultados se aplican a pacientes postmenopáusicas portadoras de cáncer de mama luminal avanzado, progresando durante el tratamiento con terapia endocrina (inhibidor de aromatasas), en buen estado funcional, sin crisis visceral. No se aplica a pacientes con tumores que no expresen receptores hormonales, ni a pacientes con HER2 amplificado (aunque no fueron explícitamente excluidas en los ensayos aleatorizados identificados) ya que su tratamiento incluye terapias anti HER2. Tampoco se aplica a otros escenarios del tratamiento del cáncer de mama (Ej. neoadyuvancia, adyuvancia).

Los desenlaces que se incluyen fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Fulvestrant no tuvo efecto en mortalidad; cabe destacar que tampoco aumentó el tiempo a la progresión ni la sobrevida libre de progresión, que fueron los desenlaces primarios de los estudios que se incluyeron. Por otro lado, si bien fue un desenlace poco reportado en los estudios, fulvestrant no aumentó los efectos adversos serios y en general se considera una terapia bien tolerada exceptuando la molestia inducida por su vía de administración (intramuscular).

Palbociclib

Estos resultados se aplican a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, luminales (receptores de estrógeno positivo), HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica. Los resultados no son aplicables a pacientes con otros subtipos moleculares del cáncer de mama, pacientes que ya recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica, ni tampoco a pacientes en crisis visceral.

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores del presente resumen.

En relación a la sobrevida libre de progresión, existe controversia respecto a su valor como predictor de cambio en la sobrevida global a largo plazo en pacientes con cáncer de mama avanzado [9],[10], pero de todas formas lo consideramos porque en este caso la calidad de la evidencia que lo sustenta es mayor que para sobrevida global, determina un cambio en la terapia, marcando el paso a tratamientos de segunda línea que en general son menos efectivos, y puede acompañarse de deterioro sintomático.

Con respecto a la toxicidad, palbociclib se asocia a más efectos adversos grado 3 o 4 (en su mayoría hematológicos, leucopenia y neutropenia; no se asoció a infecciones). La neutropenia se considera de grado alto sólo por la alteración de laboratorio (disminución del número de

neutrófilos en sangre), no por su repercusión clínica. Por ejemplo, en el grupo intervención del estudio PALOMA-2 un 66% de los pacientes presentó neutropenia, pero sólo un 1,8% tuvo neutropenia febril. Finalmente, es destacable que no hubo diferencia en la calidad de vida de ambos grupos de tratamiento del estudio PALOMA-2, lo cual también apoya la poca repercusión clínica que tuvo la toxicidad hematológica.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos pertuzumab, fulvestrant y palbociclib para el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Resultados y descripción de evidencia encontrada

Se encontraron 6 artículos publicados en revistas científicas; 2 son análisis económicos de fulvestrant (46,47) y 4 sobre pertuzumab (48–51), no se encontró evidencia económica sobre palbociclib. El estudio de Newman et al. (47) evaluó dos concentraciones de fulvestrant, comparación que no corresponde a la situación analizada, por lo cual fue descartado. Danese et al. (49), estimó los años de vida salvados por la intervención de pertuzumab mas trastuzumab, sin ningún tipo de evaluación económica, siendo descartado.

En todos los estudios de pertuzumab, se utilizó modelo de Markov, los datos clínicos fueron tomados del ensayo clínico CLEOPATRA, principalmente y de los ensayos NeoSphere y Tryphaena, con un horizonte de tiempo equivalente al resto de vida de los pacientes, los beneficios de salud fueron medidos en QALY y todos realizaron análisis de sensibilidad probabilístico, sin embargo, esto no provocó grandes cambios en los resultados.

Tabla 14 Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para fulvestrant y pertuzumab.

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Lux (2009)	Alemania, Euros, 2007	Pacientes con cáncer de mama avanzado, RE positivo, previamente tratado por al menos 5 años con terapia endocrina adyuvante	Secuencia de tratamiento con Fulvestrant vs secuencia de tratamiento sin fulvenstrant	Sistema de Salud Alemán	10 años	Solo fueron incluidos costos directos asociados con el tratamiento: costo de medicamentos, uso de recursos (administración y progresión de la enfermedad), costo de cuidados terminales, para ambas secuencias, costos de efectos adversos				No utiliza	
Attard (2014)	Canada, dólar canadiense, 2014	Pacientes con cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o temprano.	Pertuzumab más trastuzumab y quimioterapia vs trastuzumab y quimioterapia	Sistema de salud Canandiese	28 años	Incluyó costos directos (Sistema de salud canadiense), medicamentos, administración de medicamentos, efectos adversos, cuidados y terapia. No se incluyeron decrementos de utilidad por efectos adversos. El modelo con da cuenta de pérdidas de medicamentos.	CAN \$9230 - \$38.419 Para los datos con el ensayo NeoSphere y CAN \$18.262 - \$64.421 para los datos de efectividad obtenidos del ensayo Tryphaena.	Se realizó análisis determinístico y probabilístico. Para el ICER con datos del ensayo NeoSphere hay un 93% de probabilidad de ser costo efectivo con un umbral de CAN \$100.000, en cambio, con los datos del estudio Tryphaena la	El trabajo fue realizado por Cornerstone Research Group para Hoffman-La Roche.	Entre CAN \$20.000 a \$100.000	Después del análisis de sensibilidad se obtuvo un rango para el ICER de \$9.230 a \$64.421 por QALY. La adición del pertuzumab como terapia neoadyuvante puede ser una opción de tratamiento para pacientes con cáncer de mama

								adición de pertuzumab tienen un 79% de probabilidad de ser costoefectivo bajo el mismo umbral.			temprano HER2 positivo.
Durkee (2016)	EEUU, dólares, 2014	Pacientes pertenecientes al ensayo clínico CLEOPATRA con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o recurrente, que no hubieran recibido más de un tratamiento hormonal para la enfermedad.	Trastuzumab, docetaxel más pertuzumab (THP) como primera línea vs Trastuzumab más docetaxel (TH)	Social	De por vida	Estimaron los costos sociales de tratar a todos los pacientes recomendados con THP. Calcular costos directos (relacionados a la terapia) e indirectos (periodos largos de cuidado de pacientes con cáncer metastásico)	US \$472.668 por QALY	Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico arrojaron probabilidad de 0% de ser costo efectivo, inclusive en el escenario más optimista (con las mejores utilidades para los estados de salud), a un umbral de \$100.000 (doble de lo establecido)	Financiado por un fondo de investigación del Departamento de Radiación Oncológica de la Universidad de Stanford, EEUU.	US \$50.000	Es improbable que la intervención evaluada entregue una buena relación entre su efectividad y el costo total, comparada con la intervención sin pertuzumab. Indican que sus resultados concuerdan con los de Fleeman et al. Desarrollados para Reino Unido.
Fleeman (2014)	Reino Unido, libras esterlinas,	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente, no resecable.	Trastuzumab, docetaxel más pertuzumab como primera línea vs Trastuzumab más docetaxel	Servicio de Salud Nacional (NHS)	De por vida (máximo 25 años)	Los costos incluidos fueron costos directos: medicamento, administración, farmacia, tratamiento sintomático,	No reportado. Confidencial Aunque indica que tiene 0% de probabilidad de ser costo	Los resultados del análisis de sensibilidad sugieren que esta intervención tiene 0% de probabilidad de	Proyecto financiado por Instituto Nacional para Investigación en Salud y Programa de Evaluación de	£20.000 - £30.000	A pesar que la evidencia de efectividad se obtuvo de un buen ECA y parecía prometedora, los datos de

						cuidados paliativos, monitoreo cardiaco y efectos adversos.	efectivo.	ser costo efectiva bajo el umbral de pago del Reino Unido	Tecnologías		SG fueron inmaduros produciendo mucho incertidumbre en el modelo.
--	--	--	--	--	--	---	-----------	---	-------------	--	--

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Se realizó una búsqueda manual en las páginas de agencias de tecnologías sanitarias de Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), Australia (PBS-PBAC), Colombia (IETS), Argentina (IECS), México (CENETEC), Brasil (CONITEC) y Uruguay (FNR). No se encontró ninguna recomendación en las agencias de Brasil, México y Colombia para las tecnologías evaluadas. A continuación, se resume la evidencia encontrada en las otras agencias.

NICE cuenta con dos evaluaciones de tecnologías publicadas, una sobre pertuzumab para el tratamiento **neoadyuvante** de pacientes con cáncer de mama positivo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 positivo), localmente avanzado, inflamatorio o etapa temprana del cáncer con alto riesgo de ocurrencia (7), la cual recomienda el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia como una alternativa, solo bajo la condición de un descuento del laboratorio. Aun sin publicación, NICE presenta un documento en desarrollo del análisis económico de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico, éste indica que la inclusión de pertuzumab no sería costo efectivo inclusive a costo cero (52). La segunda evaluación de tecnología publicada de NICE, es de fulvestrant (9), para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, la cual no fue positiva, NICE no recomendó este medicamento como una alternativa a los inhibidores de aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama, con receptor de estrógenos positivo (ER positivo), localmente avanzado o metastásico en mujeres postmenopáusicas, quienes tengan recidivas o después de una terapia anti estrógeno adyuvante, o cuando su enfermedad haya progresado mientras están en terapia anti estrógeno. En cuanto a palbociclib, aun no cuentan con un documento final de evaluación, sin embargo, adelantaron que no recomendarán palbociclib, dado que la evidencia sobre su efectividad es muy incierta, y eso lo hacía no costo-efectivo.

Mientras que en Canadá, CADTH recomienda el reembolso de palbociclib condicional a que la costo efectividad se mejore a un nivel aceptable (53). El tratamiento debe ser en combinación con letrozol, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, ER positivo, HER2 negativo, avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo para cáncer metastásico. También recomienda pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano condicionado al mejoramiento de su costo efectividad a un nivel aceptable, para el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o **metastásico** HER2 positivo (54). En cambio, CADTH no recomienda reembolsar pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano (docetaxel) como tratamiento **neoadyuvante** para pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado, inflamatorio HER2 positivo (55). Respecto al medicamento fulvestrant, tienen una evaluación en proceso, para el tratamiento de cáncer de mama HER2 metastásico o localmente avanzado no visceral, en mujeres postmenopáusicas, independiente de la edad, que no hayan sido previamente tratadas con terapia endocrina.

En cuanto a Australia, solo se encuentra incluido el pertuzumab en su esquema de acceso de medicamentos, no hay información respecto de palbociclib y fulvestrant.

En el IECS de Argentina se encontraron 5 documentos; una evaluación de tecnologías sanitarias de Fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (56) y cuatro respuestas rápidas de eficacia, a los cuales no se puede acceder. En cambio, se encontró que el FNR de Uruguay financia el acceso a trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab mmtansine (T-DM1), lapatinib y fulvestrant (57), bajo las siguientes condiciones de cobertura: trastuzumab mas pertuzumab para el cáncer de mama avanzado con sobre expresión de HER2/neu y el tratamiento del cáncer de mama avanzado con fulvestrant para pacientes ER positivos en pacientes postmenopáusicas, avanzado o diseminada a distancia. El FNR no cuenta con cobertura para el palbociclib. Se destaca que las características de inclusión y exclusión se encuentran altamente detalladas en el documento (57).

Según lo mencionado anteriormente, pertuzumab se encuentra cubierto en Reino Unido y Canadá, para la población específica en cada país. Reino Unido no cubre el acceso a fulvestrant para su población objetivo. En Canadá se encuentra en proceso de evaluación y en Uruguay se garantiza el acceso para la población estrictamente indicada, no se menciona algún tipo de acuerdo financiero con el productor. Solo se encuentra el avance de la noticia de la no recomendación de palbociclib de NICE, no se encuentra ningún tipo de evidencia en las otras agencias.

Acuerdo de riesgo compartido

A través de los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, mencionados anteriormente, se da a entender que Roche ofreció algún tipo de descuento o esquema de acceso al sistema de salud de Canadá y Reino Unido, para las poblaciones descritas específicamente. Dado esto, se recomienda explorar este tipo de acuerdo para acceder a este medicamento.

En Chile, el laboratorio de palbociclib propone que el Estado financie 1.500 unidades anuales, para que el luego el mismo oferente se haga cargo del resto de las unidades, en caso de que se consuman más allá de este número. En el caso del laboratorio proveedor de pertuzumab, se menciona que los descuentos ofrecidos aplican solo si este tratamiento se financia en conjunto a trastuzumab. Adicionalmente, este laboratorio se compromete a no reajustar por IPC sus precios durante 2018 y 2019.

Precio Máximo Industrial

Pertuzumab

Se encontró precio de venta al estado en Brasil y Colombia para el año 2016. En el caso de Brasil fue de \$8.398,68 reales y para Colombia fue de \$7.109.160,4 pesos colombianos. Al obtener un promedio en pesos chilenos a diciembre del 2016 resulta un valor de \$1.617.928 pesos chilenos por 420mg (solución infusión IV).

De acuerdo a lo informado por CENABAST, el precio mínimo encontrado en Mercado Público en los últimos 3 años corresponde al mes de marzo de 2017 (Orden de Compra 5070-973-SE17), equivalente a \$1.367.593 por 14 mL con 420 mg de pertuzumab.

Por su parte el laboratorio presentó propuesta de precio del medicamento conforme a lo dispuesto en el artículo 17 del Reglamento, la que contempla un precio de \$1.397.285.

De este modo, promediando la oferta realizada por el laboratorio al Ministerio de Salud y el precio mínimo encontrado por CENABAST en Mercado Público, se establece como Precio Máximo Industrial de pertuzumab 420 mg, \$1.382.439.-

Fulvestrant

Se encontró el precio de fulvestrant en Brasil (2.236 reales) y Colombia (\$1.467.728 pesos colombianos) por una presentación de 250 mg/5mL. De esta forma, el precio de referencia internacional para fulvestrant es de \$383.999 por una jeringa de 250 mg/5mL.

El precio mínimo encontrado en Mercado Público, corresponde a la licitación publicada bajo el ID 2080-318-L117, a \$160.000 por 5 ml de 250 mg.

Por su parte, el laboratorio AstraZeneca, envió cotización para la compra de este medicamento a un precio de \$ 210.630 de Faslodex®, por una jeringa de 5 ml de 250 mg., mismo precio al que venía ofertando al sistema público de salud.

De este modo, considerando ambos precios y lo dispuesto en el 19 del Reglamento, se establece como precio máximo industrial \$185.315.

Palbociclib

No se encontró precio de venta en los países con los que se contaba información.

El precio mínimo encontrado en Mercado Público en los últimos 3 años corresponde al año 2017 y es equivalente a \$136.694 por palbociclib 125mg.

Considerando la oferta del laboratorio, el Precio Máximo Industrial de palbociclib 125 mg es de \$100.241.

Impacto presupuestario

A continuación, se muestra el resultado del impacto presupuestario, acorde a cada subgrupo según el medicamento.

Pertuzumab

El impacto presupuestario se calculó según la indicación del medicamento, que para pertuzumab debe ser usado en conjunto con trastuzumab. El subgrupo de pacientes para esta terapia se estimó en base a los pacientes que actualmente están en el decreto 1 y 2 de la LRS, lo que generó un total de 90 pacientes el primer año, alcanza 94 pacientes el quinto año. Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Los precios considerados en esta estimación para pertuzumab 420mg fue \$1.397.285 valor neto. El impacto presupuestario para el primer año es de MM\$4.719 considerando el uso conjunto de ambos tratamientos. Para el resto de los años es MM\$4.914, MM\$5.117, MM\$5.328 y MM\$5.547.

Fulvestrant

El impacto presupuestario se calculó según la indicación del medicamento para el subgrupo de mujeres postmenopausicas con cáncer de mama en quien la enfermedad progresa o relapsa mientras o después de la terapia adyuvante anti estrógenos, bajo esta descripción se contabilizaron 140 mujeres para el primer año, alcanzando 147 mujeres el quinto año.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. Los precios considerados en esta estimación para fulvestrant fueron los de una oferta recibida de \$421.260 por 2 jeringas prellenadas de fulvestrant 250 mg/5mL.

El costo para el primer año alcanza los MM\$921 y para los próximos años es de MM\$956, MM\$999, MM\$1036 y MM\$1.074.

Palbociclib

El impacto presupuestario se calculó según la indicación del medicamento para el subgrupo de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica, bajo esta descripción se contabilizaron 304 mujeres para el primer año, alcanzando 315 mujeres el quinto año.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento de 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. El precio considerado en esta estimación para palbociclib 125mg fue \$100.241 valor neto, obtenido de una cotización entregada por el laboratorio.

El costo para el primer año alcanza los MM\$10.035 si solo a las pacientes se les da palbociclib. Para los siguientes años el impacto para el escenario de solo palbociclib es MM\$10.439, MM\$10.857, MM\$11.291, y MM\$11.704.

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Población Bajo Control: 2141 pacientes bajo control en la LRS, corte junio

Especialidades requeridas: Oncologa, Hematooncología

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
METROPOLITANO NORTE	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa (Santiago, Recoleta)
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
AYSÉN	Hospital Regional (Coihaique)
ATACAMA	Hospital Provincial del Huasco
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Dr. Luis Tisné B. (Santiago, Peñalolén)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevani
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
BIOBIO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI RM	Oncovida, Sede Santiago
SEREMI IV	Oncovida, Sede La Serena
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef
FFAA	Hospital Militar de Santiago
FFAA	Hospital Dipreca
SEREMI RM	H.Clinico Univ. Chile
SEREMI RM	H.Clinico Univ. Católica
SEREMI RM	Grupo Chileno Oncología Medica
SEREMI RM	FALP
SEREMI VIII	Clinica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Clínica Tabancura
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI V	Clínica Reñaca
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI II	Clínica BUPA Antofagasta
SEREMI RM	Clinica Avansalud
SEREMI V	Hospital Clínico Viña del Mar
SEREMI VI	FUSAT
FFAA	FACH

Conclusión:

Se recomienda ya que se encuentra implementada tanto la Red Ges como la Red LRS, actualmente en funcionamiento.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia los estudios pivotaes para todas las intervenciones presentadas fueron financiadas por los respectivos productores de los medicamentos, a saber: Pertuzumab por F. Hoffmann-La Roche/Genetech; Fulvestrant por AstraZeneca; Palbociclib por Pfizer.

Repercusiones sociales

Las personas con Cáncer de mama tratadas con los fármacos presentados en el presente informe son en general mujeres mayores de 15 años, en edad laboral activa. Los tratamientos presentados en el informe tienen en general impacto en la sobrevivencia global de las personas tratadas, aunque con algunos efectos adversos mayores. Se debe considerar además que son en general personas que ya han tenido un tratamiento previo dentro del sistema GES, siendo un subgrupo específico del total de personas con cáncer de mama.

Repercusiones Jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para los medicamentos pertuzumab y palbociclib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios. Para el medicamento Fulvestrant, se registraron dos litigios, uno acogido y otro rechazado, ambos en el sistema ISAPRE

En otro orden de ideas, es dable indicar que no se obtuvo información respecto de patentes para los medicamentos evaluados.

Por otra parte corresponde señalar que, considerando que para el medicamento fulvestrant existen al menos tres proveedores, dos de los cuales se han mostrado activos ofertando en Mercado Público, y la naturaleza del medicamento, se sugiere que las bases de licitación que realice en su caso CENABAST, considere como criterio de evaluación la bioequivalencia del medicamento no original o su condición de referente.

Así también, la CENABAST debe considerar mecanismos de riesgo compartido para la compra los productos pertuzumab y palbociclib, en caso que éstos sean incorporados al sistema de la ley N°20.850, en conformidad con lo expuesto en la presente evaluación.

Por último, corresponde señalar que la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.



REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Chile. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer de Mama [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
2. Ministerio de Salud. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Minist Salud [Internet]. 2012;178. Available from: <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/>
3. Goodwin A, Parker S, Ghera D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. In: Wilcken N, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Oct 13]. p. CD000563. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259251>
4. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet (London, England) [Internet]. 2003 Jul 12 [cited 2017 Oct 13];362(9378):95–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>
5. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien J-P, et al. Breast-Conserving Treatment With or Without Radiotherapy in Ductal Carcinoma-In-Situ: Ten-Year Results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853—A Study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2017 Oct 13];24(21):3381–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol [Internet]. 1998 Feb [cited 2017 Oct 13];16(2):441–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. 2016.
8. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Pertuzumab [Internet]. 2014. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
9. National Institute for Health and Care Excellence. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [Internet]. 2011 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82600378991557>
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Fulvestrant [Internet]. 2014. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Proposed Health Technology Appraisal Palbociclib for treating metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer Draft scope (pre-referral). 2015.
12. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Palbociclib [Internet]. 2014. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf

13. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, et al. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer*. 2013 Oct;13(5):315–24.
14. Zhang X, Zhang X-J, Zhang T-Y, Yu F-F, Wei X, Li Y-S, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2014 Aug;14(1):625.
15. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:16–25.
16. Tian T, Ye J, Zhou S. Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;55(9):720–7.
17. Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. Gao J-X, editor. *PLoS One*. 2015 May;10(5):e0127404.
18. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2015 Dec;17(1):140.
19. Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A. Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2015 Apr;15(2):90–100.e1.
20. Wu J, Qiu K, Zhu J, Li J, Lin Y, He Z, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade. *Breast*. 2015 Dec;24(6):699–704.
21. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jul;32(19):2078–99.
22. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461–71.
23. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Lee CI, editor. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD011093.
24. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):753–8.
25. Zhang J, Huang Y, Wang C, He Y, Zheng S, Wu K. Efficacy and safety of endocrine monotherapy as first-line treatment for hormone-sensitive advanced breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(33):e7846.
26. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep;27(27):4530–5.

27. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2016 Dec;388(10063):2997–3005.
28. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(2):255–68.
29. Cope S, Ouwens MJNM, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. *Value Health*. 2013 Mar;16(2):403–17.
30. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar;73(3):220–7.
31. Gong D-D, Man C-F, Xu J, Fan Y. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(5):2095–100.
32. Telford C, Jones N, Livings C, Batson S. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2016 Jun;16(3):188–95.
33. Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V CG. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:1087–1087.
34. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008 Apr;26(10):1664–70.
35. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(16):3396–403.
36. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(16):3386–95.
37. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):989–98.
38. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind,

- randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):223–30.
39. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;
 40. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast*. 2017 Oct;35:1–7.
 41. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Aug;33(8):1457–66.
 42. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO open*. 2016 Jan;1(6):e000093.
 43. 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.
 44. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1925–36.
 45. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, 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. *Ann Oncol*. 2016 Oct;27(suppl_6).
 46. Lux MP, Hartmann M, Jackisch C, Raab G, Schneeweiss A, Possinger K, et al. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: results of the fulvestrant sequencing model. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep;117(2):305–17.
 47. Newman MJ, Jones LT, Kraft JM, Lee AR, Lech GM, Farrell NM, et al. Cost-effectiveness of fulvestrant 250 mg versus 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer and disease progression after antiestrogen therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Dec;18(4):394–401.
 48. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson P-O, Yunger S, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2015 Mar;18(3):173–88.
 49. Danese MD, Masaquel A, Santos E, Brammer M, Lee A, Lalla D. Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015 Sep;18(6):876–83.
 50. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, King MT, Dudley SA, Shaffer JL, et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Mar;34(9):902–9.
 51. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, et al. Pertuzumab in

- combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jan;33(1):13–23.
52. Decision Support Unit Project Pertuzumab MBC [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag322/documents/breast-cancer-her2-positive-metastatic-pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-dsu-spec-assessing-technologies-that-are-not-cost-effective-at-a-zero-price2>
 53. CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation Palbociclib. 2017.
 54. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. [cited 2017 Sep 15]; Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-Perjeta®cp-mbc-fn-rec.pdf>
 55. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG. Final Recommendation for Pertuzumab (Perjeta®) for Neoadjuvant Breast Cancer pERC Meeting [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 14]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_Perjeta®_nbc_fn_rec.pdf
 56. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, et al. Fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. [Internet]. IECS. 2013 [cited 2017 Sep 25]. Available from: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=4130>
 57. Fondo Nacional de Recursos. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 25]. Available from: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canmama.pdf

ANEXO. Perfil de Seguridad

Ixabepilona

European Medicines Agency

Londres, 23 de abril de 2009
Doc. Ref. EMEA/316919/2009



Preguntas y respuestas sobre la retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Ixempra

Denominación común internacional (DCI): ***ixabepilona***

El 18 de marzo de 2009, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG notificó oficialmente al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de Ixempra para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.

¿Qué es Ixempra?

Ixempra es un medicamento que contiene el principio activo ixabepilona. Iba a presentarse en polvo y disolvente para preparar una solución para perfusión (goteo en una vena).

¿A qué uso estaba destinado Ixempra?

Ixempra estaba destinado al tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (cuando el tumor es grande o ha comenzado a extenderse a otras partes del cuerpo). Se iba a utilizar en combinación con capecitabina (otro medicamento contra el cáncer) cuando hubiera fallado un tratamiento previo con fármacos citotóxicos (medicamentos que destruyen células que se están dividiendo, como las células cancerosas).

¿Cómo está previsto que actúe Ixempra?

El principio activo de Ixempra, la ixabepilona, es un citotóxico que pertenece a un grupo de medicamentos llamado «epotilonas». Se espera que la ixabepilona bloquee la capacidad que tienen las células para modificar su «esqueleto» interno, lo que les permite dividirse y multiplicarse. Cuando el esqueleto no puede cambiar, las células no pueden dividirse y terminan muriendo. Se espera además que la ixabepilona afecte también a células no cancerosas, como las células nerviosas, lo que podría causar efectos secundarios.

¿Qué documentación presentó la empresa en apoyo de la solicitud remitida al CHMP?

Los efectos de Ixempra se probaron en modelos de laboratorio antes de ser estudiados en seres humanos.

Ixempra se examinó en tres estudios principales realizados en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento anterior con otros medicamentos contra el cáncer.

En el primer estudio se administró Ixempra en monoterapia a 128 mujeres, pero no se comparó con ningún otro tratamiento. El criterio principal de la eficacia fue el número de pacientes con cáncer que respondían al tratamiento.

En los otros dos estudios se compararon los efectos de la capecitabina administrada en monoterapia con los efectos de Ixempra administrado en combinación con capecitabina a un total de 1 973 mujeres. Los criterios principales de la eficacia fueron el tiempo que vivieron las pacientes sin que empeorara su cáncer y el tiempo de supervivencia.

¿En qué fase se encontraba la evaluación de la solicitud cuando fue retirada?

La evaluación había concluido y el CHMP había emitido un dictamen negativo. La empresa había iniciado un procedimiento de recurso, pero éste no había concluido aún.

¿Cuáles fueron las reservas principales del CHMP?

Al CHMP le preocupaba que los beneficios de Ixempra para prolongar el tiempo hasta el empeoramiento del cáncer no fuesen mayores que los problemas de seguridad del medicamento. En concreto, al Comité le preocupaba el riesgo de neuropatía (daños de las células nerviosas), que fue un efecto secundario grave y frecuente en las pacientes que recibieron el medicamento. Por consiguiente, en el momento de la retirada, el CHMP estimaba que los beneficios de Ixempra en el tratamiento del cáncer de mama no superaban a los riesgos conocidos.

¿Cuáles fueron las razones aducidas por la empresa para retirar su solicitud?

El escrito de retirada remitido por la empresa a la EMEA puede encontrarse [aquí](#).

¿Qué consecuencias tiene esta retirada para los pacientes que participan en los ensayos clínicos / programas de uso compasivo que utilizan Ixempra?

La empresa informó al CHMP de que no tenía consecuencias para los pacientes que actualmente participan en ensayos clínicos con Ixempra y que los pacientes que estén recibiendo Ixempra como parte de un programa de uso compasivo seguirán recibiendo el medicamento. Si participa usted en un ensayo clínico o programa de uso compasivo y precisa información adicional acerca de su tratamiento, póngase en contacto con el médico que le administra el medicamento.



Pertuzumab

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Pertuzumab en más de 2.000 pacientes en los ensayos aleatorizados CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), y TRYPHAENA (n=225) y en ensayos Fase I y fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Pertuzumab en combinación con otros fármacos antineoplásicos. En general, la seguridad de Pertuzumab en los ensayos Fase I y Fase II (incluyendo el ensayo BERENICE) fue coherente con la observada en los ensayos CLEOPATRA, NEOSPHERE y TRYPHAENA (agrupado en tabla 1), aunque la incidencia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes variaron en función de si Pertuzumab se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico

En el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA, 408 pacientes recibieron al menos una dosis de Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. Las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) observadas con Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las RAMs de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 más frecuentes ($> 10\%$) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y las reacciones adversas más graves fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 1,2 % de las pacientes del grupo tratado con Pertuzumab y en 1,5 % de las pacientes del grupo tratado con placebo y fueron principalmente debido a la neutropenia febril y/o infección.

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, después de la interrupción del tratamiento con docetaxel se notificaron RAMs con menos frecuencia. Después de la interrupción del tratamiento con docetaxel, las RAMs en el grupo tratado con Pertuzumab y trastuzumab ocurrieron en $< 10\%$ de los pacientes a excepción de diarrea (28,1%), infección del tracto respiratorio superior (18,3%), erupción (18,3%), cefalea (17,0%), fatiga (13,4%), nasofaringitis (17,0%), astenia (13,4%), prurito (13,7%), artralgia (11,4%), náuseas (12,7%), dolor en una extremidad (13,4%), dolor de espalda (12,1%) y tos (12,1%).

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

En el ensayo en neoadyuvancia NEOSPHERE, las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) observadas con Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel fueron alopecia y neutropenia. La RAM de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 más frecuente ($\geq 10\%$) fue neutropenia.

En el ensayo en neoadyuvancia TRYPHAENA, cuando Pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) durante 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron neutropenia, diarrea y náuseas. Las RAMs Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. Cuando Pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel durante 3 ciclos seguidos de 3 ciclos de FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida), las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron diarrea, náuseas y alopecia. Las RAMs de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron

neutropenia y leucopenia. De manera similar, cuando Pertuzumab se administró en combinación con TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) durante 6 ciclos, las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron diarrea y alopecia. Las RAMs de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia y diarrea. No se ha establecido la seguridad de Pertuzumab administrado durante más de 6 ciclos en neoadyuvancia.

En el ensayo BERENICE, cuando Pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y paclitaxel durante cuatro ciclos, tras cuatro ciclos bisemanales de doxorubicina y ciclofosfamida (dosis densas de AC), las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron náuseas, diarrea, fatiga y alopecia. La RAM de Grado 3-4 del NCI-CTCAE (v.4) más frecuente ($\geq 10\%$) fue neutropenia. Cuando Pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel durante cuatro ciclos tras cuatro ciclos de FEC, las RAMs más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron náuseas, diarrea y alopecia. Las RAMs de Grado 3-4 del NCI-CTCAE (v.4) más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia febril y diarrea. El perfil global de seguridad de BERENICE fue consistente con el observado en resultados previos de neoadyuvancia para los estudios de NEOSPHERE y TRYPHAENA.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se resumen las RAMs del ensayo pivotal CLEOPATRA, en el que se administró Pertuzumab combinado con docetaxel y trastuzumab a pacientes con cáncer de mama metastásico, y de los ensayos en neoadyuvancia NEOSPHERE y TRYPHAENA, en los que se administró Pertuzumab combinado con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama precoz. Como Pertuzumab se utiliza en combinación con trastuzumab y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto.

Las RAMs se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema del MedDRA y por categoría de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Pertuzumab en enfermedad metastásica y en neoadyuvancia

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis	Paroniquia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/ reacción anafiláctica° Reacción a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina°°		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito †		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Cefalea † Disgeusia	Neuropatía periférica sensitiva Mareo	
Trastornos oculares		Aumento de lagrimeo	
Trastornos cardíacos		Disfunción ventricular izquierda † (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva)**	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos †	Derrame pleural Disnea †	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea † Vómitos † Estomatitis Náuseas † Estreñimiento † Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Exantema † Alteraciones de las uñas	Prurito Piel seca	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar	Mucositis/Inflamación de las mucosas	Escalofríos	

de administración	Dolor † Edema † Fiebre Fatiga † Astenia †		
-------------------	---	--	--

Tabla 1 muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (corte de datos 11 febrero 2014; la mediana del número de ciclos de Pertuzumab fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de Pertuzumab fue 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de Pertuzumab fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento).

* Se incluyen reacciones adversas con un desenlace mortal.

** Para el periodo de tratamiento completo durante los 3 estudios.

† Excepto neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, aumento del lagrimeo, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia y alopecia, todos los acontecimientos de esta tabla se notificaron también en al menos un 1 % de los pacientes que participaban en ensayos con Pertuzumab en monoterapia, aunque no necesariamente el investigador los consideró relacionados causalmente con Pertuzumab. Los acontecimientos muy frecuentes (notificados en ≥ 10 % de las pacientes tratadas con Pertuzumab en monoterapia) incluidos en la tabla estos marcados con †.

° Reacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones.

°° Reacción a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción ventricular izquierda

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Pertuzumab (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con Pertuzumab (1,8% en el grupo tratado con placebo frente a 1,5% en el grupo tratado con Pertuzumab).

En el ensayo en neoadyuvancia NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de Pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5%), en comparación con el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Pertuzumab y trastuzumab.

En el ensayo en neoadyuvancia TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue 8,3% en el grupo tratado con Pertuzumab más trastuzumab y FEC (seguido de Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel); 9,3% en el grupo tratado con Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC; y 6,6% en el grupo tratado con Pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardiaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó DVI sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con Pertuzumab más trastuzumab y FEC seguido de Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel experimentó DVI sintomática.

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de Clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva según el NCI-CTCAE v.4) fue del 1,5% en el grupo tratado con dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) seguido de Pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0%) experimentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC seguido de Pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (disminución de la fracción de eyección de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densas de AC seguido de Pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5% en el grupo tratado con FEC seguido de Pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

Reacciones a la perfusión

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, se definió la reacción a la perfusión como cualquier acontecimiento (notificado como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la perfusión o síndrome de liberación de citoquina ocurrido durante una perfusión o en el mismo día que la perfusión. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de Pertuzumab se administró el día antes que trastuzumab y docetaxel para permitir la revisión de las reacciones asociadas con Pertuzumab. En el primer día cuando sólo se administró Pertuzumab, la frecuencia total de reacciones a la perfusión fue del 9,8 % en el grupo tratado con placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con Pertuzumab, y la mayoría de las reacciones a la perfusión fueron leves o moderadas. Las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con Pertuzumab fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo cuando todos los fármacos se administraron en el mismo día, las reacciones a la perfusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con Pertuzumab fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad al medicamento, mialgia y vómitos.

En los ensayos NEOSPHERE Y TRYPHAENA en neoadyuvancia, Pertuzumab se administró el mismo día que los otros medicamentos del ensayo en todos los ciclos. Las reacciones a la perfusión fueron coherentes con las observadas en CLEOPATRA en los ciclos en los que Pertuzumab se administró el mismo día que trastuzumab y docetaxel, con la mayoría de las reacciones de leves a moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados por el investigador durante el periodo entero de tratamiento fue del 9,3 % en el grupo tratadas con placebo y del 11,3 % en el grupo tratadas con Pertuzumab; de ellas, el 2,5 % y el 2,0 % fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE, respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con Pertuzumab tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento. Basándose en las modificaciones del

tratamiento del estudio realizadas, la mayoría de las reacciones se determinaron como consecuentes a las perfusiones de docetaxel.

En los ensayos NEOSPHERE Y TRYPHAENA en neoadyuvancia, los acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxis fueron coherentes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes del grupo tratado con Pertuzumab y docetaxel experimentaron anafilaxis. En TRYPHAENA, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxis fue mayor en el grupo tratado con Pertuzumab y TCH (13,2%), de los cuales el 2,6% fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3.

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (63,0 % de las pacientes tratadas en el grupo de Pertuzumab y 58,3 % de las pacientes tratadas en el grupo del placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia. La neutropenia febril ocurrió en el 13,7 % de las pacientes tratadas con Pertuzumab y 7,6 % de las pacientes tratadas con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento y a partir de ahí disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril entre los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento comparados con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Pertuzumab (25,8 %) que en el grupo tratado con placebo (11,3 %).

En el ensayo NEOSPHERE, el 8,4% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5% de los pacientes que fueron tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, se produjo neutropenia febril en un 17,1% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab + TCH, y en un 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. En TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes que recibieron seis ciclos de Pertuzumab en comparación con los pacientes que recibieron tres ciclos de Pertuzumab, independientemente de la quimioterapia administrada. Al igual que en el ensayo CLEOPATRA, se observó una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre pacientes asiáticos en comparación con otros pacientes en ambos ensayos en neoadyuvancia. En NEOSPHERE, un 8,3% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con trastuzumab y docetaxel.

Diarrea

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4% de las pacientes tratadas con Pertuzumab y en un 48,7 % de las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grado 3-4 según

el NCI-CTCAE fue del 9,3 % en las pacientes tratadas con Pertuzumab vs. 5,1 % en las pacientes tratadas con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 18 días en las pacientes tratadas con Pertuzumab y de 8 días en las pacientes tratadas con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

En el ensayo NEOSPHERE, la diarrea ocurrió en un 45,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 33,6% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la diarrea ocurrió en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab+TCH y en un 61,4% de los pacientes tratados con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en neoadyuvancia seguido de FEC. En ambos ensayos la mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

Erupción

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7 % de las pacientes tratadas con Pertuzumab, comparado con un 38,9 % de las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad, ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándar tales como tratamiento tópico u oral del acné.

En el ensayo NEOSPHERE, la erupción ocurrió en el 40,2% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 29,0% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYPHAENA, la erupción ocurrió en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab + TCH y en el 20,0% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue mayor en pacientes que recibieron seis ciclos de Pertuzumab en comparación con pacientes que recibieron tres ciclos de Pertuzumab, independientemente de la quimioterapia administrada.

Anomalías analíticas

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue similar en los dos grupos de tratamiento (86,3 % de las pacientes tratadas con Pertuzumab y 86,6 % de las pacientes tratadas con placebo, que incluyeron un 60,7 % y 64,8 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

En el ensayo NEOSPHERE, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 74,5% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 84,5% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, incluyendo un 50,9% y 60,2% de neutropenia de Grado 4, respectivamente. En el ensayo TRYPHAENA, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 85,3% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab + TCH y del 77,0% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Pertuzumab, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC, incluyendo un 66,7% y 59,5% de neutropenia de Grado 4, respectivamente.

Fulvestrant

Esta sección proporciona información basada en todas las reacciones adversas de los ensayos clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP).

Las siguientes categorías de frecuencia para reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron calculadas en base al grupo de tratamiento con Fulvestrant 500 mg en los análisis globales de seguridad de los estudios CONFIRM (Estudio D6997C00002), FINDER 1 (Estudio D6997C00004), FINDER 2 (Estudio D6997C00006) y NEWEST (Estudio D6997C00003), que comparaban Fulvestrant 500 mg con Fulvestrant 250 mg. Las frecuencias de la siguiente tabla 2 se basaron en todos los acontecimientos adversos notificados, independientemente de la valoración del investigador en cuanto a causalidad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones Adversas al Medicamento

Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Reducción del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso ^a , sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy Frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
	Poco Frecuentes	Fallo hepático ^c , hepatitis, gamma-GT elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda ^a
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy Frecuentes	Moniliasis vaginal, leucorrea, hemorragia vaginal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b
	Poco Frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia ^c , neuropatía periférica

^a Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de Fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

^b El término 'reacciones en el lugar de la inyección' no incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.

^c El acontecimiento no se observó en los estudios clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los estudios clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

Palbociclib

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de palbociclib se basa en datos agrupados de 872 pacientes que recibieron palbociclib en combinación con hormonoterapia (N=527 en combinación con letrozol y N=345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en cáncer de mama metastásico o avanzado positivo para HR y negativo para HER2.

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

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 34,4 % de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjo una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 4,1 % de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas de un conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorizados. La mediana de tiempo del tratamiento con palbociclib obtenida de un conjunto de datos agrupados fue de 12,7 meses.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3. Reacciones adversas basadas en datos agrupados de 3 estudios aleatorizados (N=872)

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia Término preferido	Todos los Grados n(%)	Grado 3 n(%)	Grado 4 n(%)
Infecciones e infestaciones <i>Muy frecuentes</i> Infecciones ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i> Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f <i>Frecuentes</i> Neutropenia febril	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3) 1 (0,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Apetito disminuido	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes</i> Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos oculares <i>Frecuentes</i> Visión borrosa Lagrimo aumentado Ojo seco	38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes</i> Epistaxis	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos	252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1)	6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Muy frecuentes</i> Erupción ^h Alopecia <i>Frecuentes</i> Piel seca	144 (16,5) 226 (25,9) 82 (9,4)	6 (0,7) ND 0 (0,0)	0 (0,0) ND 0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Muy frecuentes</i> Fatiga <i>Frecuentes</i> Astenia Pirexia	342 (39,2) 112 (12,8) 108 (12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
Exploraciones complementarias <i>Frecuentes</i> ALT elevada AST elevada	70 (8,0) 75 (8,6)	15 (1,7) 22 (2,5)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; N/A= no aplica

- a. Los términos preferidos (PT) están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.
- b. Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.
- c. Neutropenia incluye los siguientes PT: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.
- d. Leucopenia incluye los siguientes PT: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.
- e. Anemia incluye los siguientes PT: anemia, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.
- f. Trombocitopenia incluye los siguientes PT: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.
- g. Estomatitis incluye los siguientes PT: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En total, se notificó neutropenia de cualquier grado en 703 pacientes (80,6 %) que recibieron palbociclib independientemente de la combinación, notificándose neutropenia de grado 3 en 482 pacientes (55,3 %) y neutropenia de grado 4 en 88 pacientes (10,1 %) (ver tabla 3).

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.

Se ha notificado neutropenia febril en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron palbociclib en todo el programa clínico global.