

EVEROLIMUS

Cáncer de mama avanzado

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
15/12/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	3
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	3
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	4
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	8
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	11
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	11
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	11
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	11
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	13
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	13
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	13
7. AREA ECONÓMICA	13
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	13
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	13
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	15
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	15
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	15
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico	15
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	16
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	16
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital..	17
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	17
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco..	17
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).....	18
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	18
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	19
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	20
ANEXO APARTADO 5.2.b	21

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**Fármaco:** Everolimus**Indicación clínica solicitada:** cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo**Autores / Revisores:** Roberto Marín Gil*, Patricia Miranda Romero** y Vanessa Domínguez Leñero***

* Servicio de Suministros Farmacéuticos. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

** Servicio de Farmacia. Hospital Central de Asturias.

*** Servicio de Farmacia. Hospital Perpetuo Socorro.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.
Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO**Nombre genérico:** Everolimus**Nombre comercial:** Afinitor®**Laboratorio:** Novartis**Grupo terapéutico.** Denominación: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa.**Código ATC:** código ATC: L01XE10**Vía de administración:** vía oral**Tipo de dispensación:** DH sin cupón precinto (dispensación hospitalaria). DH (diagnostico hospitalario)**Vía de registro:** Registro centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA – descuento*
Afinitor® 5mg comp.	30	663792	2.529,49 €
Afinitor® 10mg comp.	30	663793	3.295,69 €

* Deducción obligatoria del 4% (medicamento huérfano)

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en

diferentes cánceres humanos. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos *in Vitro* e *in vivo*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA: cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

FDA: for the treatment of postmenopausal women with advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in combination with exemestane, after failure of treatment with letrozole or anastrozole. July 20, 2012

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede precisar una modificación de la dosis. Puede reducirse la dosis de everolimus o bien interrumpir el tratamiento de forma temporal (p.ej. durante una semana) y reiniciarlo posteriormente a la dosis de 5 mg diarios. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de PgP.

Eliminación: La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Everolimus	Exemestano	Fulvestrant	Tamoxifeno
Presentación	5 mg comprimidos 10 mg comprimidos	25 mg comprimidos	Jeringa precargada 250 mg	10 mg comprimidos 20 mg comprimidos
Posología	10 mg/día	25 mg/día	500 mg mensuales	20-40 mg/día
Características diferenciales	Administración oral	Administración oral	Administración IM	Administración oral
	Inhibidor mTOR	IA esteroideo	Antiestrógeno	Antiestrógeno

IA: Inhibidor de aromatasa

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Actualmente el tratamiento del cáncer de mama avanzado en pacientes que fracasan a inhibidores de la aromatasa, letrozol o anastrozol, consiste en cambiar a otro inhibidor (exemestano) o utilizar un antiestrogénico (tamoxifeno o fulvestrant). Everolimus se anticipa

como un tratamiento añadido a la terapia endocrina actual por lo que su comparador en los ensayos clínicos ha sido hasta ahora el placebo. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica mediante PubMed, Cochrane Library, Micromedex y UptoDate.

Existen 2 estudios en los que se añade Everolimus al tratamiento habitual (exemestano y tamoxifeno) y se ensaya frente a placebo. En el caso de Fulvestrant no hay ensayos frente a everolimus; se incluyen otros 2 estudios que consideramos de interés (fulvestrant frente a exemestano y fulvestrant 250 vs 500 mg).

EVEROLIMUS+ Exemestano vs Exemestano: BOLERO-2, fase III

EVEROLIMUS+ Tamoxifeno vs Tamoxifeno: GINECO, fase II.

Fulvestrant vs Exemestano: EFECT y **Fulvestrant 250 mg vs 500 mg:** CONFIRM, fase III

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Exemestano+EVEROLIMUS vs Exemestano

Referencia: BOLERO-2: Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520-9.

-Nº de pacientes: 724 (2 : 1, everolimus : placebo)
 -Diseño: ensayo de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: exemestano 25 mg/día más everolimus 10 mg /día o exemestano 25 mg/día más placebo.
 -Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas, receptor estrogénico positivo, HER2 negativo cuya enfermedad fue refractaria a letrozol o anastrozol (no tenía por qué ser el último tratamiento antes de la aleatorización), ECOG ≤ 2 , se permitió la inclusión de pacientes tratadas con QT y/o con otras terapias endocrinas
 -Criterios de exclusión: metástasis cerebrales y tratamiento previo con exemestano o inhibidores mTOR.

Resultados

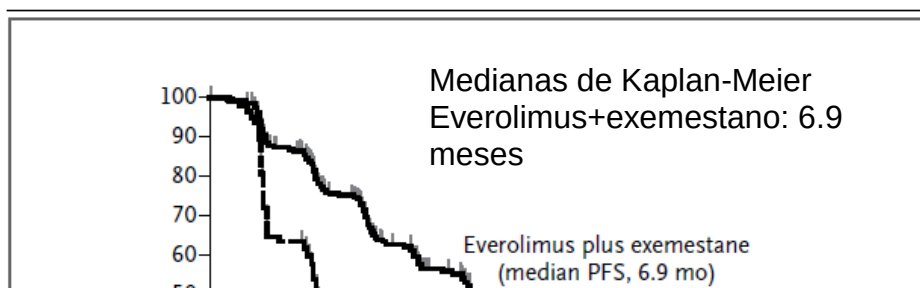
Variable evaluada en el estudio	Everolimus + exemestano N (485)	Everolimus + exemestano N (485)	Exemestano + placebo N (239)	Exemestano + placebo N (239)	DM (IC95%)	p	HR (IC 95%)
	Investigadores locales	Comité independiente	Investigadores locales	Comité independiente			
Resultado principal: SLP	6.9 m (6.4-8.1)		2.8 m (2.8-4.1)		4.1 m (2.7-5.3)	<0.001	0.43
		10.6 m (9.5-NR)		4.1 m (2.8-5.8)	6.5 m (3.7-NR)	<0.001	0.36
% respuesta	9.5%	7.0%	0.4%	0.4%		<0.001	
RC	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%			
RP	9.1%	7.0%	0.4%	0.4%			
ES	70.1%	74.6%	58.6%	64.4%			
Progresión	9.9%	5.6%	31.4%	21.8%			
No conocido	10.5%	12.8%	9.6%	13.4%			

^a En este dato se incluyen todos los pacientes que tuvieron una estabilización de la enfermedad (independiente de que la duración de la misma fuera mayor o menor a 24 semanas).

CBR o tasa de beneficio clínico se define como la suma de RC + RP + EE al menos 24 semanas.

El beneficio clínico (CBR) también fue superior en el grupo de exemestano + everolimus (CBR: 33.4%, respectivamente) al compararlo con exemestano + placebo (CBR: 18%), $p < 0.001$

Figura 1. Curva de supervivencia libre de progresión Kaplan



Tamoxifeno + EVEROLIMUS vs Tamoxifeno: GINECO, fase II.

Referencia: Bachelot T et al. Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2718-24.

Breve descripción del ensayo:

-Nº de pacientes: 111
 -Diseño: ensayo de fase II, aleatorizado, abierto, multicéntrico.
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control; tamoxifeno 20 mg/día más everolimus 10 mg /día o tamoxifeno 20 mg/día.
 -Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastático con receptor hormonal positivo y HER2 negativo, no susceptibles a tratamiento quirúrgico o RT, que hayan sido tratadas en adyuvancia o en fase metastásica con inhibidores de la aromatasa (IA) y hayan progresado; ECOG ≤ 2. Los pacientes, antes de la inclusión en el ensayo, podían haber recibido radioterapia o quimioterapia tanto en adyuvancia en fase metastásica.
 -Criterios de exclusión: metástasis cerebrales sintomáticas; tratamiento previo con tamoxifeno excepto si lo recibió en adyuvancia y no experimentó recaída tras el primer año de finalizar; tratamiento previo con o sin sensibilidad con inhibidores mTOR
 -Pérdidas: 8 en el grupo del tamoxifeno/ 5 en el grupo everolimus + tamoxifeno.
 -Tipo de análisis: ITT / Por protocolo

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Everolimus + Tamoxifeno (N=54)	Tamoxifeno (N=57)	RAR (IC95%) o DM	p	Riesgo relativo HR (IC 95%)
Resultado principal					
- Tasa de beneficio clínico (CBR) a los 6 meses: RC, RP o EE.					
▪ Por ITT	61% (47 a 74)	42% (29 a 56)	19%	0,045	
▪ Por protocolo (N= 49 ambos grupos)	59% (44 a 73)	41% (27 a 56)	18%		
Resultados 2ios de interés					
Tiempo hasta progresión (TTP)	8,6 meses (5,9–13,9)	4,5 meses (3,6-8,7)	4,1 meses	0,002	0,54 (0,36-0,81)
- Supervivencia global (OS)	No alcanzada	32,6 meses	-	0,007	0,45 (0,24-0,81)
- Tasa de respuesta objetiva	14%	13%			
Resultados por subgrupos					
TTP por ITT					
- Resistencia primaria.	5,4 meses	3,8 meses	1,6 meses	NS	0,70 (0,40-1,21)
- Resistencia secundaria.	14,8 meses	5,5 meses	9,3 meses	0,0087	0,46 (0,26-0,83)
CBR:					
- Resistencia primaria	46%	36%			
- Resistencia secundaria	74%	48%			

Resistencia primaria: se consideran todos los pacientes que recayeron durante o en los 6 meses posteriores al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa o progresaron en los 6 primeros meses de este tratamiento en enfermedad avanzada.

Resistencia secundaria: se consideran todos los pacientes que recayeron al menos 6 meses después de haber parado el tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa o respondieron al menos 6 meses a este tratamiento hormonal en enfermedad avanzada.

Los resultados de supervivencia global de los que se disponen son de Septiembre de 2011 con un total de 47 exitus: 16 pacientes del grupo con everolimus+tamoxifeno y 32 del grupo con tamoxifeno solo.

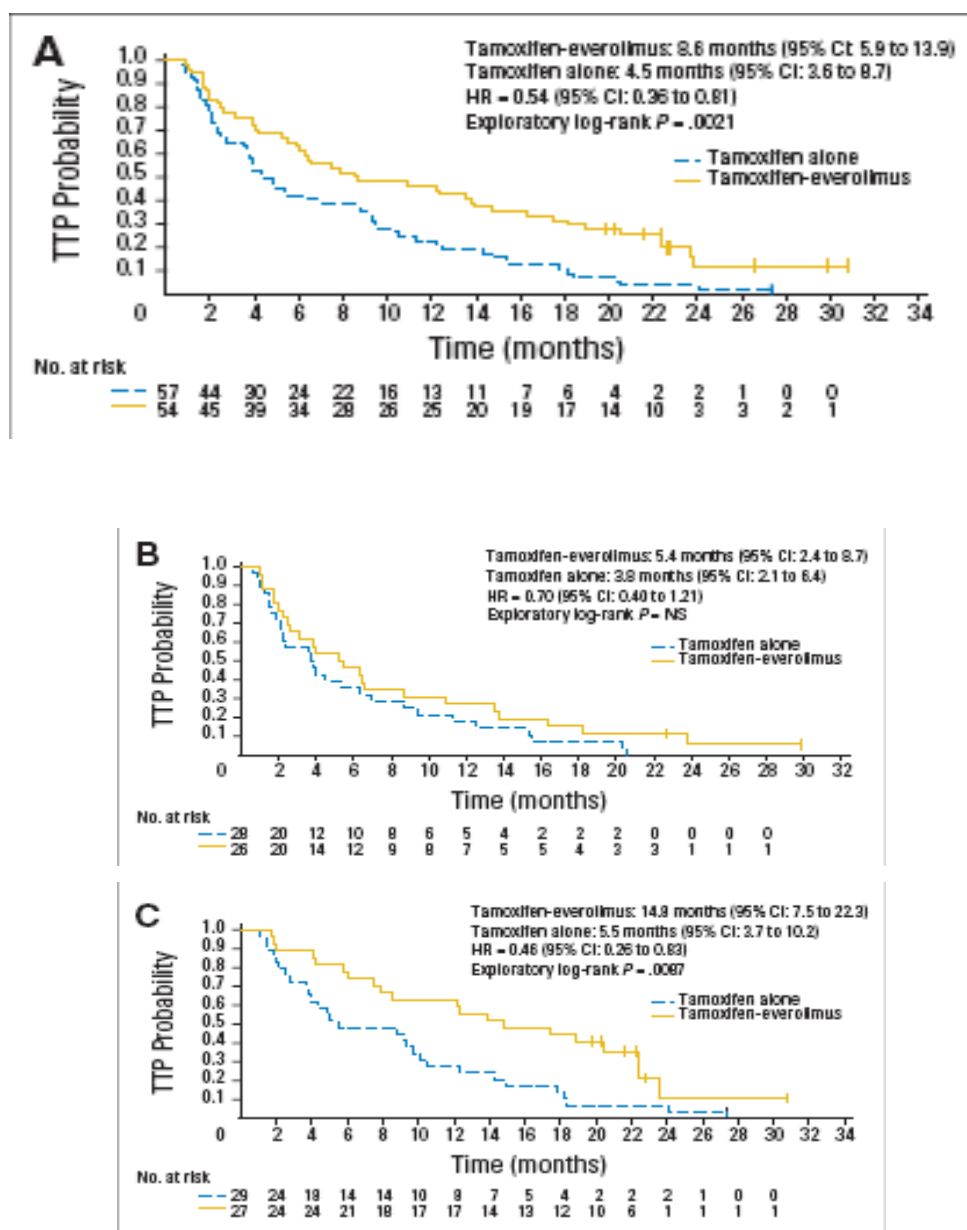


Figura 1. Tiempo hasta progresión (TTP) en el análisis por intención de tratar para todos los pacientes (A), para los que presentan resistencia hormonal primaria (B) y secundaria (C)

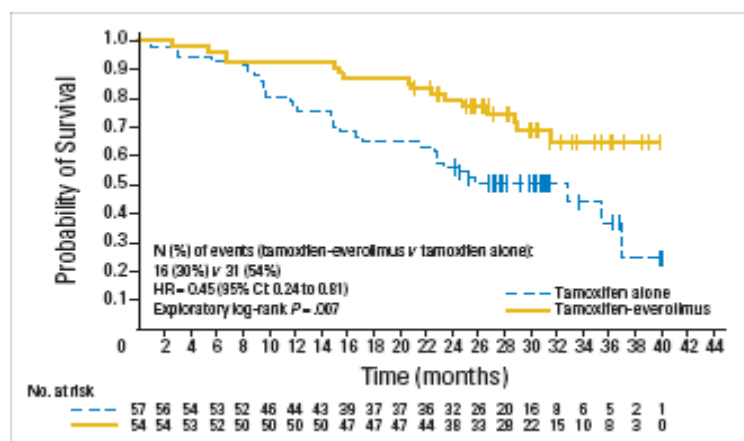


Figura 2. Supervivencia global por ITT para todos los pacientes de la población.

Fulvestrant vs Exemestano: EFECT y Fulvestrant 250 mg vs 500 mg: CONFIRM, fase III

Referencia: Chia, S et al. Double-Blind, Randomized Placebo COntrolled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestano After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor positive, Advance Breast Cancer: Results From EFECT. J Clin Oncol 2008;26(10):1664-70.

Breve descripción del ensayo

- Nº de pacientes: 693
- Diseño: ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo-control, multicéntrico.
- Tratamiento grupo activo fulvestrant 500 mg i.m. en el día 1, 250 mg i.m. en los días 14 y 28 y cada 28 días; y tratamiento grupo activo 2 exemestano 25 mg o placebo vo diariamente.
- Criterios de inclusión: mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que han recaído durante el tratamiento adyuvante con AI no esteroideos o seis meses después de finalizarlo, o aquellas con enfermedad avanzada que han progresado durante el tratamiento con AI no esteroideos, con receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterógeno), ECOG ≤ 2
- Criterios de exclusión: exposición previa a fulvestrant o exemestano, historia de diátesis hemorrágica o necesidad de anticoagulación a largo plazo.
- Pérdidas: 7 abandono por efectos adversos en el brazo de fulvestrant y 9 en el del exemestano
- Tipo de análisis: ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Fulvestrant (N=351)	Exemestano (N=342)	RAR (IC95%)	p	HR (IC 95%)
Resultado principal					
-Tiempo hasta progresión (TTP)	3,7 meses	3,7 meses		0,65	0,93 (0,819-1,133)
- Supervivencia libre de progresión ajustada por covariables predefinidas				0,70	0,968 (0,822-1,141)
Variable evaluada en el estudio	Fulvestrant (N=351)	Exemestano (N=342)	RAR (IC95%)	p	Odds ratio OR (IC 95%)
Resultados secundarios de interés					
- Tasa de respuesta objetiva (OR: pacientes con RC o RP)	7,4%	6,7%		0,736	1,12 (0,578-2,186)
- Tasa de beneficio clínico (CBR) pacientes con RC, RP o SD al menos durante 24 semanas.	32,2%	31,5%		0,853	1,03 (0,72-1,487)

Referencia: Di Leo A et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advance Breast Cancer. J clin Oncol 2010; 28(30):4594-4600.

Breve descripción del ensayo

- Nº de pacientes: 736
- Diseño: ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego controlado, multicéntrico de grupos paralelos
- Dos brazos de tratamiento: un brazo de fulvestrant 500mg (500 mg intramuscular el día 0, seguido de 500 mg los días 14 y 28 y posteriormente cada 28 días) o fulvestrant 250 mg (250 mg intramuscular el día 0, seguido de 250 mg los días 14 y 28 y posteriormente cada 28 días).
- Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores estrogénicos positivos que hubiesen recaído a un tratamiento endocrino previo. Se incluyeron los pacientes con recaída durante la terapia de adyuvancia o en el primer año tras finalizarla; aquellos que sufrieron la recaída más allá de 12 meses tras la finalización del tratamiento o los que presentaron una enfermedad avanzada de novo requerían haber recibido un antiestrógeno o un inhibidor de la aromatasa como tratamiento de primera línea para ser incluidos.
- Criterios de exclusión: más de una línea de quimioterapia o terapia endocrina previa para la enfermedad avanzada.
- Tipo de análisis: ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	500 mg (N=362)	250 mg (N=374)	RAR (IC95%)	p	Riesgo relativo HR (IC 95%)
Resultado principal					
- SLP	6,5 meses	5,5 meses		0,006	0,80 (0,68-0,94)
- SLP ajustada por covariables predefinidas				0,003	0,78 (0,67-0,92)
Variable evaluada en el estudio	500 mg N (362)	250 mg N (374)	RAR (IC95%)	p	Odds ratio OR (IC 95%)
Resultados secundarios de interés					
-Tasa de respuesta objetiva	9,1%	10,2%		0,795	0,94 (0,57-1,55)
- Tasa de beneficio clínico	45,6%	39,6%		0,100	1,28 (0,95-1,71)

▪ Respuesta completa ▪ Respuesta parcial ▪ EE > 24 sem ▪	1,1% 8% 36,5%	0,3% 9,9% 29,4%			
Variable evaluada en el estudio	500 mg N (362)	250 mg N (374)	RAR (IC95%)	p	Riesgo relativo HR (IC 95%)
Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia global	25,1 meses	22,8 meses		0,091	0,84 (0,69-1,03)

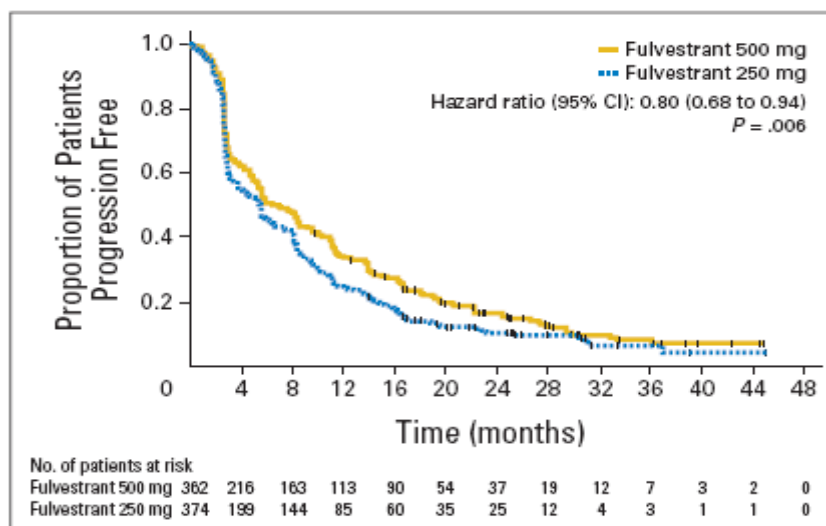


Figura 1. Supervivencia libre de progresión

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Exemestano + EVEROLIMUS vs Exemestano

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La evaluación central por comité independiente sirve para confirmar la validez de la diferencia de SLP obtenida, pero la mediana (10,6 meses) puede ser una sobreestimación debida a la censura de los pacientes considerados como progresión a nivel local y no confirmados por el comité independiente; estos pacientes ya habían cambiado de tratamiento antineoplásico.

Los resultados de la curva de supervivencia de Kaplan-meier más allá de la semana 36, deben ser interpretados con precaución debido al pequeño número de pacientes y la falta de seguimiento adecuado.

Los pacientes tenían que haber fracasado al tratamiento con AI no esteroideos, pero no tiene por qué ser el tratamiento previo a la inclusión del ensayo, siendo el 74% de los pacientes los que fueron tratados en la terapia previa con AI. La mediana de terapias previas fue de 3 y consistieron en AI no esteroideos (100%), tamoxifeno (48%), fulvestrant (16%) y quimioterapia (68%). El 84% de las pacientes tenían enfermedad sensible a la terapia endocrina.

Exemestano es uno de los comparadores estándar en esta línea de tratamiento. Exemestano ha demostrado resultados equivalentes a Fulvestrant 250 mg en el ensayo EFECT; sin embargo, este ensayo contaba con un 70% de pacientes con resistencia primaria a la terapia endocrina, por lo que se hace difícil extraer conclusiones definitivas de la comparación de estos agentes. Además, la dosis superior de Fulvestrant (500 mg) ha demostrado una mejora de la SLP significativa respecto a Fulvestrant 250 mg en el ensayo CONFIRM y podría ser una terapia de base más adecuada.

Relevancia clínica de los resultados:

El valor de HR obtenido en ambas evaluaciones es inferior al predefinido como significativo (0,75), por lo que, la diferencia obtenida se considera como significativa y el resultado del ensayo como positivo.

La variable principal, supervivencia libre de progresión, es una variable primaria válida para evaluar la eficacia de un tratamiento oncológico en Ca de mama avanzado, siempre que la SG sea recogida como variable secundaria. La supervivencia global, sería la variable más adecuada y de mayor peso, y en este ensayo fue considerada variable secundaria; los resultados se conocerán en diciembre 2013.

Tamoxifeno + EVEROLIMUS vs Tamoxifeno: GINECO, fase II.

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

Es un ensayo clínico bien diseñado metodológicamente, que presenta una clara de definición de los objetivos, similitud de las características basales de ambos grupo (excepto un mejor ECOG en el grupo del everolimus + tamoxifeno) y un análisis por intención de tratar. Sin embargo, el presentar un diseño abierto limita la validez interna del ensayo.

En la literatura, se ha establecido una relación entre la resistencia al tratamiento hormonal y la sobreactivación de la vía PI3K/AKT/mTOR. En el análisis de subgrupos, el everolimus fue más beneficioso para los pacientes con resistencia secundaria, con una reducción del riesgo de progresión del 54% (HR=0.46, p=0.008). En cambio, los pacientes con resistencia primaria se beneficiaron de una disminución del riesgo menor (HR=0,70, p=1,21). Este resultado sugiere, que esta vía de señalización parece no jugar un papel crítico en la mediación de la resistencia primaria.

Tratamiento previo al ensayo: podían haber recibido tratamiento previo en adyuvancia o metastásico en primera línea con quimioterapia, o en adyuvancia con tamoxifeno. No se recoge el número de líneas de tratamiento previas a la inclusión del ensayo ni los medicamentos utilizados. Sólo se detalla que el 41% de los pacientes recibió tratamiento con IA en adyuvancia frente a un 67% que lo recibió en primera línea de tratamiento metastásico.

Relevancia clínica de los resultados

Los valores de TTP global son de 8,6 vs. 4,5 meses [HR: 0,54 (0,36-0,81)] a favor de la combinación. En el análisis de subgrupos, la combinación fue más beneficiosa para los pacientes con resistencia secundaria, con una reducción del riesgo instantáneo de progresión del 54%(HR=0.46, p=0.008), no siendo significativa para los que presentaban una resistencia primaria (HR=0,70, p=1,21). La diferencia entre resistencia primaria o secundaria radica en si la recaída o progresión se ha producido antes o después de los 6 meses de tratamiento adyuvante o metastásico

Mediana de la OS para el tratamiento combinado no se alcanzó, pero se obtuvo una reducción del riesgo del 55% a favor de la combinación.

En el estudio BOLERO-2 se consideraba refractariedad al tratamiento si se progresaba o recaía durante los 12 meses después de finalizar el tratamiento adyuvante o un mes después de finalizar el tratamiento metastásico. Por tanto, incluirían en una única variable la resistencia primaria y secundaria, diferenciada en el ensayo GINECO, y no podríamos saber si los resultados en TTP conseguidos en GINECO para la resistencia secundaria son exclusivamente debidas al azar por tener un número tan reducido de pacientes.

Fulvestrant vs Exemestano: EFACT y Fulvestrant 250 mg vs 500 mg: CONFIRM, fase III

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: EFACT

EFACT es un ensayo clínico bien diseñado metodológicamente, con una clara definición de los objetivos, similitud de las características basales de ambos grupo excepto en la cohorte de fulvestrant que presenta un mayor número, aunque ligero, de mujeres con ambos receptores

hormonales positivos (67,5%), frente a la cohorte de exemestano (56,4%). El análisis se realizó por intención de tratar. Con respecto a la población, ambos ensayos (BOLERO-2 y EFACT) resultan muy parecidos. Entre un 80-90% de enfermedad metastásica, 2-3 líneas de tratamiento previo, edad, número de pacientes...

La variable principal, supervivencia libre de progresión, es una variable válida para evaluar la eficacia del tratamiento. La supervivencia global, que sería la variable más adecuada y de mayor peso no ha sido analizada, ya que en el momento del análisis de los datos sólo habían fallecido el 34% de los pacientes.

En los resultados obtenidos se observa una eficacia igual para ambos. Más del 60% de los pacientes fueron identificados por el oncólogo como "pacientes sensibles a Als", pero esto nunca fue confirmado. De estos pacientes, aproximadamente el 70% sufrió progresión antes de los 6 meses de tratamiento con el fármaco de estudio, lo que podría indicar que la mayoría (más de 2 tercios) de los pacientes incluidos en el estudio no eran realmente sensibles a Als, lo que ha podido contribuir a una eficacia clínica menor de lo esperado. En un análisis retrospectivo del TTP se vio que las curvas se separaban en los pacientes sensibles favoreciendo a Fulvestrant, aunque de manera no significativa por el escaso número de pacientes.

Los pacientes tenían que haber fracasado al tratamiento con AI no esteroideo. El 60% de las pacientes han sido sometidas a dos o más líneas de tratamiento hormonal previo al fármaco del ensayo. No se especifican los fármacos que se utilizaron en los tratamientos previos. Sólo un 10% de las pacientes recibieron en sus tratamientos previos terapia adyuvante con Als. El 90% de las pacientes presentaban enfermedad metastásica.

En conclusión, EFACT ha demostrado actividad clínica para ambos brazos de tratamiento con una significativa proporción de pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos tras progresión con Als no esteroideos. Ambos fármacos son bien tolerados con una incidencia similar de reacciones adversas. Los resultados en términos de resistencia del BOLERO-2 no podrían compararse con los del ensayo EFACT.

Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios. CONFIRM

El ensayo CONFIRM no presenta limitaciones en la validez interna. El resultado de la variable principal, la supervivencia libre de enfermedad (PFS), fue significativamente mayor para el brazo de fulvestrant 500 mg que para el de 250 mg [HR: 0,80 (0,68-0,94)].

En el análisis de subgrupos se observó, que los resultados obtenidos para el aumento de la PFS parece ser consistente en los subgrupos estudiados. No se recoge el número de líneas de tratamiento previo a la inclusión del ensayo, ni los medicamentos utilizados. El 98% de las pacientes presentan enfermedad metastásica.

Se concluye por tanto, que fulvestrant 500 mg produce un incremento de la PFS estadísticamente significativo y no supuso un incremento de la toxicidad, lo que se traduce en un aumento del ratio beneficio riesgo comparado con fulvestrant 250 mg. La mejora de esta supervivencia libre de progresión parece ser como consecuencia de un modesto aumento en la tasa de estabilización de la enfermedad, y de una sustancial prolongación de la duración de esta estabilización. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global.

Si deseamos realizar una comparación indirecta entre la combinación de exemestano + everolimus y la dosis de 500 mg de fulvestrant empleada en el ensayo CONFIRM, ésta deberá quedar limitada al subgrupo de pacientes que dentro del ensayo BOLERO-2 recibió una única línea de tratamiento previo (Piccart). Estos datos han sido presentados recientemente y se demuestra una SLP mayor de 8,05 meses.

Fulvestrant también se ensayará próximamente en tratamiento combinado con everolimus en el estudio PrECOG de fase II.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**5.4 Evaluación de fuentes secundarias****Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-9.**

La segunda línea de tratamiento y siguientes pueden incluir (si no se han utilizado previamente) tamoxifeno, IA (esteroideo o no esteroideo), fulvestrant, megestrol y andrógenos. No se pueden realizar recomendaciones específicas sobre la cascada de tratamiento endocrino, ni sobre la mejor opción tras progresión a IA en 1ª línea.

La evidencia reciente sugiere que la adición de la m-TOR everolimus inhibidor, ya sea a un esteroide AI o tamoxifeno, puede mejorar el resultado, en comparación con la terapia endocrina solo, en los pacientes que progresen durante o después del tratamiento con IA. Se requiere investigación adicional para identificar claramente aquellos pacientes que podrían beneficiarse de este enfoque. Recomiendan hasta 3 líneas de tratamiento endocrino antes de recurrir a la QT, salvo que las circunstancias clínicas del paciente lo aconsejen

NCCN Breast Cancer Guidelines Version 3.2012

Únicamente indica que se puede considerar la adición de Everolimus al tratamiento con exemestano en pacientes que cumplan los criterios de inclusión del ensayo BOLERO-2 sin posicionar este tratamiento respecto al resto de alternativas disponibles.

Indica que se han realizado 2 ensayos aleatorizados en los que se combina un inhibidor de m-TOR con un inhibidor de aromatasa. En un ensayo fase III en mujeres post-menopáusicas con Ca de mama avanzado y receptores hormonales positivos sin tratamiento endocrino previo se comparó letrozol con la combinación letrozol + temsirolimus sin que se detectaran diferencias significativas en la SLP. En el ensayo BOLERO-2 por el contrario sí se obtuvieron beneficios significativos en la SLP en la combinación de exemestano + everolimus respecto al exemestano en monoterapia (2,8 m vs 6,9 m; HR: 0,43, IC95% 0,35 a 0,54). Las razones de las diferencias en el resultado de estos 2 ensayos son inciertas, pero pueden estar relacionadas con las características de los pacientes incluidos y la utilización de terapia endocrina previa.

Cardoso F, Bischoff J, Brain E et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treat Rev. 2012 Jul 25

Los resultados de los estudios realizados sugieren que la adición de un mTOR a la terapia endocrina es capaz de revertir la resistencia endocrina secundaria. Sin embargo, sigue sin aclararse si esta estrategia puede ser también eficaz para la resistencia endocrina primaria y se necesita investigación adicional.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)****Exemestano + EVEROLIMUS vs Exemestano**

Efectos adversos (%)	Everolimus+exemestano N (485)			Exemestano+placebo N (239)		
	Incidencia	Grado 3	Grado 4	Incidencia	Grado 3	Grado 4
Estomatitis	56	8	0	11	1	0
Rash	36	1	0	6	0	0
Fatiga	33	3	<1	26	1	0

Diarrea	30	2	<1	16	1	0
Disminucion apetito	29	1	0	10	0	0
Nauseas	27	<1	<1	27	1	0
Tos	22	1	0	11	0	0
Disgeusia	21	<1	0	5	0	0
Dolor de cabeza	19	<1	0	13	0	0
Disminución de peso	19	1	0	5	0	0
Disnea	18	4	0	9	1	<1
Altralgia	16	1	0	16	0	0
Anemia	16	5	1	4	<1	<1

Efectos adversos serios fueron 23% de pacientes en el grupo combinado y 12% del grupo de exemestano solo. Un mayor porcentaje de pacientes discontinuó everolimus en el grupo combinado que en el de placebo por los efectos adversos (19% vs 4%) y por retirada del consentimiento (5% vs 2%).

En el grupo de tratamiento combinado 7 muertes fueron atribuidas a efectos adversos (1%), y fueron comunicadas durante el tratamiento o 28 días tras concluir el tratamiento, dos muertes por sepsis, una por neumonía, una por hemorragia tumoral, una por accidente cerebrovascular, otra por fallo renal y un suicidio. En el grupo de exemestano solo se dió una muerte por neumonía durante el tratamiento.

El tiempo de deterioro de ECOG y tiempo de deterioro de calidad de vida no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (en el estudio no se muestran los resultados).

Tamoxifeno + EVEROLIMUS vs Tamoxifeno: GINECO, fase II.

Referencia: Bachelot J et al. Randomized phase II trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO study. J Clin Oncol 2012;30(22):2718-24

Resultados de seguridad

Efectos adversos	Everolimus + Tamoxifeno N (54)				Tamoxifeno N (57)			
	Cualquier grado		Grado 3-4		Cualquier grado		Grado 3-4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
No hematológicos								
Dolor	44	82	5	9	49	86	10	18
Fatiga	39	72	3	6	30	53	6	11
Náuseas	19	35	2	4	20	35	0	0
Estomatitis	30	56	6	11	4	7	0	0
Anorexia	23	43	4	7	10	18	2	4
Sofocos	12	22	0	0	19	33	0	0
Infección	19	35	4	7	11	19	3	5
Hematológicos								
Disminución Hemoglobina	37	69	1	2	20	35	2	4
Disminución recuento leucocitos	29	54	1	2	10	18	0	0
Disminución recuento linfocitos	26	48	1	2	12	21	2	4
Polimorfonucleares	26	48	1	2	11	19	3	5

La incidencia total de reacciones graves fue de un 32% en cada grupo. El porcentaje de reacciones adversas no hematológicas grado 3-4 en ambos grupos fue similar ($p=0,2$), mientras que las hematológicas se produjeron con mayor frecuencia en el grupo del everolimus asociado a tamoxifeno. Relacionado con estas reacciones adversas, 11 pacientes del grupo everolimus + tamoxifeno redujeron la dosis de everolimus y tres de ellos finalmente tuvieron que abandonar el tratamiento con everolimus.

Los efectos adversos que produjeron la discontinuación del tratamiento fueron trombosis venosa, embolismo pulmonar y astenia en el grupo del tamoxifeno y, trombosis venosa, insuficiencia renal aguda, fallo cardíaco y riesgo de hemorragia en la combinación de ambos fármacos.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No procede

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. En un 12% de pacientes tratados con everolimus se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial).

Insuficiencia renal

En pacientes tratados con everolimus se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace fatal. La función renal de los pacientes debe controlarse.

Insuficiencia hepática

No deberá utilizarse everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
Presentaciones	Tamoxifeno 20 mg	Exemestano 25 mg	Fulvestrant 250 mg	Everolimus 10 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	0,11 €	2,15 €	377,10 €	114, 4 €
Posología	40 mg/día	25 mg/día	500 mg/mes (1 ^{er} mes/15d)	10 mg/d
Coste día	0,22 €	2,15 €	24,73 €	109,9 €*
Coste tratamiento / año	80,36 €	785,29 €	9.786,83 €	40.097.56 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	---	704.93 €	9706.47 €	40.017,20 €

* Deducción obligatoria del 4% (medicamento huérfano)

Cálculo del tratamiento con fulvestrant:

Coste día: (377,10 * 2) / 30,5 días = 24,73 €

Coste año: (24,73 * 365,25) + 754,20 (la segunda dosis del primer mes) = 9.930,20

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)
Variables continuas

	VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
BOLERO-2	SLP	6.9 meses	2.8 meses	4.1 meses (2.7 a 5.3)	23.056 € *	5.623 € / mes SLP (4350 a 8539)
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1						
* Coste de 6.9 meses de tratamiento de everolimus						

Según los datos de eficacia del ensayo BOLERO-2 y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado libre de progresión el coste adicional estimado es de 67.476 €, aunque también es compatible con un CEI entre 52.200 y 102.468 €.

Si replicamos estos cálculos suponiendo que toda la ganancia de SLP se traducirá en SG y teniendo en cuenta una **utilidad preprogresión de 0.77** (NICE technology appraisal guidance 239, Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer):

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas						
	VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
BOLERO-2	SG	6.9 meses	2.8 meses	3.2 meses* (2.1 a 4.1)	23.056 €	7.205 € / mes VAC** (5623 a 10979)
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1						
* Ajustado por calidad de vida						
** VAC = vida ajustada por calidad						

Según los datos de eficacia extrapolados del ensayo BOLERO-2 y el coste del tratamiento, por cada AVAC el coste adicional estimado es de 86.460 €, aunque también es compatible con un CEI entre 67.480 y 131.748 €.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Análisis de sensibilidad Coste Eficacia Incremental (CEI Coste por ALP)			
Variable	Rango de variación	CEI mín	CEI máx
Coste del fármaco	-25% a -50%	33.738 €	50.607 €
Beneficio SLP comité independiente	6,5 meses (10.6 meses de tto)	65.388 €	

Utilizando como caso base el coste por ALP de 67.476 €

En España el criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido. En la mayoría de estudios publicados en nuestro país los autores recomiendan la adopción de la intervención cuando dicha cifra está por debajo de 30.000 euros /AVAC. Por encima de este umbral no existe consenso, aceptándose la consideración de nuevos fármacos en el rango de 30.000 a 50.000€ / AVAC en nuestro medio.

En UK, el NICE considera que por encima de los 35.000 €/AVAC se realiza un uso no eficiente de los recursos del SNS, y existe menor probabilidad de recomendación de la tecnología.

Criterios End of Life

NICE acepta un umbral superior (50.000 a 60.000 €/AVAC) al resto de tecnologías en determinados fármacos oncológicos que cumplen Criterios EoL de prolongación de la supervivencia al final de la vida, sin embargo consideramos que everolimus no cumple con estos criterios:

- **Esperanza de vida de los pacientes a tratar < 24 meses. No cumple**
No se han publicado aún los resultados de supervivencia global de estos pacientes y en ensayos similares la SG global ha sido superior a 24 meses (Ej: Tamoxifeno en el

ensayo TAMRAD SG = 32 meses y en el grupo de Everolimus + Tamoxifeno la SG mediana no había sido alcanzada)

- **Aumento de la supervivencia > 3 meses. Podría cumplir**
A falta de la publicación de los resultados de SG.
- **Inexistencia de tratamientos alternativos. Podría cumplir**
A falta de conocer los resultados de Fulvestrant 500 mg vs Everolimus + Fulvestrant.
- **Grupo de pacientes a tratar reducido (< 7.000 pacientes/año). No cumple.**
Para el cálculo de este criterio NICE especifica que deben tenerse en cuenta todos los pacientes candidatos a ser tratados con Everolimus y no solo los incluidos en la indicación objeto de estudio.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No procede.

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

ESCENARIO 1

Según el dossier entregado por AstraZeneca UK Ltd para la evaluación de Fulvestrant 500 mg por el NICE y asumiendo que la población que recibiría tratamiento con everolimus + exemestano es similar a la población candidata a recibir Fulvestrant en 2ª línea tendríamos un volumen de pacientes global de **40 candidatos/millón de habitantes y año**. En este mismo documento se estima que hasta un 8.5% de los pacientes recibirían el nuevo fármaco tras los 5 años de uso:

Población Andalucía: 8 millones de habitantes
Candidatos: $40 * 8 = 360$ pacientes
Proporción de pacientes que recibe el nuevo fármaco: 8.5%
Pacientes tratados con everolimus/año: 31
Coste incremental de everolimus: 23.056 €

Impacto presupuestario ANDALUCÍA: 714.736 € / año

ESCENARIO 2

Según el informe de London Cancer News Drugs Group y asumiendo que la población de Andalucía es similar a la población en UK tendríamos un volumen de pacientes global de **24 candidatos/millón de habitantes y año**:

Población Andalucía: 8 millones de habitantes
Candidatos: $24 * 8 = 192$ pacientes
Pacientes tratados con everolimus/año: 192
Coste incremental de everolimus: 23.056 €

Impacto presupuestario ANDALUCÍA: 4.426.752 € / año

ESCENARIO 3

Según los datos obtenidos de la publicación Xie J. et al Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in the United States. J Med Econ. 2012 Dec 5. tendríamos un volumen de pacientes global de 72 a 159 candidatos/millón de habitantes y año, según se trate de la 1ª o la 2ª opción de tratamiento tras el fracaso de los IA no esteroideos respectivamente.

Población Andalucía: 8 millones de habitantes

Candidatos: $(72 \text{ a } 159) * 8 = 576 \text{ a } 1272$ pacientes

Proporción de pacientes que recibe el nuevo fármaco: 10 %

Pacientes tratados con everolimus/año: 58 a 128

Coste incremental de everolimus: 23.056 €

Impacto presupuestario ANDALUCÍA: 1.337.248 a 2.951.168 € / año

8.- AREA DE CONCLUSIONES.**8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

Everolimus añadido a exemestano ha demostrado eficacia en el incremento en la mediana de la supervivencia libre de progresión (aproximadamente 4 m) frente a exemestano más placebo y un HR inferior a 0.5. La población del ensayo incluye fundamentalmente mujeres con enfermedad avanzada (más de la mitad con afectación visceral) que han recibido varias líneas de tratamiento (>80% habían recibido 2 ó 3 líneas previas). Aunque los resultados de la actualización del BOLERO-2 a los 18 meses de seguimiento confirman la mejora de la SLP, los resultados de supervivencia global no se conocerán hasta diciembre 2013.

La terapia endocrina de base utilizada en el ensayo BOLERO-2 (exemestano) es una alternativa de tratamiento adecuada en este grupo de pacientes (2ª o 3ª línea de terapia endocrina). Exemestano ha demostrado resultados equivalentes a fulvestrant 250 mg en el ensayo EFECT, sin embargo, este ensayo contaba con un 70% de pacientes con resistencia primaria a la terapia endocrina, por lo que se hace difícil extraer conclusiones definitivas de la comparación de estos agentes. Además, la dosis superior de fulvestrant (500 mg) ha demostrado una mejora de la SLP significativa respecto a fulvestrant 250 mg en el ensayo CONFIRM. Fulvestrant 500 mg podría ser una terapia de base más adecuada.

No existe un comparador claro para el tratamiento con everolimus + exemestano. Las guías de práctica clínica no posicionan todavía las combinaciones con everolimus. Los resultados de ambos estudios con everolimus parecen indicar que el resultado de TTP/SLP es independiente del tratamiento hormonal asociado o de la terapia anterior a la inclusión en el ensayo. No hay datos comparativos de everolimus + exemestano con quimioterapia, que es el tratamiento de elección para los pacientes con un curso agresivo de la enfermedad caracterizada por la enfermedad visceral sintomática. Por tanto, everolimus solo debería considerarse en pacientes sin enfermedad visceral sintomática, con el fin de evitar la posibilidad de infratratamiento.

El beneficio del tratamiento con everolimus en el ensayo TAMRAD fue mayor entre los pacientes con resistencia endocrina secundaria (SLP = 17.4 vs 5 meses; HR = 0,38), que entre los que presentaban resistencia endocrina primaria (HR = 0,74). En el ensayo BOLERO-2 no se observaron diferencias en función de esta covariable, pero el 84% de la población presentaba resistencia endocrina secundaria, por lo que el análisis de subgrupos resulta poco informativo. A falta de los resultados de un ensayo clínico en marcha para dilucidar el efecto según el tipo de resistencia endocrina, se podrían considerar los pacientes con resistencia endocrina secundaria como un subgrupo de mayor beneficio terapéutico.

En cuanto a seguridad, en el estudio BOLERO-2, en el grupo de tratamiento combinado observó un 10% más de efectos adversos graves (grado 3-4). Se dieron siete muertes (1%), y solo una en el grupo control (<1%); además, everolimus presenta actividad inmunosupresora,

por lo que los pacientes son más susceptibles de padecer infecciones por patógenos oportunistas y neumonitis no infecciosa, por lo que es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes.

Evaluación económica

Everolimus más exemestano presenta un coste por ALP (año de vida libre de progresión) de 67.476 €, (estimado entre 52.200 y 102.468 €) y, si se confirma el beneficio de SG con una magnitud similar al de la SLP, el coste por AVAC estaría por encima de los 85.000 €, (estimado entre 67.480 y 131.748 €). Puesto que everolimus no cumple los criterios End of Life, la inclusión de este fármaco no sería considerada coste-efectiva, según las referencias internacionales más utilizadas. En el análisis de sensibilidad realizado, el precio del medicamento sería el factor clave: una reducción del 25-50 % en el precio del fármaco lo situaría cercano al umbral de coste-efectividad habitualmente considerado en nuestro medio; los resultados de SLP y SG finales podrían modificar esta estimación notablemente. El impacto presupuestario en Andalucía sería de entre 700.000 y 4.000.000 € / año, según la población finalmente tratada.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT por ausencia de algunos requisitos básicos.

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.

A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.

B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital

X C-1.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT*

C-2.- El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la *relación coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas

D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

E.- SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- European Medicines Agency [Sede Web]. London: The Agency; 2009 [actualizado 07/08/2012; acceso 14-09-2012] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Afinitor®. EPAR Summary of Product Characteristics. Variation. EMEA/H/C/001038/II/0020. [consultado el 19-09-2012]
- 2- European Medicines Agency [Sede Web]. London: The Agency; 2009 [actualizado 07/08/2012; acceso 14-09-2012] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Afinitor®. Everolimus. Resumen del EPAR para el público general. EMA/452112/2012. [consultado el 19-09-2012]
- 3- U.S. Food and Drug Administration [sede Web]. Silver Spring: U.S. Department of Health & Human Services; 2012 [acceso 14 de septiembre de 2012]. Everolimus. Labeling Revision [consultado el 19-09-2012]
- 4- Micromedex 2.0 [sede Web]. Colorado: Thomson Reuters (healcare) 1974-2012. [acceso 19 de septiembre de 2012]. Everolimus. DRUGDEX® System. [consultado el 19-09-2012]
- 5- Villarreal-Garza C, Cortes J, Andre F and Verma S. mTOR inhibitors in the management of hormone receptor-positive breast cancer: the latest evidence and future directions. Ann Oncol 2012 May 2. [Epub ahead of print]
- 6- Barnett CM. Everolimus: targeted therapy on the horizon for the treatment of breast cancer. Pharmacotherapy 2012; 32(4): 383-96. 674.988
- 7- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(6): 520-9.
- 8- Di Leo A et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advance Breast Cancer. J clin Oncol 2010;28(30):4594-4600.
- 9- Chia, S et al. Double-Blind, Randomized Placebo COntrolled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestano After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor_positive, Advance Breast Cancer: Results From Efect. J Clin Oncol 2008;26(10):1664-70.
- 10- Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol 2012; 30(22): 2718-24.
- 11- Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S PK, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Hortobagyi GN, Melichar B, Petrakova K, Arena F, Xu C, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Lebwohl D, Campone M, Baselga J, . Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol.2012;30(suppl; abstr 559).
- 12- Villarreal-Garza C, Cortes J, Andre F, Verma S. mTOR inhibitors in the management of hormone receptor-positive breast cancer: the latest evidence and future directions. Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2526-35
- 13- Barrios C, Forbes JF, Jonat W, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? Ann Oncol. 2012 Jun;23(6):1378-86
- 14- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer v.1.: National Comprehensive Cancer Network.2012.
- 15- Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30

16- London cancer news drugs group rapid review (LNDG). Everolimus plus exemestane for second-line endocrine treatment of oestrogen receptor positive metastatic breast cancer. August 2012

17- Xie J, Diener M, De G, Yang H, Wu EQ, Namjoshi M. Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in the United States. J Med Econ.2012 Dec 5

18- NICE. Appraising life-extending, end of life treatments

19- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/13

Decisión adoptada por el Comité: **C-1.** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT:**

Se reevaluará cuando se tengan los resultados completos del ensayo clínico y se tengan datos actualizados de su precio tras la nueva indicación.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Roberto Marín Gil, Patricia Miranda Romero y Vanessa Domínguez Leñero
Diciembre 2012

ANEXO APARTADO 5.2.b**Referencia del ensayo evaluado:**

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1	PUNTUACIÓN
ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3	SI/NO	JUSTIFICAR
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	Aunque también se deberían hacer ensayos con fulvestrant y tamoxifeno.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Pero la estimación de los resultados de la curva de supervivencia debe ser interpretada con precaución en la semana 3 por el pequeño número de pacientes.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	La variable principal adecuada sería supervivencia global. En el estudio se contempla como secundaria y los resultados todavía no son conocidos.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	no	

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
SEOM; Secretaría Científica	1) En relación al párrafo: “La supervivencia global, sería la variable más adecuada y de mayor peso, y en este ensayo fue considerada variable secundaria; los resultados se conocerán en diciembre 2013. La variable principal, supervivencia libre de progresión, es una variable válida para evaluar la eficacia de un tratamiento oncológico, aunque la variable que mejor se relaciona con la supervivencia global en Ca de mama avanzado es el THP” Debe considerarse que en el caso de las pacientes con Cáncer de Mama Metastásico, la Supervivencia Libre de Progresión es considerado un objetivo primario válido. Aunque, como es lógico, la Supervivencia Global constituiría un objetivo de más relevancia, esta se ve influenciada por la prolongada Supervivencia Post-progresión, que incluye frecuentemente numerosas líneas posteriores de tratamiento incluyendo el cruzamiento de las pacientes del brazo control a tratamiento con el fármaco experimental. La afirmación de que el THP es mejor marcador surrogado de SG que la SLP no es correcta y en el momento actual para algunos autores la SLP es considerada un adecuado marcador surrogado. Por otra parte, las autoridades regulatorias y los comités éticos admitieron como válido el objetivo primario de SLP y así debe ser evaluado el ensayo. 2) En relación al párrafo: “La terapia endocrina de base utilizada en el ensayo BOLERO-2 parece adecuada, aunque fulvestrant 500 mg muestra mejores resultados que exemestano en este grupo de pacientes.” Esta afirmación está basada en comparaciones indirectas de los ensayos BOLERO-2, CONFIRM y EFECT. No es posible la realización de este tipo de comparaciones en base a unas características poblacionales diferentes de los estudios y esta afirmación debería ser eliminada del informe. 3) En relación al estudio de costes, presenta diversas limitaciones, aunque en una primera lectura, el coste incremental parece sobreestimado en relación a la población considerada candidata a tratamiento y debería ser recalculado. 4) Existen datos más actualizados del ensayo BOLERO-2 y por tanto el informe debería considerar los datos más recientes. El informe debería ser actualizado en este aspecto.	Aceptada. Se modifica el texto Se modifica texto para matizar las limitaciones de comparaciones indirectas potenciales Rechazada. Inespecífica Rechazada. No se aceptan abstracts como fuente principal
Eva López, Directora Médica, Novartis Oncology	Entendemos que el informe se ha realizado utilizando los datos que existían en el momento, sin embargo, en la actualidad existen nuevos datos sobre eficacia obtenidos a partir de los ensayos clínicos referenciados en el informe. Así, solicitamos la actualización de las tablas y gráficos del apartado 5, ya que no recogen los últimos datos publicados de los ensayos clínicos a los que hacen referencia. En concreto, los resultados principales del estudio Bolero 2 en la columna de investigadores locales, la SLP de everolimus+exemestano fue de 7,8 versus 3,2 para el grupo únicamente de exemestano frente al 6,9 y el 2,8 respectivamente que señala el informe. Del mismo modo en la columna del comité independiente el resultado everolimus+exemestano es de 11,0 y no de 10,6 como señala el informe(1). Es importante destacar que el beneficio del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos	Rechazada. No se aceptan abstracts como fuente principal

	estudiados. Por todo ello, proponemos modificar el cuadro tal como se muestra en el anexo. En la página 8, línea 35 se cuestiona la variable principal elegida en el estudio BOLERO-2, supervivencia libre de progresión (SLP), por considerarla un marcador subrogado de supervivencia global (SG) de menor calidad que el tiempo hasta la progresión (THP). Estadísticamente el estudio más solvente que avala esta afirmación(2) tiene graves limitaciones metodológicas(3-5) por lo que se sigue considerando que la SLP es el marcador más sensible de SG(6). Desde el punto de vista conceptual, la diferencia entre la SLP y el THP es la no inclusión de muertes no relacionadas con cáncer en la contabilidad del THP lo cual produce incrementos artificiales en las medianas de supervivencia. Desde el punto de vista regulatorio ambos parámetros se aceptan como válidos en cáncer de mama pero existe una sistemática de análisis más sólida en SLP, suficiente como para que se hayan realizado recomendaciones específicas por parte de la Agencia Europea(7). No se ha emitido opiniones sobre THP desde esta Entidad. No obstante, hay que señalar que la supervivencia global (OS) fue un objetivo secundario del estudio, con tres análisis intermedios predeterminados. El tercer análisis intermedio se ha hecho en septiembre 2012 (luego de 25 meses de follow up y 282 eventos, el 39% de los pacientes) y no ha alcanzado esta vez la significación pre-establecida en el valor de la P para este análisis intermedio, ya que tendría que ser <0.0074. El análisis final de la supervivencia global (OS); objetivo secundario del estudio, está previsto a finales de 2013, una vez ocurridos los 398 eventos necesarios y como esta vez será el análisis final, tendremos el resultado definitivo. Por ello, los datos de PFS del BOLERO 2, objetivo primario, son considerados el avance más importante para los pacientes con cáncer de mama diseminado con receptor hormonal positivo, en los últimos 15 años. En el caso del ensayo BOLERO-2(8), la diferencia entre SLP y THP hubiera estado referenciada a las diferentes muertes tóxicas que se produjeron (7 en el brazo experimental y 1 en el brazo control). Es muy evidente que una vez ajustados los eventos tóxicos a la randomización 2:1, que duplica el número absoluto del brazo experimental frente al control, el impacto sobre las diferencias entre SLP y THP es despreciable. Así, los eventos tóxicos a los que se hace referencia en la sección de fuentes secundarias y se resume en la sección de conclusiones, debemos recordar que son eventos de clase (neumonitis) y que sólo aparecieron en 3 pacientes con grado 3 (8). Afortunadamente el entrenamiento adecuado con este fármaco y el manejo conservador en grados 1 y 2 permite evitar eventos de mayor intensidad tal y como se ha demostrado previamente(9). Por último, el empleo de dosis altas de everolimus en el tratamiento del cáncer provoca un efecto sobre la célula tumoral muy distinto al que se induce sobre linfocitos T cuando se emplean dosis bajas para evitar rechazos en pacientes trasplantados. Así, los datos in vitro avalan este doble efecto dependiente de dosis y es la explicación más plausible para las diferentes incidencias de infecciones oportunistas cuando comparamos la frecuencia de éstas en estudios realizados en cáncer a dosis de 10mg/ día y en pacientes trasplantados en los que se emplean dosis que oscilan entre 1.5 y 3 mg/día(10). Por tanto solicitamos que el informe tenga en cuenta estas precisiones y que no se cuestione la validez de la SLP como variable principal del estudio BOLERO-2, así como se matice en el informe los datos referidos a la seguridad teniendo en cuenta lo expuesto en esta alegación. 1. Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S PK, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Hortobagyi GN, Melichar B, Petrakova K, Arena F, Xu C, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Lebwohl D, Campone M, Baselga J, . Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstr 559). 2. Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. Br J Cancer. [Meta-Analysis]. 2005 Nov 28;93(11):1215-21.	Aceptada. Se modifica el texto
--	--	--

	3. Buyse M. Meta-analyses, use and misuse. J Clin Oncol. [Comment Letter]. 1993 Feb;11(2):382. 4. Buyse M, Carlson RW, Piedbois P. Meta-analyses of published results are unreliable. J Clin Oncol. [Comment Letter]. 1999 May;17(5):1646-7. 5. Buyse M, Piedbois P, Piedbois Y, Carlson RW. Meta-analysis: methods, strengths, and weaknesses. Oncology (Williston Park). [Review]. 2000 Mar;14(3):437-43; discussion 44, 47. 6. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol. [Review]. 2010 Jan;21(1):7-12. 7. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 rev. 3). Methodological considerations for using Progression-Free Survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. 8. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. [Clinical Trial, Phase III. Comparative Study. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Feb 9;366(6):520-9. 9. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. Am J Respir Crit Care Med. [Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Aug 1;182(3):396-403. 10. Saunders PO, Weiss J, Welschinger R, Baraz R, Bradstock KF, Bendall LJ. RAD001 (everolimus) induces dose-dependent changes to cell cycle regulation and modifies the cell cycle response to vincristine. Oncogene. 2012 Nov 5.	
Eva López, Directora Médica, Novartis Oncology	Motivo de la propuesta: Exemestano como comparador óptimo, limitación de las comparaciones indirectas Fulvestrant y Tamoxifeno. En las conclusiones del informe se cuestiona el comparador empleado en el ensayo BOLERO-2 (página 16, línea 22) fundamentado en los mejores resultados en SLP obtenidos por fulvestrant a dosis de 500 mg en el ensayo CONFIRM (página 10, líneas 7 y siguientes). Sin embargo, entendemos que esta hipótesis no es posible testarla con los datos actuales pues un criterio de exclusión del ensayo CONFIRM(1) fue haber recibido más de una línea de tratamiento previa mientras que más del 75% de las mujeres incluidas en el ensayo BOLERO-2 había recibido 2 o más líneas de tratamiento(2). Por otra parte, hay que señalar que el ensayo BOLERO-2 se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de everolimus y el inhibidor de la aromatasa esteroideo (IA) exemestano vs. la combinación de placebo y exemestano en pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+) y refractarias al tratamiento previo con un AI no esteroideo (NSAI)(2). La elección de exemestano como brazo control para el ensayo se basó en los estándares de tratamiento existentes en el momento de apertura del ensayo y datos disponibles de los ensayos clínicos en pacientes de similar perfil(3-5). Las directrices internacionales recomiendan la administración de una segunda línea de terapia hormonal en pacientes que no hayan respondido a una 1ª línea hormonal(3, 4). En el momento de la puesta en marcha del ensayo Bolero 2 (reclutamiento iniciado junio de 2009), Exemestano y fulvestrant 250 mg mensuales eran los únicos dos agentes hormonales que habían demostrado	Se modifica texto para matizar las limitaciones de comparaciones indirectas potenciales

	un beneficio en el entorno de segunda línea en pacientes que han fracasado con anterioridad a los AIs no esteroideos(6). Exemestano y fulvestrant 250 mg mensuales se compararon en un ensayo Fase III, doble ciego, controlado con placebo con 693 mujeres posmenopáusicas con ER+ cáncer de mama avanzado y que habían progresado a terapia anterior con AI no esteroideo (estudio EFFECT). Los resultados del estudio fueron que no se observaron diferencias significativas en la eficacia o seguridad(5). Por ello, varias guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con exemestano en pacientes con progresión de la enfermedad después de NSAI: Guías Alemanas AGO(6), Guías CECOG (Central European Cooperative Group)(7) y Guías NCCN(3). Por otra parte, tal y como se indica en el propio informe (página 9, líneas 32 y 33), las muestras son similares en líneas de tratamiento previas entre los ensayos BOLERO-2 y EFECT. En este sentido, el empleo del THP como variable principal en el ensayo EFECT no invalida la comparación con el ensayo BOLERO-2 donde se empleó la SLP como variable principal ya que la definición de THP que se empleó en el ensayo EFECT contabilizó como progresión las muertes sin progresión documentada cuando ésta se producía en un periodo inferior a 6 meses tras la última evaluación de eficacia(5). Por tanto debemos concluir que el comparador óptimo fue exemestano o, si realizamos una comparación indirecta no sesgada por el número de líneas previas, fulvestrant a la dosis del ensayo EFECT. Por el contrario, si deseamos realizar una comparación indirecta con la dosis de 500 mg de fulvestrant empleada en el ensayo CONFIRM, ésta deberá quedar limitada al subgrupo de pacientes que dentro del ensayo BOLERO-2 recibió una única línea de tratamiento previo. Estos datos han sido presentados recientemente y se demuestra una SLP de 8.05 meses(8). En base a ello, entendemos que la dosis de 500 mg/mes de fulvestrant, mostró solo un pequeño beneficio en PFS respecto a la dosis de 250 mg mensuales(1) y fue aprobada en 2010(9). Además de eficacia similar a la pauta de 250 mg/mes de fulvestrant, exemestano ofrece una larga historia de uso clínico, la tolerabilidad y la conveniencia de la administración oral (vs intramuscular para fulvestrant). En base a estos resultados, exemestano fue seleccionado como brazo de control y co-tratamiento en el ensayo BOLERO-2, siguiendo las recomendaciones de tratamientos descritos y con el fin de proporcionar un régimen que sea oral por completo, evitando la complejidad de la vía de administración intramuscular. Finalmente, no es posible establecer una comparación con el ensayo GINECO-2(10) pues además de ser un ensayo en fase II con un diseño polietápico para evaluar beneficio clínico y no supervivencia, el tamaño muestral obliga a una comparación ponderada donde el impacto global del brazo de tamoxifeno queda tremendamente diluido (nº tamoxifeno=57 vs nº everolimus-exemestano=54). En resumen, los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos EFECT y BOLERO-2 demuestran que el comparador óptimo y homogéneo para la combinación everolimus-exemestano es exemestano y, en su caso,	
--	--	--

	fulvestrant a dosis de 250 mg. Para realizar comparaciones con fulvestrant a dosis de 500 mg sólo se puede emplear aquel subgrupo de mujeres que recibió una única línea previa de tratamiento antes de la combinación de exemestano con everolimus pues un número mayor fue criterio de exclusión en el ensayo CONFIRM Referencias bibliográficas: 1. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol. [Clinical Trial, Phase III. Comparative Study. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. 2. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. [Clinical Trial, Phase III. Comparative Study. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Feb 9;366(6):520-9. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer v.1.: National Comprehensive Cancer Network. 2012. 4. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. [Practice Guideline]. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi25-30. 5. 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 EFACT. J Clin Oncol. [Clinical Trial, Phase III. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial]. 2008 Apr 1;26(10):1664-70. 6. Thomssen C, Harbeck N. Update 2010 of the German AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Metastatic Breast Cancer - Chapter B: Prevention, Early Detection, Lifestyle, Premalignant Lesions, DCIS, Recurrent and Metastatic Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2010;5(5):345-51. 7. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. [Consensus Development Conference. Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Nov;20(11):1771-85. 8. Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S PK, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Hortobagyi GN, Melichar B, Petrakova K, Arena F, Xu C, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Lebwohl D, Campone M, Baselga J, . Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstr 559). 9. AstraZeneca LP. Faslodex Web site. http://www.faslodex.net/about-faslodex/. Accessed January 7. 2013. 10. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. J Clin Oncol. [Clinical Trial, Phase II. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Aug 1;30(22):2718-24.	
Joaquín Palacio Martinero, Director Market Access, Novartis Oncology	Motivo de la propuesta: Consideraciones respecto al Ratio de Coste eficacia e impacto presupuestario En esta alegación defendemos la sustitución de los ratios coste-eficacia y coste utilidad que se presentan en el informe por los que se calculan en el anexo en función de dos aspectos fundamentales: en primer lugar, en el caso de patologías en las que se producen variaciones continuas del tamaño de la cohorte en tratamiento se precisa estimar la supervivencia de la cohorte en períodos de tiempo con el fin de cuantificar el tamaño de la misma en cada momento e imputar a los pacientes realmente expuesto al tratamiento su coste y, en segundo término, calcular los ratios teniendo en cuenta los	Rechazada. Se aplican las directrices del programa MADRE para el cálculo de costes

	últimos datos disponibles del estudio BOLERO-2. Por este motivo, el consumo de medicamentos debería realizarse mediante el producto de la proporción de supervivencia en cada ciclo por el coste del tratamiento y durante el número de ciclos en que se administre el tratamiento(1). En el caso del BOLERO 2, la reciente actualización(2) ofrece como resultados finales, la t mediana SLP es de 7,8 meses en el brazo de Everolimus con exemestano (EVE+EXE) y de 3,2 meses para exemestano solo (EXE), por lo tanto, la eficacia incremental es de 4,6 meses SLP. Por otra parte, el tiempo en el que la fracción de pacientes que permanecen en tratamiento, se muestra en el BOLERO 2 indicando que la mediana de duración de exposición a everolimus con exemestano fue de 14,6 y 17,4 semanas respectivamente y en la opción de exemestano, ésta fue de 12 semanas(3). En base a lo expuesto, el consumo de los recursos farmacológicos en el BOLERO 2 se estima mediante el producto del coste semanal (EVE+EXE: 768,99 y EXE: 15.03 €) por la proporción de pacientes que permanecen estables en cada ciclo. Dicho producto se repetirá a lo largo de la mediana del tiempo de exposición a cada tratamiento. En definitiva, el coste farmacológico de la opción (EVE+EXE) fue de 10.260 € y el de EXE, de 139 €, obteniéndose un coste incremental de 10.121 €. Dado que EXE se dispensa en farmacia comunitaria, su coste sería el correspondiente al PVP-IVA menos la deducción obligatoria del 4% menos el copago del paciente, obteniéndose un coste incremental de 10.160€. Por ello, el RCEI se estima en 26.403 €/AVG y asumiendo una utilidad de 0,77, al igual que realiza el informe(4), el RCUI sería de 34.290 €/AVAC. Dado que los cálculos se han efectuado a partir de un PVL-IVA de everolimus de 3.295,69 €, una vez efectuada la deducción obligatoria del 4% (al estar catalogado como medicamento huérfano) y que en breve cesará en tal categoría, aplicándose una deducción del 7,5% (PVLIVA: 3.175,53 €), el RCEI sería de 25.449 €/AVG y 33.051 €/AVAC. En función de que Everolimus cumple con los 4 criterios del programa End of Life(5), al que se suele recurrir en estos casos, la escasa diferencia sobre el umbral habitualmente utilizado en España (aunque permanece inamovible desde 2002), quedaría totalmente justificada. Además, presenta un ratio de eficiencia notablemente mejorado respecto de otros medicamentos muy reconocidos con indicación en cáncer de mama avanzado, como Transtuzumab (103.437,6 €/AVG)(6). Dado que Everolimus va dirigido a una población bien definida de pacientes, lo que supone una utilización de sólo 360 pacientes anuales, de los que el 8,5% serían tratados con el mismo en sustitución de Exemestano (74%), Fulvestrant (21%) y Tamoxifeno (5%), se estima un impacto presupuestario para Andalucía de 281.378€ (IC95%: 251.334-311.421). En el momento de aplicarse la deducción obligatoria del 7,5%, el impacto sería de 270.902€ (IC95%: 241.977-299.827). En caso de mayor incidencia, similar a la indicada por Xie et al(7), el tratamiento anual de 52-114 pacientes anuales presenta un impacto de 506.480-1.118.476 €; la deducción del 7,5% ofrecería como resultado 487.624-1.076.836 €. 1. Oliva J, Campillo C, Hidalgo A, Sanz A. Evaluación económica en oncología. Madrid: Ed. Entheos SLU; 2012. 2. Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S PK, Burris HA, Rugo HS, Gnani M, Hortobagyi GN, Melichar B, Petrakova K, Arena F, Xu C, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Lebwohl D, Campone M, Baselga J, . Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(suppl; abstr 559). 3. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. [Clinical Trial, Phase III. Comparative Study. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Feb 9;366(6):520-9. 4. Grupo GHEMA. Everolimus. Cáncer de mama avanzado. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2012. 15/12/2012. 5. NICE. Appraising life-extending, end of life treatments. 6. GENESIS. Transtuzumab. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm-T. 7. Xie J, Diener M, De G, Yang H, Wu EQ, Namjoshi M. Budget	Rechazada. No se aceptan abstracts como fuente principal Aceptada. Se aplica descuento del 4% al precio de everolimus Rechazada. Everolimus en esta indicación no cumple con los criterios End of Life
--	---	--

	impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in the United States. J Med Econ. 2012 Dec 5.	
--	--	--