

PALBOCICLIB Y RIBOCICLIB EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO O METASTÁSICO RH POSITIVO HER2 NEGATIVO

Fecha de realización: Septiembre de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento “Manual de Estructura y Funcionamiento”, y siguiendo los lineamientos establecidos en el “Manual metodológico para el desarrollo de reportes de evaluación de tecnologías sanitarias”.

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud – CONETEC. Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo. N° 05, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

www.argentina.gob.ar/salud/conetec

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N°05

Palbociclib y ribociclib en Cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo

Fecha de realización: Septiembre de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019

RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de mama afecta mayoritariamente a mujeres de entre 45 y 70 años y, de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, se estima que en nuestro país es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, con 5.600 muertes y más de 19.000 casos nuevos por año, lo cual representa el 16,8% del total de incidencia de cáncer en Argentina.

El cáncer de mama avanzado comprende tanto el localmente avanzado como el cáncer de mama metastásico. Si bien existe tratamiento, el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable con una mediana de supervivencia global estimada de dos a tres años, y una supervivencia a cinco años de sólo el 25%. La selección de la estrategia terapéutica depende tanto de la biología del tumor y de los factores clínicos, con la meta de tener un abordaje dirigido. La mayoría de los pacientes con cáncer de mama avanzado reciben tratamiento sistémico que consiste en quimioterapia, tratamiento endócrino, y/o tratamiento biológico, junto a medidas de soporte. Las metas principales del tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico son la prolongación de la supervivencia, alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida, a pesar de la toxicidad asociada con el tratamiento. Los marcadores biológicos tales como el estatus de receptor hormonal (RH), la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la carga tumoral tienen tanto valor predictivo como pronóstico y son factores importantes para seleccionar el tratamiento apropiado.

Palbociclib y ribociclib son inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6 y se emplean como terapias dirigidas para tumores RH positivo y HER2 negativo, y podrían mejorar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con este tipo de tumores.

Se concluye que en mujeres con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo pre o perimenopáusicas, y sin tratamiento previo, el ribociclib asociado con inhibidores de aromatasa mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo posmenopáusicas, también sin tratamiento previo, inhibidores de CDK 4/6 asociados a inhibidor de aromatasa podrían mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo que recibieron tratamiento previo, inhibidores

de CDK 4/6 asociados a fulvestrant mejorarían la sobrevida libre de progresión, sin un impacto claro en la sobrevida global. Sin embargo, para todas las comparaciones los inhibidores de CDK 4/6 tuvieron un aumento de los eventos adversos serios frente a sus comparadores, tendría un impacto sobre la equidad y la salud pública probablemente negativos y suponen un alto impacto presupuestario en primera línea, aunque éste sería incierto en segunda línea.

Al evaluar la evidencia disponible sobre palbociclib y ribociclib, y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que, si bien existe evidencia de alta calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería mayor para sobrevida global en mujeres pre/perimenopáusicas sin tratamiento previo y en pacientes que recibieron terapia endocrina previa; y considerable para sobrevida global y mayor para sobrevida libre de progresión en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento previo; el impacto en la equidad y en la salud pública de la incorporación de la tecnología de la tecnología serían probablemente negativos; y el impacto en el aspecto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sustentabilidad del resto de las prestaciones del sistema de salud.

Teniendo en cuenta la información disponible hasta el momento y el contexto actual la Mesa Decisora NO recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país.

Solo en caso de una reducción en el precio de la tecnología que permita garantizar la sustentabilidad del resto de las prestaciones esenciales como promoción de salud, prevención, tratamiento y rehabilitación para todos los beneficiarios del sistema de salud argentino; podría considerarse la cobertura para aquellos grupos de pacientes donde se observó una mejora en la sobrevida global de acuerdo a los estudios incluidos.

En caso de decidirse su incorporación, se recomienda la definición de guías de diagnóstico y tratamiento basadas en evidencia en las que se establezcan criterios claros de inclusión, seguimiento y finalización del tratamiento de acuerdo a la evidencia disponible.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama afecta mayoritariamente a mujeres de entre 45 y 70 años y, de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, se estima que en nuestro país es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, con 5.600 muertes y más de 19.000 casos nuevos por año, lo cual representa el 16,8% del total de incidencia de cáncer en Argentina^{1,2,3}

El cáncer de mama avanzado comprende tanto el localmente avanzado como el cáncer de mama metastásico. Si bien existe tratamiento, el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable con una mediana de sobrevida global estimada de dos a tres años, y una sobrevida a cinco años de sólo el 25%.⁴ La selección de la estrategia terapéutica depende tanto de la biología del tumor y de los factores clínicos, con la meta de tener un abordaje dirigido. La mayoría de los pacientes con cáncer de mama avanzado reciben tratamiento sistémico que consiste en quimioterapia, tratamiento endócrino, y/o tratamiento biológico, junto a medidas de soporte. Las metas principales del tratamiento

sistémico para el cáncer de mama metastásico son la prolongación de la supervivencia, alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida, a pesar de la toxicidad asociada con el tratamiento. Los marcadores biológicos tales como el estatus de receptor hormonal (RH), la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la carga tumoral tienen tanto valor predictivo como pronóstico y son factores importantes para seleccionar el tratamiento apropiado. Palbociclib y ribociclib son inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6 y se emplean como terapias dirigidas para tumores RH positivo y HER2 negativo y podrían mejorar la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con este tipo de tumores.^{4,5}

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama afecta mayoritariamente a mujeres de entre 45 y 70 años, y entre los factores de riesgo que aumentan su aparición se encuentra la edad mayor a 50 años, antecedentes personales de cáncer de mama o de enfermedad benigna de mama, tratamiento con radioterapia dirigida a la mama o el pecho, tratamiento con hormonas, menarquia precoz, edad avanzada en el momento del primer parto o nunca haber tenido hijos y mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.^{1,2} Entre otros factores se destacan el sobrepeso, el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo de alcohol en proporciones mayores a las recomendadas y las mutaciones de genes relacionados con el cáncer de mama que son más comunes en ciertos grupos étnicos.^{1,4} El cáncer de mama avanzado comprende tanto el localmente avanzado como el cáncer de mama metastásico.⁴ Si bien existe tratamiento, el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable con una mediana de supervivencia global estimada de dos a tres años y una supervivencia a cinco años de sólo el 25%.⁵

La selección de la estrategia terapéutica depende tanto de la biología del tumor y de los factores clínicos, con la meta de tener siempre un abordaje dirigido.⁴ La mayoría de las pacientes con cáncer de mama avanzado reciben tratamiento médico sistémico que consiste en quimioterapia, tratamiento endócrino, y/o tratamiento biológico, junto a medidas de soporte. Las metas principales del tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico son la prolongación de la supervivencia, alivio de los síntomas y la mejora en la calidad de vida, a pesar de la toxicidad asociada con el tratamiento. Los marcadores biológicos tales como el estatus del receptor hormonal (RH), la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la carga tumoral tienen tanto valor predictivo como pronóstico y son factores importantes para seleccionar el tratamiento apropiado. El estatus de RH y la sobreexpresión del HER2 son los predictores más importantes de respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama metastásico.^{4,5} Entre los tratamientos disponibles encontramos:

- **Terapia hormonal o endócrina:** los tumores RH positivos pueden usar hormonas para estimular su crecimiento. El objetivo de este tipo de terapia es reducir los niveles de estrógeno y progesterona en el organismo.⁴ Las opciones varían de acuerdo a si la paciente está en período premenopáusico o postmenopáusico, y a los tratamientos recibidos previamente: 1) tamoxifeno (TAM) con uso en pre y postmenopáusicas; 2) inhibidores de aromatasas (IA) en postmenopáusicas, como el anastrozol, exemestano y letrozol; 3) supresión ovárica con fármacos o cirugía; 4) fulvestrant en postmenopáusicas; y 5) otras terapias hormonales como acetato de megestrol y estradiol. El empleo de la combinación de TAM con un IA también es una opción válida.

- Quimioterapia: como la capecitabina, carboplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, epirrubicina, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, ixabepilona, vinorelbina y paclitaxel.
- Terapia dirigida: las terapias dirigidas para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo como: 1) trastuzumab, 2) pertuzumab, 3) ado-trastuzumab emtansina o T-DM1 (para pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab y quimioterapia con paclitaxel o docetaxel), 4) lapatinib. Las terapias dirigidas en cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo: palbociclib, ribociclib y everolimus.^{4,6}

El tratamiento de cáncer de mama avanzado dependerá de las características de receptores que expresa el tumor, existiendo cuatro estados según las combinaciones posibles:

- RH positivo y HER2 positivo,
- RH positivo y HER2 negativo,
- RH negativo y HER2 positivo, y
- RH negativo y HER2 negativo.

En general, la terapia endócrina es muy probable que sea beneficiosa para estos pacientes ya que presenta menor frecuencia de efectos adversos comparados con la quimioterapia citotóxica, siendo de elección de inicio.⁴ Para el caso de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, sintomática o con metástasis viscerales pueden ser candidatas a recibir una primera línea de quimioterapia, mientras que luego de cuatro a seis meses puede hacerse el cambio a terapia endócrina. Si la enfermedad progresa rápidamente luego de haber iniciado con terapia endócrina, se recomienda la quimioterapia como segunda línea de tratamiento en lugar de cambiar a otra terapia endócrina. La combinación de un IA y fulvestrant como primera línea en pacientes postmenopáusicas resultó beneficiosa comparada con el uso IA en monoterapia en pacientes que no utilizaron TAM previamente. El uso de everolimus puede ser recomendado, en adición a un IA en pacientes postmenopáusicas con progresión de enfermedad luego de IA, como también se puede utilizar la combinación de everolimus y TAM. También, para pacientes pre y perimenopáusicas éste se puede asociar a un agonista hormona liberadora de gonadotropina (LHRH, su sigla del inglés *luteinizing hormone-releasing hormone*). La secuencia óptima de agentes endócrinos luego de primera línea es incierta, ya que depende del agente que fue utilizado como (neo) adyuvancia, y las opciones disponibles incluyen IA, palbociclib con IA, TAM, palbociclib con fulvestrant, IA con everolimus, TAM con everolimus, fulvestrant, megestrol acetato y estradiol. Para las mujeres premenopáusicas la supresión ovárica combinada con otra terapia endócrina es la opción preferida^{4,6}

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres a nivel mundial, impactando en más de 1,5 millones de mujeres cada año, y siendo la principal causa de muerte entre ellas.² De acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) de Argentina, se estima que en nuestro país es la primera causa de muerte por tumores en mujeres con 5.600 muertes y con más de 19.000 casos nuevos por año, lo cual representa el 16,8% del total de incidencia de cáncer en Argentina. Argentina es el segundo país de América con más tasa de mortalidad por cáncer de mama, siendo esta tasa de 19,9 defunciones cada 100.000 mujeres y su incidencia de 71 casos por cada 100.000 mujeres.³

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Palbociclib y ribociclib son inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6. Estas cinasas se activan al unirse a las ciclinas D y desempeñan una función crucial en las vías de transducción de señales que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Los complejos ciclina D-CDK4/6 regulan la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína asociada al retinoblastoma (pRb).^{4,6}

El palbociclib (Ibrance[®]) se administra por vía oral y se comercializa en cápsulas de 75, 100 y 125mg, mientras que el ribociclib (Kisqali[®]) en comprimidos de 200mg. La dosis recomendada de palbociclib es de 125mg una vez al día por 21 días consecutivos, seguido de siete días sin tratamiento completando un ciclo de 28 días. El ribociclib se administra en 600mg una vez al día por 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento completando también un ciclo de 28 días.^{4,6}

Palbociclib se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, para el tratamiento inicial de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivos y HER2 negativo, en primera línea de tratamiento en combinación con un IA, y en segunda línea de tratamiento en combinación con fulvestrant en pacientes cuya enfermedad haya progresado a hormonoterapia.⁷⁻⁹ Sin embargo, EMA y ANMAT también aprobaron su uso en el tratamiento inicial en mujeres pre o perimenopáusicas combinado con un agonista de LHRH.^{8,9} Ribociclib posee la autorización de FDA solo en mujeres postmenopáusicas como tratamiento inicial en combinación con un IA.¹⁰ Mientras que EMA y ANMAT lo aprobaron en mujeres postmenopáusicas como tratamiento inicial en combinación con un IA o fulvestrant como terapia inicial, o en mujeres que hayan recibido terapia endocrina previa y en mujeres pre o perimenopáusicas en combinación con un agonista LHRH.^{11,12}

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario de palbociclib y ribociclib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico de receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de palbociclib/ribociclib con letrozol o letrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivos HER2 negativas y que no hayan recibido terapia previa (primera línea) para enfermedad metastásica?
- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de ribociclib con TAM o IA, o TAM o IA en pacientes pre o peri menopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivos HER2 negativas y que no recibieron terapia previa (primera línea) para enfermedad metastásica?
- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de palbociclib/ribociclib con fulvestrant o fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivos HER2 negativas y que hayan recibido terapia previa para enfermedad metastásica?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar al palbociclib/ribociclib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivos HER2 negativo a la cobertura obligatoria nacional?
- ¿Existen poblaciones o subgrupos con mayor beneficio clínico que determinan más eficiente la potencial cobertura?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

El INC publicó en 2018 una guía de recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, incluyendo inhibidores selectivos de las CDK 4/6 palbociclib y ribociclib.⁶ En la misma se efectuó una búsqueda sistemática de la evidencia disponible (con fecha de última revisión en mayo de 2018). Se decidió para la confección del presente documento, complementar con una búsqueda en las bases de datos PubMed, BRISA, CRD, Cochrane, Tripdatabase y buscadores genéricos de internet con el límite temporal de 05/2018 a 30/08/2019.

Se buscó en PubMed con la siguiente estrategia de búsqueda:

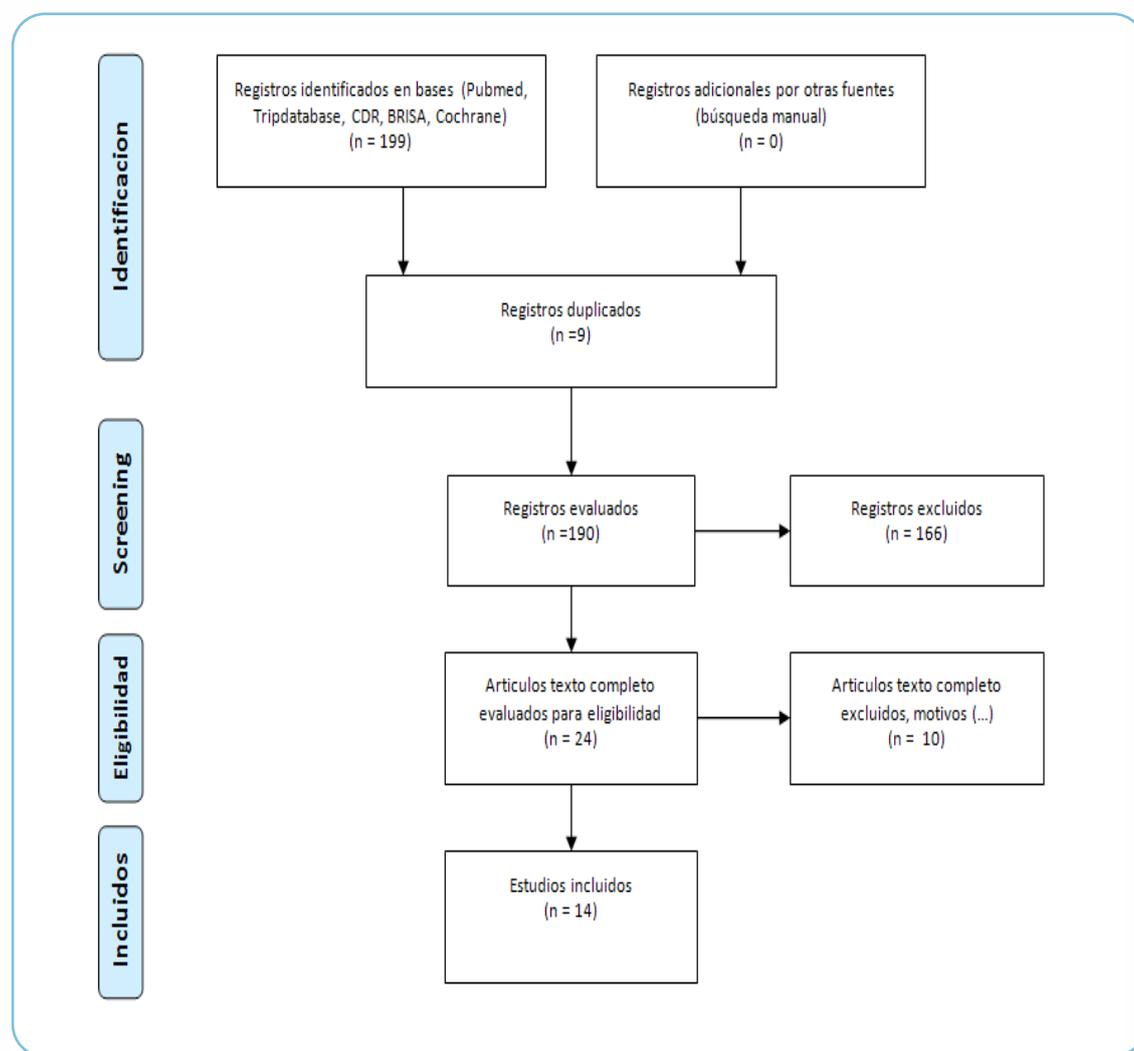
Therapy/Broad[filter] AND ((“ribociclib”[Supplementary Concept] OR “ribociclib”[All Fields]) AND (“breast neoplasms”[MeSH Terms] OR (“breast”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “breast neoplasms”[All Fields] OR (“breast”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “breast cancer”[All Fields]))

Therapy/Broad[filter] AND ((“palbociclib”[Supplementary Concept] OR “palbociclib”[All Fields]) AND (“breast

neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])

Adicionalmente se buscó en CRD, Tripdatabase y en buscadores genéricos de internet y en sitios específicos de agencias de ETS utilizando los términos "palbociclib" "ribociclib", "breast cancer" acompañado de los términos "health technology assessment", "guía de práctica clínica" y "clinical practice guideline".

Figura 1. Diagrama de flujo



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Mujeres postmenopáusicas o pre/perimenopáusicas con cáncer de mama metastásico o avanzado con positividad de RH y HER2 negativo sin terapia endócrina inicial o con progresión a terapia hormonal.
Intervención y comparadores	<p><i>Intervenciones:</i></p> <p>Palbociclib + inhibidor de aromatasa (letrozol)</p> <p>Palbociclib + fulvestrant</p> <p>Ribociclib + inhibidor de aromatasa (letrozol)</p> <p>Ribociclib + goserelin + tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (anastrozol/letrozol)</p> <p>Ribociclib + fulvestrant</p> <p><i>Comparadores:</i></p> <p>Placebo + inhibidor de aromatasa (letrozol)</p> <p>Placebo + goserelin + tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (anastrozol/letrozol)</p> <p>Placebo + fulvestrant</p>
Puntos finales relevantes	Sobrevida Global (SG), calidad de vida, sobrevida libre de progresión (SLP), eventos adversos serios (grado 3-4)
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), informes de evaluación de tecnologías (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de exclusión	Otro tipo de diseño

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la calidad de la evidencia con metodología GRADE, y se confeccionó un perfil de evidencia utilizando el software GRADEpro®.¹³⁻¹⁵

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se procedió a estimar el impacto presupuestario, para el subsistema público de salud de la incorporación y financiamiento de palbociclib y ribociclib para el tratamiento en primera línea del cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas con un promedio de edad de 65 años.

El horizonte temporal de análisis fue de 3 años y las alternativas evaluadas fueron las siguientes:

- Palbociclib en dosis de 125mg una vez al día durante 21 días consecutivos, cada 28 días, más letrozol en dosis de 2,5mg/día.
- Ribociclib en dosis de 600mg una vez por día durante 21 días consecutivos, cada 28 días, más letrozol en dosis de 2,5mg/día.
- Letrozol monoterapia en dosis de 2,5mg/día.

La duración del tratamiento en primera línea, durante el periodo de supervivencia libre de progresión (SLP), y de los tratamientos posteriores, en la fase de progresión de la enfermedad, se estimaron mediante un modelo de Markov que simula la evolución de la enfermedad en cuatro estados de salud: Enfermedad Estable, Progresión, Cuidados Paliativos y Muerte. Las probabilidades de permanecer en cada línea de tratamiento hormonal se calcularon a partir de la estimación de una función exponencial que incorpora la mediana de SLP y el hazard ratio, reportados en el ensayo clínico MONALEESA-2 que evalúan eficacia y seguridad de ribociclib más letrozol en comparación con letrozol monoterapia.¹⁶ Adicionalmente, se realizó el supuesto de igual efectividad entre palbociclib y ribociclib en base a los resultados de dos metaanálisis (MA) en red y por tratarse de fármacos con el mismo mecanismo de acción.^{17,18}

La perspectiva utilizada fue la del tercer pagador, incluyendo únicamente costos directos de los medicamentos que fueron estimados según la metodología propuesta por el Banco de Drogas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, que estima un porcentaje de descuento sobre el precio de venta al público (PVP).

La población diana se calculó utilizando los datos de incidencia de cáncer de mama para Argentina reportados por el Observatorio Global del Cáncer (Globocan) de 2018 y la proporción de población con cobertura pública de salud exclusiva del censo 2010.^{19,20} En función de los datos del Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA) se asumió que el 66% de los pacientes con cáncer de mama son RH positivos y HER2 negativos, de los cuales 6,8% se

diagnóstica en estadio metastásico y el 30% como recaída de la enfermedad.²¹ Adicionalmente, en función del registro de negativas y amparos judiciales del Banco de Drogas de la provincia de Buenos Aires, se realizó el supuesto de que al 70% de las pacientes con condiciones de uso se le prescriben inhibidores CDK 4/6 en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico y el 5% de las mismas terminan judicializando el pedido.

Los resultados se calcularon en dólares estadounidenses (USD) utilizando el promedio del tipo de cambio de referencia publicado por el Banco Central de la República Argentina para septiembre de 2019 y se utilizó una tasa de descuento del 5% anual según las recomendaciones de la guía metodológica para estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias del Mercosur.^{22,23}

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Pacientes sin tratamiento previo

Toss y cols. publicaron en 2019 una RS con metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de diferentes regímenes de tratamiento asociados a terapia endócrina en primera línea de cáncer de mama avanzado o metastásico.²⁴ Se incluyeron seis estudios con 801 pacientes en tratamiento con palbociclib, ribociclib, abemaciclib y bevacizumab. Para el análisis global, los regímenes con inhibidores CDK4/6 mejoraron la SLP respecto a la terapia endocrina sola (HR 0,54; IC 95%: 0,39 a 0,75; $p < 0,001$). Respecto a la toxicidad, el abemaciclib se asoció con un aumento de la anemia y la toxicidad gastrointestinal, mientras que palbociclib se asoció con un aumento de la leucopenia (pero no la neutropenia) en comparación con los otros tratamientos. También se notificaron niveles elevados de aspartato aminotransferasa tanto para ribociclib como para abemaciclib.

Guo y cols. publicaron en 2019 un MA en red que evaluó la eficacia y seguridad de diferentes inhibidores CDK4/6 más IA versus fulvestrant en primera línea en mujeres con cáncer de mama avanzado con RH positivo y HER2 negativo.¹⁸ Se incluyeron once estudios con 5448 pacientes, donde el palbociclib más letrozol, ribociclib más letrozol y abemaciclib más IA no esteroideo (letrozol o anastrozol) fueron superiores a fulvestrant con un HR 0,50 (IC 95%: 0,37 a 0,68), HR 0,50 (IC 95%: 0,35 a 0,71) y HR 0,49 (IC 95%: 0,34 a 0,71), respectivamente. No hubo diferencias entre los distintos inhibidores CDK4/6.

Palbociclib

Finn y cols publicaron en 2016 un ECA (PALOMA-2) de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de palbociclib con letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo y HER2 negativo que no habían recibido ningún tratamiento sistémico para su enfermedad avanzada.²⁵ Se aleatorizaron 666 mujeres a recibir, en una proporción de 2:1, palbociclib más letrozol o placebo más letrozol. El punto final primario fue la SLP y los puntos finales

secundarios fueron la SG, la tasa de respuesta objetiva, la respuesta de beneficio clínico, los resultados informados por el paciente, efectos farmacocinéticos y seguridad. La mediana de SLP fue de 24,8 meses (IC 95%: 22,1 a no estimable) en el grupo de palbociclib con letrozol, en comparación con 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) en el grupo letrozol con placebo con un HR 0,58 (IC 95%: 0,46 a 0,72; $p < 0,001$). Los datos sobre la SG fueron inmaduros al momento de este análisis. Los eventos adversos de grado 3/4 más frecuentes fueron la neutropenia con 66,4% de los pacientes en el grupo de palbociclib con letrozol versus 1,4% en el grupo de placebo con letrozol, leucopenia (24,8% vs 0%), anemia (5,4% vs 1,8%) y fatiga (1,8% vs 0,5%). Se informó neutropenia febril en el 1,8% de los pacientes en el grupo de palbociclib con letrozol y en ninguno de los pacientes en el grupo placebo con letrozol. La interrupción permanente de cualquier tratamiento del estudio como resultado de eventos adversos ocurrió en 43 pacientes (9,7%) en el grupo de palbociclib con letrozol y en 13 pacientes (5,9%) en el grupo placebo con letrozol. Este estudio evaluó la calidad de vida medida por FACT-B (su sigla del inglés, Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer) pero no se observó diferencia en ninguno de los dominios valorados por esta herramienta.

Rugo y cols. publicaron en 2019 el seguimiento extendido del estudio PALOMA-2, anteriormente mencionado en el presente informe.²⁶ El mismo informó una mediana de seguimiento de 37,6 meses (CI 95%: 37,2 a 38,0) para palbociclib con letrozol y de 37,3 meses (IC 95%: 36,3 a 37,9) para placebo con letrozol, siendo aproximadamente 15 meses más de seguimiento. La mediana de SLP reportada por los investigadores fue de 27,6 meses (IC 95%: 22,4 a 30,3) en el grupo palbociclib con letrozol y de 14,5 (IC95%: 12,3 a 17,1) en el grupo placebo con letrozol, con un HR 0,56 (IC 95%: 0,46 a 0,69; $p < 0,001$). Se reportó además este desenlace evaluado por un comité revisor independiente cegado, encontrando una mediana de SLP de 35,7 meses (IC 95%: 27,7 a 38,9) para palbociclib con letrozol versus 19,5 meses (IC 95%: 16,6 a 26,6) en la rama letrozol con placebo (HR 0,61; IC 95%: 0,49 a 0,77; $p < 0,001$). Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos analizados. El grupo palbociclib presentó un incremento en los eventos adversos grado 3/4, con un 79% para versus 28,3% para letrozol con placebo, respectivamente. El evento adverso más frecuente fue la neutropenia, que se presentó en el 57,4% del grupo palbociclib con letrozol versus el 11,7% en el grupo letrozol con placebo. En el grupo palbociclib un total de 54 pacientes (12,2%) suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos, frente a 13 pacientes (5,9%) del grupo placebo. Por otro lado, no se evidenciaron diferencias en la calidad de vida medida por FACT-B entre los grupos ($p = 0,62$), y tampoco hubo diferencias significativas en el cambio de puntaje respecto al basal en ninguna de las ramas. En esta publicación tampoco se reportó la SG.

Finn y cols publicaron en 2015 (PALOMA-1) un estudio abierto y aleatorizado de fase 2, que evaluaba la eficacia y seguridad de palbociclib con letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo y HER2 negativo que no habían recibido ningún tratamiento sistémico para su enfermedad avanzada.²⁷ Los pacientes se inscribieron en dos cohortes separadas que se acumularon secuencialmente: en la cohorte 1, los pacientes se inscribieron solo en función de su receptor de estrógeno y el estado HER2 negativo, mientras que en la cohorte 2 también se requirió que tuvieran amplificación de ciclina D1 (CCND1), pérdida de p16 (INK4A o CDKN2A), o ambas. En ambas cohortes, los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1, y estratificados por sitio de enfermedad e intervalo libre de enfermedad, para recibir letrozol 2,5mg con placebo o combinado con 125mg de palbociclib administrados una vez al día durante tres semanas, seguido de una semana de descanso en ciclos de 28 días. Al momento de este análisis, este estudio está en curso, pero cerrado a la acumulación; y los resultados que se presentan aquí provienen del análisis final de la SLP. Se asignaron 165 pacientes, 84 a palbociclib más letrozol y 81 a letrozol con placebo. En el momento del análisis final,

la SLP obtuvo una mediana de seguimiento de 29,6 meses (IC 95%: 27,9 a 36,0) para el grupo palbociclib más letrozol y de 27,9 meses (IC 95%: 25,5 a 31,1) para el grupo de letrozol más placebo, con 41 y 59 eventos respectivamente. La mediana de SLP fue de 10,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,6) para el grupo de letrozol con placebo y 20,2 meses (IC 95%: 13,8 a 27,5) para el grupo de palbociclib más letrozol (HR 0,49; IC 95%: 0,32 a 0,75; $p < 0,001$). Se informó neutropenia de grado 3/4 en 45 (54%) pacientes en el grupo de palbociclib más letrozol frente a uno (1%) de 77 pacientes en el grupo de letrozol con placebo, mientras que hubo leucopenia en 16 (19%) versus ninguno y fatiga en cuatro (4%) versus uno (1%), respectivamente. Los eventos adversos graves reportados en el grupo de palbociclib más letrozol fueron la embolia pulmonar (tres [4%] pacientes), dolor de espalda (dos [2%]) y diarrea (dos [2%]). No se informaron casos de neutropenia febril o infecciones relacionadas con la neutropenia durante el estudio. Once (13%) pacientes en el grupo de palbociclib más letrozol y dos (2%) en el grupo de letrozol suspendieron el estudio debido a eventos adversos.

Finn y cols. publicaron posteriormente en 2017 los resultados finales de SG del estudio PALOMA-1, antes mencionado, que evaluaba la combinación de palbociclib más letrozol frente a letrozol más placebo, como primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo.²⁸ Al momento del análisis final, los datos de SG eran inmaduros y esta actualización reportó que ocurrieron 116 eventos. El grupo de palbociclib con letrozol obtuvo una mediana de SG de 37,5 meses (IC 95%: 31,4 a 47,8) contra 34,5 meses para letrozol con placebo (IC 95%: 27,4 a 42,6) con un HR 0,90 (IC 95%: 0,62 a 1,30; $p = 0,28$).

Ribociclib

Hortobagyi y cols. publicaron en 2016 un ECA (MONALEESA-2) de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de ribociclib con letrozol frente a letrozol con placebo, en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo.²⁶ Se incluyeron 334 pacientes a recibir la combinación con ribociclib con letrozol y 344 a recibir letrozol con placebo, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable, y sin aceptar entrecruzamiento. Se excluyeron pacientes con metástasis en sistema nervioso central (SNC) y cáncer de mama inflamatorio. La terapia con IA con fines de neo o adyuvancia fue permitida si la sobrevida libre de enfermedad fue mayor a doce meses desde el reclutamiento. El punto final primario fue SLP y los secundarios fueron SG, tasa de respuesta objetiva, tasa de beneficio clínico, seguridad y calidad de vida. La mediana de SLP fue de 14,7 meses para la rama control mientras que no fue alcanzada para la rama experimental, con un HR 0,56 (IC95%: 0,43 a 0,72; $p < 0,001$). Mientras que la tasa de SLP a 12 y 18 meses fue de 60,9% y 42,2% en rama control frente a 72,8% y 63% en rama experimental, respectivamente, y con una mediana de seguimiento de 15,3 meses. El beneficio se observó para todos los subgrupos analizados siendo respaldados por el análisis del comité revisor independiente. La tasa de respuesta objetiva fue mayor para ribociclib (40,7% vs 27,5%; $p < 0,001$) y la tasa de beneficio clínico (79,6% vs 72,8%; $p = 0,02$). La SG no está madura al momento del cierre de datos para esta publicación. Los eventos adversos grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia (59,3% ribociclib y 0,9% placebo), leucopenia (21% y 0,6%), hipertensión (9,9% y 10,9%), incremento de alanina aminotransferasa (9,3% y 1,2%), linfopenia (6,9% y 0,9%) e incremento de aspartato aminotransferasa (5,7% y 1,2%). Neutropenia febril sucedió en cinco pacientes de la rama ribociclib (1,5%) y en ningún participante de la rama placebo. La mayoría pudo continuar con la toma de ribociclib a dosis de 600 mg sin interrupciones. Se registraron eventos adversos serios en 71 pacientes (21,3%) del grupo ribociclib y en 39 (11,8%) del grupo placebo. De estos 25 (7,5%) en la rama ribociclib y 5 (1,5%) de la rama placebo fueron relacionados con los fármacos empleadas. Hubo cuatro

muerres (0,9%) en el grupo ribociclib y una (0,3%) en el grupo placebo durante el tratamiento. Un paciente en cada grupo falleció debido a progresión de enfermedad, y los dos restantes del grupo ribociclib fueron debido a muerte súbita y a causa desconocida no asignadas a la intervención. El ribociclib asociado a letrozol no demostró diferencias en la calidad de vida relacionada a la salud en comparación con letrozol.

Slamon y cols publicaron en 2018 un ECA (MONALEESA-3) de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de ribociclib con fulvestrant frente a fulvestrant con placebo, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo, y que no habían recibido tratamiento previo o con hasta una línea de terapia endocrina previa para su enfermedad avanzada.²⁹ Se incluyeron 367 pacientes, donde el estudio reportó que un incremento significativo en la SLP con una mediana de 20,5 meses frente a 12,8 meses a favor de la combinación con ribociclib (HR 0,59; IC 95%: 0,48 a 0,73). En el subgrupo de pacientes no expuestas a terapias previas, los resultados fueron consistentes con los hallados en la población global (HR 0,57; IC 95%: 0,41 a 0,80). No fueron reportados resultados de SG dada la inmadurez de los datos al momento del análisis. Los eventos adversos de grado 3/4 más frecuentemente reportados fueron la neutropenia y leucopenia, con 53% y 14% para ribociclib con fulvestrant frente a ningún evento para fulvestrant con placebo. Tres pacientes (0,6%) para ribociclib y ningún paciente para su comparación discontinuaron el tratamiento debido a la prolongación del intervalo Qt. No hubo casos reportados de torsades de pointes, ni reportes de calidad de vida en este estudio.

Tripathi y cols. publicaron en 2018 (MONALEESA-7) un ECA de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de ribociclib con TAM o IA frente a placebo con TAM o IA en mujeres premenopausicas con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo.³⁰ El estudio reportó que la combinación de ribociclib con TAM aumentó la SLP con un HR 0,55 (IC 95%: 0,44 a 0,69) y mediana de 23,8 meses frente a 13 para placebo. También se reportó un aumento de la SG con un HR 0,71 (IC 95%: 0,54 a 0,95) y una mediana no reportada en el grupo tratado con ribociclib frente a 40,9 meses con el control. Los eventos adversos grado 3/4 reportados con más frecuencia fueron la neutropenia con 203 (61%) para ribociclib y 12 (4%) para su control, leucopenia en 48 (14%) y 4 (1%), respectivamente. Los eventos adversos serios fueron del 18% (60/335 pacientes) en la rama ribociclib y 12% (39/337 pacientes) en el grupo control. La discontinuación del tratamiento debido a un evento adverso fue mayor en la rama ribociclib comparado con placebo (12/335 pacientes vs 10/337 pacientes, respectivamente). No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. Con respecto a la calidad de vida, se observó un incremento clínicamente significativo (>5 puntos) desde la línea de base en cuestionario de dolor EORTC QLQ-C30: rama ribociclib media -5,1 (DS 25,2) y -3,5 (23,8) en grupo placebo.

Pacientes expuestas a terapia endócrina previa

Huang y cols. publicaron en 2019 un metaanálisis en red que evaluaba la eficacia y seguridad de las terapias con inhibidores CDK4/6 con regímenes basados en everolimus en segunda línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado, luego de progresión con IA.³¹ Se incluyeron seis estudios con 4063 pacientes, donde la comparación de everolimus con exemestano, las combinaciones de palbociclib o abemaciclib con fulvestrant mostraron una eficacia similar en SLP. Mientras para la tasa de beneficio clínico, el palbociclib con fulvestran fue superior al everolimus con exemestano, no así el abemaciclib. El perfil de eventos adversos fue similar, sin embargo, el régimen con everolimus se asoció a una mayor tasa de suspensión de tratamiento debido a eventos adversos respecto al abemaciclib y palbociclib

(29%, 15.9% y 4%, respectivamente).

Zhang y cols. 2018 un metaanálisis en red que evaluó diferentes agentes combinado con fulvestrant frente a fulvestrant sólo en segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado HR positivo y HER2 negativo, luego de progresión con terapia endócrina.³² Se incluyeron once estudios (n=4170), donde para la SLP el palbociclib con fulvestrant fue superior a pictilisib con fulvestrant (HR 0,62, IC 95%: 0,40 a 0,96) y para buparlisib con fulvestrant HR 0,62 IC 95%: 0,47 a 0,96). Por otro lado, no se encontró diferencias entre ribociclib con fulvestrant frente a abemaciclib con fulvestrant (HR 1,02; IC 95%: 0,72 a 1,45) y con palbociclib con fulvestrant (HR 1,22, IC 95%: 0,84 a 1,78).

Palbociclib

Ayyagari y cols. publicaron en 2018 un metaanálisis en red que evaluó la eficacia y seguridad de diferentes regímenes en segunda línea de cáncer de mama HR positivo y HER2 negativo, luego de progresión con terapia endócrina.¹⁷ Se incluyeron cuatro estudios con seis regímenes (palbociclib con fulvestrant, everolimus con fulvestrant, everolimus con IA, fulvestrant con IA, fulvestrant e IA) donde no fue incluido ribociclib. Palbociclib con fulvestrant y everolimus con IA obtuvieron un 50% y 55% menos de riesgo de progresión o muerte frente a IA, respectivamente. Palbociclib con fulvestrant, everolimus con IA y everolimus con fulvestrant tuvieron 54%, 58% y 40% de riesgo reducido frente a fulvestrant, respectivamente. Mientras que palbociclib con fulvestrant y everolimus con IA tuvieron una reducción de 52% y 55% para este desenlace frente a fulvestrant con IA, respectivamente. El análisis indirecto demuestra que la terapia con palbociclib con fulvestrant o everolimus con fulvestrant o IA, son los que más prolongan la SLP en pacientes RH positivas y HER2 negativas con enfermedad progresiva luego de terapia endócrina.

Turner y cols. publicaron en 2015 un ECA (PALOMA-3) de fase 3 con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de palbociclib en pacientes mujeres mayores a 18 años con cáncer de mama metastásico RH positivo HER2 negativo y que progresaron a terapia endócrina previa.³³ Las pacientes elegibles tenían cualquier estado menopáusico, estado funcional 0-1 según la clasificación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, su sigla del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*), enfermedad medible o enfermedad sólo ósea y recaída o progresión de la enfermedad después de la terapia endócrina previa, durante el tratamiento de la enfermedad avanzada o en los doce meses siguientes a la terminación de la terapia adyuvante. Las mismas fueron randomizadas 2:1 a recibir palbociclib (125mg diarios durante tres semanas, seguidos por una semana de descanso en ciclos de 28 días) más fulvestrant (500mg en los días 1 y 15 del ciclo 1; luego el día 1 de los ciclos subsiguientes en ciclos de 28 días) o fulvestrant con placebo. Se incluyeron 521 pacientes, 347 para palbociclib más fulvestrant y 174 a la rama fulvestrant más placebo. Los resultados finales del estudio, fueron publicados en 2016 por Cristofanilli y cols.³⁵ Al tiempo de análisis había 259 pacientes en SLP (145 palbociclib con fulvestrant y 114 para fulvestrant con placebo). La mediana de seguimiento fue de 8,9 meses (rango intercuartílico RIC de 8,7 a 9,2). La mediana de SLP fue de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) para palbociclib con fulvestrant y 4,6 meses (IC 95%: 3,5 a 5,6) para fulvestrant con placebo (HR 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; p<0.001). Se presentaron eventos adversos de grado 3/4 en 251 (73%) pacientes para palbociclib con fulvestrant y en 38 (22%) para fulvestrant más placebo. Los eventos adversos de grado 3/4 más comunes fueron neutropenia (223 [65%] para palbociclib con fulvestrant y una [1%] fulvestrant con placebo), anemia (diez [3%] y tres [2%], respectivamente) y leucopenia (95 [28%] y dos [1%], respectivamente). Se presentaron eventos adversos serios en 44 (13%) para palbociclib con fulvestrant y 30

(17%) para fulvestrant más placebo.

Turner y cols. publicaron en 2019 los resultados de SG del estudio PALOMA-3, mencionado en el presente informe.³⁴ El estudio reportó la SG de 521 pacientes, con una mediana de seguimiento de 44,8 meses y un 60% de madurez de los datos (310 muertes entre 521 pacientes). En el grupo palbociclib con fulvestrant tuvo 201 muertes, mientras que en el grupo fulvestrant con placebo tuvo 109. La mediana de SG fue de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) en el grupo de palbociclib con fulvestrant y 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) en el grupo de fulvestrant con placebo. No hubo diferencia en mortalidad con un HR estratificado 0,81 (IC 95%: 0,64 a 1,03) y de 0,79 para no estratificado (IC 95%: 0,63 a 1,00). Respecto al análisis preespecificado de subgrupos, se evidenció que en el subgrupo de pacientes con sensibilidad al tratamiento hormonal previo y en las pacientes postmenopáusicas, la sobrevida global fue significativamente mayor en el grupo palbociclib con fulvestrant. El subgrupo de pacientes con sensibilidad a la hormonoterapia previa (n=410), el grupo palbociclib con fulvestrant presentó un aumento significativo en la mediana de SG en 39,7 meses (IC 95%: 34,8 a 45,7) frente a 29,7 meses (IC 95%: 23,8 a 37,9) para placebo con fulvestrant (HR 0,72; IC 95%: 0,55 a 0,94). Entre las 413 pacientes posmenopáusicas, la mediana de SG fue de 34,8 meses (IC 95%: 28,8 a 40,1) en el grupo de palbociclib con fulvestrant y 27,1 meses (IC 95%: 22,8 a 32,1) para fulvestrant con placebo (HR 0,73; IC 95%: 0,57 a 0,95). En el subgrupo de pacientes pre o perimenopáusicas, el palbociclib no mejoró la SG con un HR 1,07 (IC 95%: 0,61 a 1,86; p=0,25). Para la presencia de enfermedad metastásica visceral (n=311), el tratamiento con palbociclib con fulvestrant no se evidenció un aumento significativo de la SG con una mediana de 27,6 meses (IC 95%: 24,4 a 31,2) frente a 24,7 meses (IC 95%: 20,8 a 31,8) con un HR 0,85 (IC 95%: 0,64 a 1,13). Respecto a los eventos adversos grado 3/4, el más frecuente fue la neutropenia con un 70% de los pacientes para palbociclib con fulvestrant y en ninguno para fulvestrant con placebo. En esta publicación no se informaron resultados de calidad de vida.

Harbeck y cols. publicaron en 2016 los resultados del impacto de la terapia sobre la calidad de vida informada por las pacientes de palbociclib con fulvestrant frente fulvestrant con placebo, del estudio PALOMA-3, mencionado en el presente informe.² Se utilizó el cuestionario (EORTC QLQ-C30 v3.0) para evaluar la calidad de vida y también su sección de cáncer de mama (EORTC QLQ-BR23) al inicio, durante y al finalizar el tratamiento. El promedio de las puntuaciones basales para la calidad de vida global fue similar para los dos grupos. En el seguimiento, se observó un retraso en el deterioro de la calidad de vida con palbociclib con fulvestrant respecto a fulvestrant con placebo (mediana no alcanzada, HR 0,64; IC 95%: 0,45 a 0,91; p<0,001). Los cambios estimados desde el valor basal fueron significativos para las esferas emocional (2,7 [IC 95%: 1,1 a 4,3] para palbociclib y -1,9 [IC 95%: -4,2 a 0,5] para su comparador), y en la esfera que evalúa el dolor (-3,3 [IC 95%: -5,1 a -1,5] para palbociclib y 2,0 [IC 95%: -0,6 a 4,6] para su comparador). Además, se reportó un mayor tiempo hasta el deterioro del dolor con ocho meses versus 2,8 meses respectivamente.

Ribociclib

Slamon y cols. publicaron en 2018 los datos provienen del ECA de fase 3 MONALEESA-3, ya mencionado en el presente informe, que evaluó la combinación de ribociclib con fulvestrant comparado con fulvestrant con placebo.²⁹ En el subgrupo expuesto a hasta una terapia endocrina se observaron resultados consistentes con la población global en SLP con un HR 0,56 (IC95%: 0,42 a 0,74). No se cuentan con resultados de SG ya que los datos fueron inmaduros al momento del análisis, y tampoco se reportaron resultados en calidad de vida.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Estudio	Características del estudio (diseño, población (n))	Intervención y comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados	Calidad metodológica y de reporte	Consideraciones/ Comentarios
Finn y cols, 2015 PALOMA 1 ²⁷	Aleatorizado y abierto. Fase 2 Mujeres posmenopáusicas. Ca mama avanzado o metastásico, RH+, HER2-. SIN ningún tratamiento sistémico previo. Incluyo 165 pacientes (84 palbociclib y 81 placebo)	Intervención: palbociclib 125 mg + letrozol 2.5 mg Comparación: placebo + letrozol	Primario: SLP Secundarios: Seguridad (eventos adversos), SG	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo	
Finn y cols, 2017 PALOMA 2 ²⁸	Aleatorizado, doble ciego de fase 3. Aleatorización 2:1. Mujeres posmenopáusicas con Ca mama avanzado o metastásico, RH+, HER2-. SIN ningún tratamiento sistémico previo. 666 pacientes (444 palbociclib y 222 Placebo)	Intervención: palbociclib 125 mg+ letrozol 2.5 mg Comparación: placebo+ letrozol	Primario: SLP Secundarios: SG, tasa de respuesta objetiva, beneficio clínico, los resultados informados por el paciente, los efectos farmacocinéticos y la seguridad	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo	
PALOMA 3 ³³⁻³⁵	Aleatorizado, doble ciego en fase 3. Aleatorización 2:1. Mujeres posmenopáusicas con Ca mama avanzado o metastásico, RH+, HER2- expuestas a terapia endócrina previa. 521 pacientes aleatorizadas (347 palbociclib más fulvestrant y 174 a la rama fulvestrant más placebo)	Intervención: palbociclib 125 mg día más fulvestrant 500 mg cada 28 días Comparación: placebo más fulvestrant 500 mg cada 28 días	Primario: SLP Secundarios: SG, tasa de respuesta objetiva, seguridad	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo	

Hortobagyi y cols, 2016 MONALEESA 2 ¹⁶	Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico. Incluyó 668 pacientes, 334 a intervención y 334 a control	Intervención: ribociclib 600 mg día más letrozol (2,5 mg día) Comparación placebo más letrozol.	Primario: SLP Secundarios: Seguridad (eventos adversos), SG	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo
Tripathi y cols, 2018 MONALEESA 7 ³⁰	Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico. Incluyó 672 pacientes peri/premenopáusicas, 335 a intervención y 337 a control	Intervención: ribociclib 600 mg día + TAM (20 mg día) o letrozol (2,5 mg/día) o anastrozol (1 mg/día) + goserelina (3,6 mg) Comparación: placebo + TAM o letrozol o anastrozol + goserelina	Primario: SLP Secundarios: Seguridad (eventos adversos), SG	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo
Slamon y cols, 2018 MONALEESA 3 ²⁹	Estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, multicéntrico Incluyó 726 pacientes postmenopáusicas con aleatorización 2:1, 484 a intervención y 242 a control. Estratificación: pacientes sin terapia previa (367 pacientes) o hasta una línea endocrina previa (345 pacientes).	Intervención: ribociclib 600 mg día + fulvestrant 500 mg cada 28 días. Comparación placebo más fulvestrant 500 mg cada 28 días	SLP, SG, eventos adversos	Ver tabla de resumen de resultados	Bajo riesgo de sesgo

CALIDAD DE LA EVIDENCIA Palbociclib + letrozol comparado con primera línea de cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo

Nº de estudios	Evaluación de Certeza					Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Palbociclib + Letrozol	Letrozol	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Sobrevivida libre de progresión (seguimiento: mediana 38 meses)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	402/528 (76.1%)	255/303 (84.2%)	HR 0,56 (0,46 a 0,68)	66 más por 1000 (de 48 más a 82 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevivida Global (seguimiento: mediana 37)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno			HR 0,89 (0,62 a 1,29)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos Adversos Grado 3-4 (seguimiento: mediana 38 meses)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	415/527 (78.7%)	79/299 (26.4%)	RR 3,22 (2,45 a 3,95)	587 más por 1000 (de 383 más a 779 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Calidad de Vida (evaluado con: FACT-B)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No se evidenciaron cambios en la escala de calidad de vida.				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

EXPLICACIONES

- a. Estudio abierto, fase II

REFERENCIAS

1. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shiparyk Y. 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. *The lancet oncology*. 2015 Jan 31;16(1):25-35.
2. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 17;375(20):1925-36.
3. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, Iyer S et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4. Epub 2019 Jan 10.

Ribociclib + letrozol comparado con letrozol en cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo postmenopáusicas que no recibieron terapia previa para enfermedad metastásica

Número de estudios	Certainty assessment						Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ribociclib+letrozol	letrozol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevivida libre de progresión (seguimiento: mediana 26 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	140/334 (41,9%)	205/334 (61,4%)	HR 0,56 (0,45 a 0,70)	201 menos por 1000 (de 266 menos a 128 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevivida global												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	50/334 (15,0%)	66/334 (19,8%)	HR 0,74 (0,51 a 1,07)	47 menos por 1000 (de 91 menos a 12 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	387/334 (115,9%)	38/330 (11,5%)	RR 10,00 (7,48 a 13,53)	1000 más por 1000 (de 746 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Neutropenia grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	207/334 (62,0%)	4/330 (1,2%)	RR 51,13 (19,23 a 135,90)	608 más por 1000 (de 221 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Los Puntajes desde el inicio en el European Organisation for Research Treatment of Cancer core quality-of-life (EORTC QLQ-C30) y en el breast cancer-specific (EORTC QLQ-BR23) se mantuvieron iguales en ambas ramas del estudio2				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. El intervalo de confianza atraviesa la línea de no efecto. No se registró suficiente cantidad de eventos

REFERENCIAS

- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018; Apr 27.
- Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Dalal AA, Sutrachar S, Monaco M, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat*. 2018.

Ribociclib + TAM o IA comparado con TAM o IA para cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo pre o peri menopáusicas que no recibieron terapia previa para enfermedad metastásica

Nº de estudios	Diseño de estudio	Certainty assessment			Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia		
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ribociclib+TAM o IA	TAM o IA			Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)
Sobrevida Global (seguimiento: mediana 34,6 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	83/335 (24,8%)	109/337 (32,3%)	HR 0,71 (0,54 a 0,95)	81 menos por 1000 (de 133 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida Libre de Progresión de Enfermedad (seguimiento: mediana 19,2 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	131/335 (39,1%)	187/337 (55,5%)	HR 0,55 (0,44 a 0,69)	196 menos por 1000 (de 255 menos a 127 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos Severos Toxicidad Grado 3 y 4: Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	203/335 (60,6%)	12/337 (3,6%)	RR 17,01 (9,69 a 29,86)	570 más por 1000 (de 309 más a 1000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos Serios: todas las causas												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	257/335 (76,7%)	100/337 (29,7%)	RR 2,58 (2,17 a 3,07)	469 más por 1000 (de 347 más a 614 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida (Tiempo al deterioro del estado de salud/calidad de vida)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Mediana de tiempo al deterioro (=10% del estado de salud global/calidad de vida (sumado de la escala EORTC QLQ-C30): Rama Ribociclib no fue alcanzado (95% CI 22,2 meses-NA) vs 21,2 meses (95% CI: 15,4-2) en el grupo placebo (HR 0,70, 95% CI 0,53-0,92; p=0,004). Incremento clínicamente significativo (>5 puntos) desde la línea de base en cuestionario de dolor: EORTC QLQ-C30: rama ribociclib media -5,1 [DS 25,2] y -3,5 [23,8] en grupo placebo.				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

REFERENCIAS

1. Debu Tripathy, Seock-Ah Im, Marco Colleoni, Fabio Franke, Aditya Bardia, Nadia Harbeck, Sara A Hurvitz, Louis Chow, Joohyuk Sohn, Keun Seok Lee, Saul Campos-Gomez, Rafael Villanueva Vazquez, Kyung Hae Jung, K Govind Babu, Paul Wheatley-Price, Michelino De Laurentis, Young-Hyuck Im, Sherko Kuemmel, Nagi El-Saghir, Mei-Ching Liu, Gary Carlson, Gareth Hughes, Ivan Diaz-Padilla, Caroline Germa, Samit Hirawat, Yen-Shen Lu. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904-15 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4); 2018.
2. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravarty A, Hughes G, Gounaris J, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoA1903765. Epub 2019 Jun 4; 2019.

Palbociclib + fulvestrant comparado a fulvestrant con placebo en pacientes cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo como segunda línea luego de recaída o progresión con terapia endocrina previa

Número de estudios	Evaluación de Certeza					Número de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia infraestructura	Imprecisión	Otras consideraciones	Palbociclib + Fulvestran	Fulvestran	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Sobrevida Global (seguimiento: mediana 44 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	201/347 (57,9%)	109/174 (62,6%)	HR 0,81 (0,64 a 1,03)	77 menos por 1000 (de 159 menos a 11 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 9 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	145/347 (41,8%)	114/174 (65,5%)	HR 0,42 (0,32 a 0,56)	295 menos por 1000 (de 366 menos a 206 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos grado 3 -4 (seguimiento: mediana 44 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	251/345 (72,8%)	38/172 (22,1%)	OR 3,29 (2,23 a 4,84)	262 más por 1000 (de 166 más a 358 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida (seguimiento: mediana 9 meses; evaluado con: EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/345	-/174	HR 0,64 (0,45 a 0,91)	- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios

REFERENCIAS

1. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Palbociclib plus fulvestrant versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Apr;30(17):425-39.
2. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1047-54
3. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1926-1936 DOI: 10.1056/NEJMoa1810527

Ribociclib + fulvestrant comparado con fulvestrant + placebo para cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo postmenopáusicas que no recibieron terapia previa o hasta una línea endocrina para enfermedad metastásica

Número de estudios	Certainty assessment					Número de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Ribociclib-fulvestrant	fulvestrant+placebo	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Sobrevida libre de progresión global												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	210/484 (43,4%)	151/242 (62,4%)	HR 0.59 (0,48 a 0,73)	186 menos por 1000 (de 249 menos a 114 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida libre de progresión (pacientes sin tratamiento previo)												
							76/238 (31,9%)	66/129 (51,2%)	HR 0.57 (0,41 a 0,80)	176 menos por 1000 (de 257 menos a 75 menos)	-	
Sobrevida libre de progresión (pacientes hasta un tratamiento endocrino previo)												
							131/236 (55,5%)	84/109 (77,1%)	HR 0.56 (0,42 a 0,74)	209 menos por 1000 (de 309 menos a 107 menos)	-	
Eventos Adversos Severos Toxicidad Grado 3 y 4: Neutropenia												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54/483 (11,2%)	6/241 (2,5%)	no estimable		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos Severos												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54/483 (11,2%)	6/241 (2,5%)	RR 4,49 (1,90 a 10,29)	87 más por 1000 (de 22 más a 231 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

REFERENCIAS

1. 9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi G, Esteva FJ, Martin M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino J, Beck JT, Pivrot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenz K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone-Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. 2018.

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

En las tablas a continuación se detalla el impacto presupuestario de la incorporación de palbociclib y ribociclib en el sistema público de salud en comparación con letrozol monoterapia en la primera línea de tratamiento en la población de pacientes postmenopáusicas. Como se puede observar en los resultados presentados, tratar con palbociclib/ribociclib a 64 pacientes judicializados genera un impacto presupuestario que supera, en un 23 % en el caso de palbociclib y un 8 % en el de ribociclib, al costo de tratamiento con el estándar de cuidado de un total de 1283 personas.

Impacto presupuestario palbociclib			
Rubro	Año 1	Año 2	Año 3
Presupuesto con palbociclib	USD 29.358.335	USD 50.515.003	USD 65.652.652
Presupuesto con letrozol	USD 613.767	USD 1.703.689	USD 2.648.088
Gasto pacientes judicializados	USD 1.467.917	USD 2.525.750	USD 3.282.633
Impacto presupuestario	USD 27.276.651	USD 46.285.563	USD 59.721.931

Según nuestras estimaciones, la utilización de palbociclib como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo, genera un impacto presupuestario de USD 27.276.651 durante el primer año en comparación con letrozol en monoterapia, y este impacto aumentaría a más del doble para el tercer año.

Impacto presupuestario ribociclib			
Rubro	Año 1	Año 2	Año 3
Presupuesto con ribociclib	USD 25.580.083	USD 44.061.389	USD 57.304.627
Presupuesto con letrozole	USD 613.767	USD 1.703.689	USD 2.648.088
Gasto pacientes judicializados	USD 1.279.004	USD 2.203.069	USD 2.865.231
Impacto presupuestario	USD 23.687.312	USD 40.154.630	USD 51.791.308

Dado el supuesto de igual efectividad y los precios de adquisición estimados, el impacto presupuestario de la incorporación de ribociclib es menor en USD 3.589.339, en el primer año y de USD 7.930.623 para el tercer año cuando se lo compara con palbociclib. Si bien en nuestro modelo se realizó el supuesto de igual porcentaje de descuento sobre el precio de venta al público el costo mensual del tratamiento con palbociclib es un 15 % más alto en comparación con ribociclib. Es importante destacar que los porcentajes de descuentos estimados y el costo relativo mensual del tratamiento con ambas drogas pueden diferir con los observados en la realidad. Por esta razón, en un contexto de decisión entre drogas de igual clase y eficacia comprobada, es aconsejable promover un mercado competitivo y utilizar criterios de minimización de costos.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) y de la Red Nacional Integral del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) de 2019, mencionan el uso de inhibidores de CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) como una alternativa terapéutica de primera línea en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer mama avanzado RH positivos y HER2 negativo.^{36,37} Mientras que la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla en inglés *American Society of Clinical Oncology*) de 2016 destaca el uso de palbociclib y hace referencia a la utilización de inhibidores de CDK4/6.³⁸

Evaluaciones de tecnología sanitaria

El INC de Argentina publicó en 2019 un informe de ETS con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y costos asociados a los tratamientos de alto costo para cáncer de mama.⁶ El mismo sugiere el uso de inhibidores de CDK4/6 (palbociclib y ribociclib) como tratamiento de primera línea asociado a un IA en pacientes postmenopausicas con cáncer de mama metastásico RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-2 y enfermedad evaluable que no han recibido una terapia sistémica previa o no han recibido tratamiento neo/adyuvante dentro de los doce meses (incluyendo un IA) sin enfermedad visceral sintomática. Mientras que en segunda línea en pacientes con ECOG 0-1 y enfermedad evaluable que han recibido una terapia sistémica previa con IA sin enfermedad visceral sintomática, sugiere el uso de palbociclib en combinación con fulvestrant. El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó entre 2017 y 2018 tres informes que evalúan la eficacia y seguridad de palbociclib en distintas líneas de tratamiento y combinaciones en la indicación evaluada en este informe.³⁹⁻⁴¹ Los mismos concluyen que no aprueban los esquemas de tratamientos que contengan palbociclib, y que esas recomendaciones quedan a la espera de resultados en SG de la evidencia relevada. El Ministerio de Salud de Chile publicó en 2018 un informe que evaluaba la eficacia, seguridad y costos asociados a algunos tratamientos para cáncer de mama, entre los que se encontraba el palbociclib.⁴² El informe concluye que los esquemas con palbociclib son no favorables para el sistema de salud chileno debido a la baja certeza sobre SG, su perfil de seguridad con este tratamiento y el alto impacto presupuestario.

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido publicó en 2017 dos ETS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de palbociclib y ribociclib en combinación con un IA en pacientes posmenopáusicas no tratadas previamente.^{43,44} Las mismas recomiendan ambos fármacos como una alternativa entre los tratamientos, aunque condicionado a un acuerdo de precio con el productor de la tecnología. NICE también publicó en 2019 un informe que evalúa ribociclib combinado con fulvestrant, donde recomienda su utilización como una alternativa en pacientes que hayan tenido terapias endócrinas previas, y luego de haber empleado exemestano con everolimus y si se siguen las condiciones del acuerdo de acceso con el productor. La Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2016 y 2018 dos ETS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de palbociclib y ribociclib en combinación con letrozol en mujeres posmenopáusicas sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada, donde recomiendan su empleo entre otras alternativas.^{45,46} También CADTH publicó en 2019 un informe que evalúa palbociclib con fulvestrant en pacientes que progresaron a la terapia endocrina, y donde recomienda también su uso.⁴⁷

Políticas de cobertura

AGENCIA	SITUACIÓN DE COBERTURA
NICE ^{43,44,48,49}	<p>Palbociclib solo se recomienda si la compañía le ofrece el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente. En segunda línea la evaluación se encuentra en desarrollo.</p> <p>Ribociclib+IA en pacientes postmenopausicas solo se recomienda si la compañía le ofrece el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.</p> <p>En pacientes premenopausicas no fue evaluado aún.</p> <p>En segunda línea asociado a fulvestrant, está recomendado dentro del Fondo de medicamentos contra el cáncer (del inglés <i>Cancer Drugs Fund</i>) como una opción de tratamiento en las siguientes condiciones: cuando exemestane más everolimus es la alternativa más apropiada al inhibidor CDK 4/6 y dentro del acuerdo de acceso.</p>
IQWiG ⁵⁰	<p>Palbociclib: en primera línea, muestra un beneficio menor adicional.</p> <p>Ribociclib: La consideración global de la evaluación no muestra efectos beneficiosos de la tecnología y muestra efectos negativos mayores cuando se consideran efectos adversos severos y discontinuación por eventos adversos por lo que se establece un beneficio adicional menor.</p>
CADTH ⁵¹⁻⁵³	<p>Palbociclib: Se recomienda si la costo-efectividad es mejorada en primera línea y segunda línea.</p> <p>Ribociclib: En combinación con IA en pacientes postmenopausicas se recomienda si la costo-eficacia es mejorada a un nivel aceptable y si existe la factibilidad de implementar la tecnología.</p> <p>Se encuentra en curso la evaluación de la tecnología en combinación con IA/TAM en pacientes premenopausicas.</p>

CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Se convocó la participación de pacientes en el proceso de consulta a través de la Mesa de Pacientes en dos instancias sucesivas: a través del llenado de un formulario de participación, y a través de una reunión presencial llevada a cabo el 23 de septiembre de 2019. El formulario, autoadministrado y con preguntas abiertas, fue completado por las siguientes asociaciones de pacientes: Movimiento Ayuda Cáncer de Mama (MACMA), Asociación Civil Sostén, Fundación que da Atención Comunitaria Integral a Pacientes Oncológicos (ACIAPO), Asociación civil «Llegaremos a tiempo», Fundación «Dónde quiero estar». Las conclusiones obtenidas a través de las dos instancias se presentan agrupadas en los cinco dominios del Marco de Valor.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La experiencia de los pacientes configura una fuente de información para la mesa técnica. La consulta a los pacientes provee información sobre las experiencias, opiniones y expectativas de las personas que viven con la enfermedad y/o utilizan la tecnología evaluada.

Mediante la consulta y en la reunión presencial se obtuvieron opiniones y perspectivas de pacientes individuales, cuidadores y representantes de asociaciones de pacientes sobre la tecnología evaluada y la condición de salud. Se incluyen tanto contribuciones de pacientes que tuvieron experiencia con palbociclib como otros que no. No hubo casos de pacientes con experiencia con ribociclib. Se incluyen también los aportes de líderes de asociaciones que trabajan en cáncer de mama y en cáncer en general. Cuatro de las organizaciones participantes tienen sede en la ciudad de Buenos Aires y una tiene sede en la ciudad de Villa Gesell, provincia de Buenos Aires.

El grupo participante de la reunión presencial estuvo conformado por ocho pacientes individuales con cáncer de mama y cinco profesionales y líderes de asociaciones. También estuvieron presentes dos representantes de pacientes y dos coordinadoras de la Mesa de Pacientes, la coordinadora de la Mesa de Transparencia y un representante de la Mesa Técnica de CONETEC.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Se consultó a los pacientes sobre el valor subjetivo basado en la experiencia de la vida cotidiana con la enfermedad, el impacto familiar de la misma, la experiencia o expectativas sobre el tratamiento evaluado.

Vida cotidiana con la enfermedad

Las pacientes destacaron los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal, y enfatizaron en el momento del diagnóstico, al que describieron como traumático, shockeante y como un momento de angustia para ellas y sus familias.

Tratamiento con quimioterapia y radioterapia (efectos secundarios)

A continuación se detallan las consecuencias en la salud física y mental que las pacientes que reciben o recibieron estos tratamientos relatan. Las mismas son consistentes en todos los testimonios relevados; en ellos se insiste en el relato de un cambio radical en “la vida normal”. Atravesar estas experiencias es considerado muy traumático tanto del punto de vista físico, psíquico, emocional y social.

- Consecuencias de apariencia física que más preocupan a las pacientes: pérdida del cabello, cambios en la imagen corporal, daños en la piel y en las uñas.
- Síntomas: náuseas, vómitos, malestar estomacal, dolores en las articulaciones, cansancio, alopecia, disminución de glóbulos blancos y plaquetas.
- Daño en las venas a causa de la aplicación del tratamiento; necesidad de un Port-a-cath (dispositivo que proporciona un acceso venoso permanente).
- Pérdida de la autonomía, dependencia para trasladarse para la aplicación de la quimioterapia y los rayos.
- Necesidad de desplazarse diariamente al centro médico para recibir el tratamiento con radioterapia.
- Problemas de autoestima por los cambios físicos y trastornos en la vida sexual.
- Temor a la progresión de la enfermedad.
- Dificultad en los vínculos sociales a raíz de la apariencia física.
- Dolores articulares y osteoporosis a causa de los tratamientos con inhibidores de la aromatasa.

Las siguientes frases textuales ilustran los hallazgos descriptos anteriormente:

«Estar pelada, cansada, sin autonomía. No podés con nada, no podés responder. El cansancio que uno tiene con la quimio es inexplicable, solo el que pasó por eso lo sabe». «No poder hacer las cosas de la casa es traumático». «A mi me tenían que pinchar en las rodillas porque ya no tenía venas». «El cáncer me quitó la posibilidad de tener hijos». «Adelgacé porque no le sentía el gusto a la comida». «A mi cuando me diagnosticaron metástasis me puse peor porque me dijeron que se me iba a caer el pelo que por el diagnóstico en sí. A la metástasis no la veo, a la caída del pelo, a que se me caiga un mechón entero sí. Es traumático».

Pacientes con experiencia con palbociclib

Todas las pacientes destacan las mejoras en la calidad de vida al incorporar palbociclib. Si bien algunas tuvieron que suspender el tratamiento un tiempo o espaciarlo por algún efecto adverso, valoran mucho poder trasladarse, tener vida social, que la enfermedad no sea perceptible en su apariencia física, y la disminución de gastos de bolsillo. La describen como “una droga más amigable”.

Efectos adversos

En las consecuencias del tratamiento con palbociclib que las pacientes describen, estas se comparan generalmente con la quimioterapia y se narran como tolerables y menos traumáticas:

- Disminución de glóbulos blancos
- Necesidad de control de laboratorio cada 14 días (en los dos primeros ciclos)
- Toxicidad u otros efectos adversos que resuelven con la suspensión de la medicación o la reducción de la dosis (mientras que en la quimioterapia “hay que aguantar”).
- Neutropenia, fatiga, sequedad en la piel.

Una de las pacientes tuvo que suspender el tratamiento con palbociclib porque presentó toxicidad.

Ventajas

- Es de vía oral, y se evitan inyecciones e internaciones
- No produce alopecia (muy valorado)
- No requiere traslado para aplicación por lo que se disminuyen costos y tampoco requiere del acompañamiento de un familiar.
- No presenta alteraciones de peso; se asocian a poder seguir con su vida cotidiana sin mayores problemas.
- Mejora de síntomas como el dolor óseo (en caso de metástasis ósea)

La valoración del palbociclib aparece siempre en comparación a la quimioterapia, tratamiento que todas habían recibido.

Los siguientes textuales ilustran los hallazgos descriptos anteriormente:

«5 horas en un sillón con la venas aniquiladas contra una pastilla». «Yo viajé de Villa Gesell a Mar del Plata (1.30h) todos durante 30 días para hacerme diariamente los rayos». «Quisiera no volver a tener que hacer quimioterapia» «(el palbociclib) es muchísimo más tolerable». «Antes tenía internaciones y estuve más de 15 veces en emergencias». «Desde que tomo Palbo, nunca tuvieron que suspenderme el tratamiento ni internarme». «Lo defiendo a muerte al Palbo». “Por mi metástasis tengo que aplicarme endovenosa pero cada 3 meses, distinto a hacerlo cada 21 días. Por la quimioterapia me tuve que poner un porta cath»

Expectativa de la nueva tecnología (para quienes no la habían recibido): *«Tener una medicación que nos permita un vida relativamente normal».*

Opiniones sobre el tamaño del tumor

Se consultó a las pacientes acerca de cómo valoraban el cambio en el tamaño del tumor. Esta pregunta fue incluida por pedido de la Mesa Técnica.

En los discursos de las pacientes surge la idea de que “el tumor se achica” cuando el tratamiento hace efecto. En la consulta médica a las pacientes les interesa saber si el tumor está disminuyendo de tamaño: «si el tumor se está achicando genera mucha esperanza en el tratamiento, optimismo, ganas de seguir adelante, y más aún si eso se acompaña de una mejoría sintomática, produce mucho bienestar psíquico y físico para las pacientes, familia y equipo tratante».

Algunas pacientes comentan que las demoras en la entrega de medicación alimentan la idea de que el tumor «sigue creciendo».

Fuentes de información consultadas por las pacientes sobre cáncer de mama

- Grupos presenciales de apoyo
- Médicos, oncólogos, mastólogos y clínicos
- Intercambio con otras pacientes y con referentes de asociaciones
- Publicaciones científicas
- Grupos virtuales de Facebook
- Internet

IMPACTO ECONÓMICO

Se pidió a las pacientes que aportaran su perspectiva en cuanto a cómo impacta en los costos indirectos de ellos y su familia la patología, el tratamiento y el comparador.

El impacto económico suele ser positivo, dado que el tratamiento con palbociclib no tiene costo para el paciente. Destacaron también que no requirieron internaciones debido a que los efectos adversos tienen un buen nivel de tolerancia, y el paciente y los familiares no necesitan faltar a su trabajo.

El siguiente textual ilustra las dificultades económicas que acarrea la quimioterapia:

«Tenemos una paciente que le pedían que antes de los días previos a aplicarse quimio comiera un poco de carne. Ella decía: “o como carne o vengo a hacerme la quimio, no me alcanza para todo”».

El acceso a la medicación fue un tema que surgió con mucha frecuencia en la instancia del formulario y en la reunión presencial. Las pacientes resaltaron la angustia que les generan las demoras, la burocracia, la dificultad en que les aprobaran la cobertura de los medicamentos, el temor a quedarse sin medicación, a que las demoras atenten contra la salud, el maltrato por parte del personal administrativo y la judicialización.

IMPACTO EN LA EQUIDAD E IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva sobre cómo consideran que puede impactar la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria nacional en los grupos más vulnerables, ya sea por su condición social, lugar de residencia, edad, género u otros factores que contribuyen a la inequidad.

Las participantes consideran que el tratamiento evaluado (en comparación con otros) demanda menos personal de hospital de día, representando un ahorro para el sistema, así como también del área administrativa, ya que el medicamento se retira de farmacia y no requiere cadenas de frío. Las pacientes sostienen que se disminuyen los costos por internación, por complicaciones de la quimioterapia, o por la no administración de fármacos costosos como los factores estimulantes de colonias de granulocitos o de antibióticos de amplio espectro, que son necesarios en las neutropenias febriles por quimioterapia. Comentan que con las nuevas tecnologías no se han producido infecciones que requieran internación y la neutropenia se resuelve retirando la medicación y luego disminuyendo la dosis.

Sostienen que en la situación actual no hay equidad en el sistema de salud: La posibilidad y la rapidez al acceso del tratamiento oncoespecífico dependen de la cobertura social que tenga la paciente. Las demoras en la entrega de la medicación, hacen que el beneficio que podría lograrse con la medicación se vea comprometido en ese tiempo de retraso. Desde las asociaciones de pacientes dicen: «Consideramos desde nuestra experiencia, que la peor inequidad, es enfermedad-pobreza».

Sugieren que es necesario prestar especial atención a los grupos vulnerables incluyendo a las personas en situación de pobreza, la disponibilidad de los servicios de salud, que incluya los nuevos tratamientos de alto costo, el acceso físico, geográfico y económico a dichos servicios, como también a la información en salud.

Los tratamientos de quimioterapia y radioterapia significan problemas de acceso al tratamiento para las poblaciones que viven lejos de los centros de atención donde se aplican. Por lo tanto, los participantes ven el tratamiento con palbociclib o ribociclib como un tratamiento que disminuye la inequidad para las poblaciones más alejadas de los grandes centros urbanos.

CONCLUSIONES

Los tratamientos con las tecnologías evaluadas son considerados como superadores de los tratamientos actuales. Los beneficios abarcan aspectos físicos, emocionales, económicos y sociales.

Las pacientes que experimentaron los dos tipos de tratamientos consideran que las nuevas tecnologías configuran un cambio radical. Ese cambio se refleja en la posibilidad de hacer las actividades cotidianas en comparación a padecer dolor, pérdida de autonomía, alteraciones en la apariencia física, impedimentos para relacionarse socialmente, entre otras.

CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES

El día 31 de octubre de 2019, representantes de los laboratorios Novartis Argentina, productores de ribociclib, y representantes de los laboratorios Pfizer Argentina, productores de palbociclib, presentaron ante la Mesa Decisora y la Mesa Técnica de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de ribociclib y palbociclib, respectivamente, para el tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER-2 negativo.

MARCO DE VALOR

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

De acuerdo a metodología GRADE para palbociclib y ribociclib:

- Pacientes postmenopausicas sin tratamiento previo: la calidad global de la evidencia es **MODERADA** teniendo en cuenta el desenlace crítico sobrevida global, dado por imprecisión.
- Pacientes pre/perimenopáusicas sin tratamiento previo: calidad global de evidencia **ALTA** para todos los desenlaces.
- Pacientes que recibieron terapia endócrina previa: calidad de evidencia **ALTA** para todos los desenlaces.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

- Pacientes postmenopausicas sin tratamiento previo: beneficio **CONSIDERABLE** para la supervivencia global y **MAYOR** para supervivencia libre de progresión. **MENOR** para síntomas, efectos adversos o complicaciones tardías serias/severas y calidad de vida.
- Pacientes pre/perimenopáusicas sin tratamiento previo: beneficio **MAYOR** para los desenlaces supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Beneficio **MENOR** síntomas, efectos adversos o complicaciones tardías serias/severas y calidad de vida.
- Pacientes que recibieron terapia endócrina previa: beneficio **MAYOR** para los desenlaces supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Beneficio **MENOR** síntomas, efectos adversos o complicaciones tardías serias/severas y calidad de vida.

IMPACTO ECONÓMICO

Se consideró que los inhibidores de CDK 4/6 evaluados tienen un impacto económico **NEGATIVO** en primera línea de tratamiento, mientras que es **INCIERTO** en segunda línea. Según nuestras estimaciones, la utilización de palbociclib como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo, genera un impacto presupuestario de USD 27.276.651 durante el primer año en comparación con letrozol monoterapia y este impacto aumenta a más del doble para el tercer año. Dado el supuesto de igual efectividad y los precios de adquisición estimados, el impacto presupuestario de la incorporación de ribociclib es menor en USD 3.589.339, en el primer año y de USD 7.930.623 para el tercer año cuando se lo compara con palbociclib. Si bien en nuestro modelo se realizó el supuesto de igual porcentaje de descuento sobre el precio de venta al público el costo mensual del tratamiento con palbociclib es un 15 % más alto en comparación con ribociclib.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

Las tecnologías han sido evaluadas en el contexto global de cáncer de mama, aunque las mismas al momento de la evaluación no presentan la misma efectividad en los subgrupos analizados. La incorporación de las mismas a las canastas de prestaciones, sin criterios de cobertura por contexto clínico, anticiparía una diferencia de efecto en las diferentes poblaciones, comprometiendo la equidad

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí Probablemente Sí Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí Probablemente Sí Probablemente No No

Finalmente, el impacto sobre la equidad se estima como:

Positivo – Probablemente positivo - Sin impacto –**Probablemente negativo** - Negativo

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama, al tratarse de una patología oncológica, se alinea con las metas de desarrollo sustentable y con las políticas sustanciales de la Secretaría de Gobierno de Salud. Las tecnologías en evaluación, en este sentido, se alinearían con dichas políticas. No obstante, debe considerarse que la potencial magnitud de la asignación de recursos a la cobertura de estas tecnologías supondría comprometer otras prestaciones y programas, lo que podría comprometer el cumplimiento de dichas metas y la continuidad de las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Finalmente, con la información con la que se cuenta hasta ahora, el impacto sobre la salud pública se estima como:

Positivo – Probablemente positivo - Sin impacto –**Probablemente negativo** - Negativo

CONCLUSIONES

- El ribociclib y el palbociclib (inhibidores de CDK 4/6) presentan el mismo mecanismo de acción y en el análisis de la evidencia se puede considerar que ambas moléculas presentan eficacia similar, por lo que su efecto puede considerarse de clase.
- En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo **pre o perimenopáusicas**, SIN tratamiento previo, el ribociclib asociado con inhibidores de aromatasa mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión; con un aumento de los eventos adversos serios, respecto de la monoterapia con inhibidores de aromatasa.
- En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo **posmenopáusicas**, SIN tratamiento previo, ribociclib o palbociclib asociados a inhibidor de aromatasa podrían mejorar la sobrevida global y mejoran la sobrevida libre de progresión; con un aumento de los eventos adversos serios, comparados con monoterapia con inhibidores de aromatasa.
- La utilización de estos inhibidores de CDK 4/6 en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo, supondría un impacto presupuestario de más de 25 millones de dólares en el primer año, pudiéndose triplicar para el tercer año.
- En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo **que recibieron tratamiento previo**, el ribociclib o palbociclib asociados a fulvestrant mejorarían la sobrevida libre de progresión, sin un impacto claro en la sobrevida global; con un aumento de los eventos adversos serios respecto de la monoterapia con fulvestrant.
- El impacto presupuestario en segunda línea es incierto.
- El impacto sobre la equidad y la salud pública de los tratamientos con palbociclib y ribociclib se consideraron como probablemente negativos.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

La consulta pública para el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°08, “*Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo*”, estuvo disponible en la página de CONETEC entre el 21 de noviembre y el 2 de diciembre de 2019. Se realizó a través de 2 tipos de formulario: uno para contribuciones técnico-científicas (profesionales de la salud y productores de tecnologías o sus representantes) y otro para la sociedad y población general (personas interesadas, pacientes, asociaciones, cuidadores, familiares y amigos de pacientes).

Al 2 de diciembre de 2019 se recibió una contribución técnico-científica y no se recibieron contribuciones por parte de la sociedad civil y población general.

La forma de contribución técnico-científica consta de dos partes: las características del participante y la contribución sobre el informe en consulta, estructurado con una pregunta sobre evidencia clínica, una sobre la evidencia económica

e impacto presupuestario, y un campo para comentarios adicionales. El formulario para la población general también se compone de dos partes: primero, las características del participante y segundo, campos para la contribución al informe en consulta.

La contribución técnico-científica fue realizada por el laboratorio Novartis S.A, productor de Kisqali, única marca registrada de ribociclib en el país.

El laboratorio productor señala que en la valoración del impacto en la sobrevida global de la combinación de ribociclib con fulvestrant, tanto en primera como en segunda línea, detallada en el informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria, se debió considerar los datos presentados en el último congreso de la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) en octubre del 2019.

El productor añade que la evidencia publicada en 2019 también debería haber sido tomada en cuenta en las asunciones tomadas para el análisis de impacto presupuestario, donde se describe igual efectividad para ribociclib y palbociclib. También argumenta que, para este análisis que compara ribociclib con palbociclib, debe considerarse la falta de desperdicio con el uso de ribociclib ante los cambios de dosis por las formulaciones comercialmente disponibles y la intensidad media de dosis descrita en los estudios Monaleesa-7, Monaleesa-3 y Monaleesa-2.

La evaluación de tecnologías tiene fecha de realización en septiembre de 2019, con fecha de búsqueda hasta el 30 de agosto de 2019, y publicación en 2019. La evidencia incluida y considerada es la mejor disponible publicada (con revisión de pares) hasta la fecha de búsqueda.

Para el análisis de impacto presupuestario se realizó la asunción de igual efectividad entre tratamientos debido a que la evidencia sobre eficacia y las guías de práctica relevadas para este informe coinciden en que ambos fármacos son equivalentes. Para este análisis se incluyó únicamente costos directos de los medicamentos, que acarrea una subestimación de los costos reales de los tratamientos, y las probabilidades de permanecer en cada línea de tratamiento hormonal se calcularon a partir de la estimación de los datos reportados en el ensayo clínico MONALEESA-2, que evalúan eficacia y seguridad de ribociclib más letrozol en comparación con letrozol monoterapia. Por lo antedicho, los cambios sugeridos por el productor de la tecnología no modificarían la valoración de la matriz sobre el impacto económico, ni las conclusiones del informe.

RECOMENDACIONES

Al evaluar la evidencia disponible sobre palbociclib y ribociclib, y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que, si bien existe evidencia de alta calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería mayor para sobrevida global en mujeres pre/perimenopáusicas sin tratamiento previo y en pacientes que recibieron terapia endocrina previa; y considerable para sobrevida global y mayor para sobrevida libre de progresión en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento previo; el impacto en la equidad y en la salud pública de la incorporación de la tecnología de la tecnología serían probablemente negativos; y el impacto en el aspecto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sustentabilidad del resto de las prestaciones del sistema de salud.

Teniendo en cuenta la información disponible hasta el momento y el contexto actual la Mesa Decisora NO recomienda la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria del país.

Solo en caso de una reducción en el precio de la tecnología que permita garantizar la sustentabilidad del resto de las prestaciones esenciales como promoción de salud, prevención, tratamiento y rehabilitación para todos los beneficiarios del sistema de salud argentino; podría considerarse la cobertura para aquellos grupos de pacientes donde se observó una mejora en la sobrevida global de acuerdo a los estudios incluidos.

En caso de decidirse su incorporación, se recomienda la definición de guías de diagnóstico y tratamiento basadas en evidencia en las que se establezcan criterios claros de inclusión, seguimiento y finalización del tratamiento de acuerdo a la evidencia disponible.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What Are the Risk Factors for Breast Cancer?
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama.
3. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Estadísticas Incidencia/Mortalidad.
4. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014;23(5):489–502. doi:10.1016/j.breast.2014.08.009
5. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973–979. doi:10.1002/cncr.22867
6. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: recomendaciones basadas en evidencia.
7. Food and Drug Administration (FDA). Palbociclib.
8. European Medicines Agency (EMA). Palbociclib.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Palbociclib.
10. Food and Drug Administration (FDA). Ribociclib.
11. European Medicines Agency (EMA). Ribociclib.
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ribociclib.
13. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.).
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709
17. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(9):1645-1652. doi:10.1080/03007995.2018.1479246
18. Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2019;14(2):139-148. doi:10.1007/s11523-019-00633-9
19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Observatorio de Cancer Global. Cáncer de mama.
20. Intituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas.
21. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Registro Institucional de Tumores de Argentina (RITA).
22. Banco Central de la República Argentina (BCRA). Cambio de divisas.
23. Mercosur. Guía metodológica para estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias.
24. Toss A, Venturelli M, Sperduti I, et al. First-Line Treatment for Endocrine-Sensitive Bone-Only Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019. doi:https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.011
25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303
26. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-729. doi:10.1007/s10549-018-05125-4
27. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
28. Finn RS, Crown J, Lang I, et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):1001. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001
29. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone

- Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909
30. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
 31. Huang H-W, Huang L-S, Xu Q-N, Wang H-B, Li X-Y, Lin J-Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13909. doi:10.1097/MD.00000000000013909
 32. Zhang T, Feng F, Zhao W, et al. Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5869–5880. doi:10.2147/CMAR.S176172
 33. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209–219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
 34. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926–1936. doi:10.1056/NEJMoa1810527
 35. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. doi:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
 36. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(8):1634–1657. doi:10.1093/annonc/mdy192
 37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines: Breast Cancer: Version 3.
 38. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
 39. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palbociclib más fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y que progresan al menos dos líneas de hormonoterapia y dos líneas de quimioterapia. Dic.
 40. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y sin tratamiento endocrino previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitar.
 41. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palbociclib más fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama

con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal.
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología S.

42. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Mama. Santiago, MINSAL.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptorpositive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Kisqali for Metastatic Breast Cancer.
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ibrance for Advanced Breast Cancer.
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ibrance (with Faslodex) for Advanced or Metastatic Breast Cancer.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Palbociclib in combination with fulvestrant for treating advanced, hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer after endocrine therapy.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ribociclib (breast cancer). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.
51. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ribociclib.
52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Palbociclib.
53. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Palbociclib.

